

Η αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων της HDL-χοληστερόλης

Γ.Π. Κυριακίδης

Περίληψη

Πληθώρα δεδομένων δείχνουν ότι η HDL-χοληστερόλη (HDL-C) παρουσιάζει αντιαθηρωγόνες, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Επίσης από επιδημιολογικά στοιχεία προκύπτει ότι η χαμηλή HDL-C είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Υψηλές τιμές HDL-C (>60 mg/dl) θεωρούνται αρνητικός παράγοντας κινδύνου που προστατεύει από τη στεφανιαία νόσο, ενώ χαμηλές τιμές HDL-C (<40 mg/dl) είναι θετικός παράγοντας κινδύνου που αυξάνει τον κίνδυνο. Τρεις είναι οι πιο σημαντικές παρεμβάσεις για την αύξηση της HDL-C, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, οι γενετικές και οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, τη διακοπή του καπνίσματος και τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλης. Στις γενετικές παρεμβάσεις περιλαμβάνονται τα πειραματικά ευρήματα στα διαγονιδιακά ζώα που υποστηρίζουν τα επιδημιολογικά δεδομένα, και η χρήση της apoA-IMilano. Στις φαρμακολογικές παρεμβάσεις περιλαμβάνονται οι χρήσεις φιμπρατών, νικοτινικού οξέος και στατινών, υποστηριζόμενες από μεγάλο αριθμό μελετών. Τα τελευταία χρόνια μελετάται η θεραπεία με αναστολείς της CETP σε κλινικό επίπεδο. Τα επίπεδα της HDL-C αυξάνονται με τη χρήση του ριμόναμπαντ, ενός αποκλειστή των CB1 υποδοχέων.

Εισαγωγή

Πληθώρα δεδομένων δείχνουν ότι η HDL-χοληστερόλη (HDL-C) παρουσιάζει αντιαθηρωγόνες, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες.¹ Επίσης από επιδημιολογικά στοιχεία προκύπτει ότι η χαμηλή HDL-C είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο.²⁻⁵ Στη μελέτη του Framingham βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της HDL-C και της στεφανιαίας νόσου κάτι που επίσης αποδείχτηκε και στη μελέτη PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster). Τα τελευταία χρόνια έχουν καταγραφεί οι πλειοτροπικές δράσεις της HDL-C⁶ και οι παθογενετικοί δεσμοί μεταξύ της HDL-C και της αθηροσκλήρωσης.⁷ Υψηλές τιμές HDL-C (>60 mg/dl) θεωρούνται αρνητικός παράγοντας κινδύνου που προστατεύει από τη στεφανιαία νόσο, ενώ χαμηλές τιμές HDL-C (<40 mg/dl) είναι θετικός παράγοντας κινδύνου που αυξάνει τον κίνδυνο.⁸ Μια ανάλυση δεδομένων από διάφορες μελέτες δείχνει ότι κάθε ελάττωση της HDL-C κατά 1mg/dl σχετίζεται με μια αύξηση του στεφανιαίου κινδύνου κατά 2% στους άνδρες και 3% στις γυναίκες.⁹

Όμως πέρα από τα επιδημιολογικά και μηχανιστικά δεδομένα χρειάζε-

ζονται μελέτες με καλό σχεδιασμό και εκτέλεση για την παροχή στοιχείων ικανών να βοηθήσουν στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παρακάτω θα αναφερθούμε στους τρεις από τους δυναμικά πολλούς τρόπους για την αύξηση της HDL-C, αρχικά στις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και μετά στις συνθετικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

Οι βασικές αλλαγές στον τρόπο ζωής για την αύξηση της HDL-C είναι η απώλεια βάρους στον υπέρβαρο, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και η διακοπή του καπνίσματος.

Στη Framingham offspring study¹⁰ φάνηκε η ανάστροφη σχέση μεταξύ του επιπέδου της παχυσαρκίας και της HDL-C, ενώ η Framingham study¹¹ έδειξε ότι η αυξανόμενη παχυσαρκία είναι ένας κύριος παράγοντας που οδηγεί στη μείωση της HDL-C με την πρόοδο της ηλικίας. Μία συγκεκριμένη ανάλυση δύο μελετών που εκτίμησε την επίδραση της δίαιτας και της άσκησης αποκάλυψε μια αύξηση της HDL-C κατά 4 mg/dl και μια ελάττωση των τριγλυκεριδίων κατά 18 mg/dl μετά από διάρκεια ενός έτους.¹²

Με τη διακοπή του καπνίσματος η HDL-C αυξάνει κατά 6-8 mg/dl και σημαντική αύξηση προκύπτει γρήγορα, ακόμη και σε 30 ημέρες. Κάπνισμα περισσότερο από 20 σιγαρέτα ημερησίως συσχετίζεται με μια σημαντική ελάττωση της HDL-C, ενώ άσκηση τουλάχιστον μιας ώρας ημερησίως και μέτρια κατανάλωση αλκοόλης αυξάνει την HDL-C.¹³ Οι μεταβολές της HDL-C οι σχετιζόμενες με παράγοντες του τρόπου ζωής είναι αναστρέψιμες με τις κατάλληλες παρεμβάσεις. Όπως φάνηκε στη Framingham offspring study¹⁴ η HDL-C δεν ήταν χαμηλότερη στους πρώην καπνιστές, που είχαν να καπνίσουν ένα χρόνο ή περισσότερο, συγκρινόμενη με άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ.

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλης έχει καρδιοπροστατευτική επίδραση και το μισό αυτής αποδίδεται στην αύξηση της HDL-C. Η κατανάλωση αλκοόλης έχει συσχετισθεί επίσης με χαμηλότερες τιμές hs-CRP, επίδραση που είναι ανεξάρτητη από τη δράση της στα λιπίδια.¹⁵ Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλης και στεφανιαίου κινδύνου μεταβάλλεται και από τα διάφορα σχήματα οινοποίησης,¹⁶ π.χ. ήπιοι και μέτριοι πότες διατρέχουν λιγότερο κίνδυνο από τους σοβαρούς πότες και τους απέχοντες. Επίσης η κατανάλωση μακριά από τα γεύματα σχετίζεται με αυξημένο στεφανιαίο κίνδυνο ανεξάρτητα από το μέγεθός της.¹⁶

Γενετικές παρεμβάσεις

Πειραματικά ευρήματα

Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα σε ζώα που υποστηρίζουν τα επιδημιολογικά ευρήματα σε ανθρώπους όσον αφορά την ανεξάρτητη φύση της χαμηλής HDL-C ως παράγοντα κινδύνου της αθηροσκλήρωσης.

Έγιναν πειράματα σε διαγονιδιακά ζώα που υπερεκφράζουν την ανθρώπινη απολιποπρωτεΐνη A-I (apoA-I). Σε τέτοια ζώα, τρεφόμενα με χοληστερόλη, προέκυψαν ίδιες αυξήσεις της LDL-C και της VLDL-C σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα της HDL-C στα διαγονιδιακά ζώα ήταν διπλάσια σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου.¹⁷ Δύο εβδομάδες μετά από τέτοια διατροφή οι αθηροσκληρωτικές βλάβες της επιφάνειας της θωρακικής αορτής ήταν οι μισές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης η περιεκτικότητα σε χοληστερόλη της αορτής ήταν η μισή εκείνης της ομάδας ελέγχου.

ApoA-IMilano

Η apoA-IMilano (apoA-I_M) είναι μια γενετική μορφή apoA-I που ταυτοποιήθηκε πρώτα πριν από 26 χρόνια σε τρία μέλη μιας οικογένειας που ζούσε στο Limone sul Garda, ένα χωριό της Βόρειας Ιταλίας.¹⁸ Στην apoA-I_M και στη θέση 173 περιέχεται η κυστεΐνη αντί της αργινίνης, κάτι που επιτρέπει τον σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών και έτσι τη δημιουργία ομοδιμερών και ετεροδιμερών με την apoA-II.¹⁹ Η μετάλλαξη μεταδίδεται κατά τον αυτισματικό επικρατούντα χαρακτήρα και όλοι οι μέχρι τώρα γνωστοί φορείς είναι ετεροζύγοι.²⁰ Χαρακτηριστικό αυτών των φορέων είναι η απουσία σημείων καρδιαγγειακής νόσου παρά τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα της HDL-χοληστερόλης.

Στη μελέτη των Sirtori και συν.²¹ περιελήφθησαν 21 φορείς με apoA-I_M, 42 άτομα ως ομάδα ελέγχου και άλλες δύο ομάδες ελέγχου (21 άτομα εκάστη) με υποαλφαλιποπρωτεΐναιμία (HA). Δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας apoA-I_M και των ομάδων ελέγχου στην ηλικία, στο φύλο, στον δείκτη μάζας σώματος, τη συστολική και διαστολική πίεση και στη γλυκόζη αίματος. Εντούτοις, η μέση HDL-C της ομάδας apoA-I_M (20 mg/dl) ήταν λιγότερο από το μισό των ομάδων ελέγχου (48,7 mg/dl) και ακόμη χαμηλότερη από εκείνες των δύο ομάδων με HA (29 και 27 mg/dl). Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (που χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης πρόωμης αγγειακής νόσου) μετρήθηκε σε τρεις θέσεις και βρέθηκε

αρκετά και στατιστικά σημαντικά αυξημένο [0,86 και 0,88 mm ($p < 0,05$)] και στις δύο ομάδες με ΗΑ. Αντίθετα το πάχος της ομάδας apoA-I_M (0,63 mm) δεν διέφερε σημαντικά από εκείνο της ομάδας ελέγχου (0,64 mm).

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της ανασυνδυασμένης apoA-I_M (garoA-I_M) πάνω στην αθηρωματική βλάβη σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και ένα αγγειογραφικό εύρημα >20% απόφραξης του αυλού μιας στεφανιαίας αρτηρίας μέσα σε 14 ημέρες μετά από ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου).²² Συνολικά 57 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή μία από τις δύο δόσεις garoA-I_M, 15 ή 45 mg/kg, χορηγούμενες σε πέντε εβδομαδιαίες εγχύσεις. Μετά από ενδαγγειακό υπερηχογραφικό έλεγχο φάνηκε η εκσεσημασμένη και στατιστικά σημαντική ελάττωση του ολικού όγκου του αθηρώματος που προέκυψε μετά τη χορήγηση της garoA-I_M. Ο ολικός όγκος του αθηρώματος μειώθηκε κατά 3 mm³ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, κατά 15 mm³ σε αυτούς που έλαβαν 15 mg/kg ($p < 0,05$), κατά 12 mm³ σε αυτούς που έλαβαν 45 mg/kg ($p < 0,01$) και κατά 14 mm³ σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν garoA-I_M ($p < 0,001$).

Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Φιμπράτες

Οι φιμπράτες ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερόλη και αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C.²³ Οι φιμπράτες δρουν κυρίως μέσω ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, των PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors).²⁴ Ειδικότερα δρουν μέσω των PPAR α , οι οποίοι εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ. Οι φιμπράτες αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C στο πλάσμα, επειδή αυξάνουν την ηπατική παραγωγή των apoA-I και apoA-II.²⁵ Επίσης μειώνουν την apoCIII (η οποία αναστέλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης), αυξάνοντας έτσι τη δραστηριότητα της τελευταίας και επομένως τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.²⁶ Ο συνδυασμός στατίνης-φιμπράτης ενέχει αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης, ο οποίος είναι μεγαλύτερος σε άτομα μεγάλης ηλικίας, σε εκείνα με υποθυρεοειδισμό ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, μακρολίδες και αζό-

λες. Στη συνέχεια θα αναφερθούν επιγραμματικά διάφορες κλινικές μελέτες όπου τονίζονται βασικά τα αποτελέσματά τους.

Helsinki heart study (HHS)

Πρόκειται για διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη πενταετούς διάρκειας. Χορηγήθηκαν γεμφιπροζίλη 1.200 mg ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 11%, ελάττωση της non-HDL-C κατά 14%, της LDL-C κατά 11% και των τριγλυκεριδίων κατά 35%.^{27,28} Η καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα μειώθηκε κατά 34% (95% CI 8-53, $P=0,02$) και συσχετίστηκε κυρίως με την αύξηση της HDL-C.

The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)

Πρόκειται για διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη πενταετούς περιόδου διάρκειας. Χορηγήθηκαν γεμφιπροζίλη 1.200 mg ή εικονικό φάρμακο σε 2.531 ασθενείς. Μετρήθηκαν τιμές λιπιδίων 12-18 μήνες μετά από τη θεραπεία.^{29,30} Στους ασθενείς που έλαβαν γεμφιπροζίλη παρατηρήθηκε αύξηση της HDL-C κατά 6%, μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 4%, των τριγλυκεριδίων κατά 31%, ενώ δεν μεταβλήθηκαν τα επίπεδα της LDL-C. Αποτέλεσμα αυτών ήταν η σημαντική μείωση κατά 22% των μη-θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των θανάτων από στεφανιαία συμβάματα, κατά 22% των εισαγωγών στα νοσοκομεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, όπως επίσης και η σημαντική μείωση κατά 29% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Σημαντική επίσης μείωση παρατηρήθηκε στον κίνδυνο παροδικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 59% και στον κίνδυνο καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής κατά 65%. Όλα τα προαναφερθέντα οφέλη προέκυψαν κυρίως από την αύξηση της HDL-C.

Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)

Στη μελέτη αυτή³¹ χορηγήθηκαν 400 mg μπεζαφιμπράτης ή εικονικού φαρμάκου σε 3.090 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, HDL-C <45 mg/dl, τριγλυκερίδια <300 mg/dl, LDL-C <180 mg/dl και ολική χοληστερόλη 180-250 mg/dl. Η μελέτη διήρκεσε περίπου 6 χρόνια και παρ' ότι αυξήθηκε η HDL-χοληστερόλη κατά 18% και μειώθηκαν τα τριγλυκερίδια κατά 21%, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των εμφραγμάτων. Αντίθετα σημαντική μείωση των εμφραγμάτων κατά 39,5% πα-

ρατηρήθηκε στους ασθενείς εκείνους που είχαν αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων >200 mg/dl, και κατά 41,5% σε εκείνους που είχαν αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων >200 mg/dl και HDL-C <35 mg/dl. Καμία σημαντική μείωση κινδύνου όμως δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς εκείνους με υπερτριγλυκεριδαίμια και HDL-C >35 mg/dl.

Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)

Η μελέτη αυτή έγινε σε νέους ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και παρουσίαζαν αρχικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης >200 mg/dl ή/και τριγλυκεριδίων >140 mg/dl. Η μπεζαφμπράτη επέφερε σημαντική επιβράδυνση της εξέλιξης των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία και μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα παρ' ότι δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή της LDL-C. Υπήρξε όμως ελάττωση των τριγλυκεριδίων κατά 35% και της HDL-χοληστερόλης κατά 8%.³²

Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT)

Η μελέτη αυτή έγινε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C. Η γεμφιμπροζίλη επιβράδυνε την εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία και τον σχηματισμό αθηρωματικών βλαβών σε μοσχεύματα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη.³³

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)

Στη μελέτη αυτή, 418 ασθενείς (άνδρες και γυναίκες) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ηλικίας 40-65 ετών) με ή χωρίς προηγούμενη στεφανιαία νόσο αντιμετωπίστηκαν με μικρονισμένη φαινοφιμπράτη (200 mg ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο για τρία χρόνια τουλάχιστον. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία ορατή στεφανιαία βλάβη και λιπιδαιμικό προφίλ τυπικού σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτοί που έλαβαν φαινοφιμπράτη παρουσίασαν ελάττωση της αγγειογραφικής εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου (42% λιγότερη εξέλιξη της στένωσης). Επίσης, παρουσίασαν σημαντική ελάττωση των τριγλυκεριδίων και της LDL-C και σημαντική αύξηση της HDL-C και του μεγέθους των LDL-σωματιδίων.³⁴

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study (FIELD)

Επειδή η προηγούμενη μελέτη δεν περιέλαβε κλινικά αποτελέσματα και επειδή τα δεδομένα της

επίδρασης των φιβρατών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο προήλθαν από αναλύσεις υποομάδων σχεδιάστηκε η μελέτη FIELD.³⁵ Πρόκειται για πολυεθνική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 5 ετών σε 9.795 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Χορηγήθηκαν μικρονισμένη φαινοφιμπράτη (200 mg ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο. Το 5,9% (n=288) των ασθενών με εικονικό φάρμακο και το 5,2% (n=256) εκείνων με φαινοφιμπράτη παρουσίασαν ένα στεφανιαίο συμβάν (σχετική ελάττωση 11%, [HR] 0,89, 95% CI 0,75-1,05, p=0,16). Αυτό το εύρημα αντιστοιχεί σε μία σημαντική κατά 24% ελάττωση του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μία μη-σημαντική αύξηση της θνητότητας της στεφανιαίας νόσου. Τα ολικά συμβάντα της καρδιαγγειακής νόσου ελαττώθηκαν σημαντικά από 13,9% σε 12,5%. Το τελευταίο εύρημα περιλαμβάνει μία κατά 21% ελάττωση της στεφανιαίας επαναγγείωσης. Η ολική θνησιμότητα ήταν 6,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 7,3% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης. Η φαινοφιμπράτη συσχετίστηκε με μικρότερα ποσοστά λευκοματινουρίας και αμφιβληστροειδοπάθειας που απαιτεί αντιμετώπιση με laser και αποδείχτηκε ότι είναι γενικά καλώς ανεκτή.

Νικοτινικό οξύ

Η πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τους κλινικούς ιατρούς για την άνοδο της HDL-C παραμένει το νικοτινικό οξύ. Έχουν αναφερθεί αρκετοί μηχανισμοί για την αύξηση αυτή, είτε αυξάνοντας την παραγωγή της είτε μειώνοντας τον μεταβολισμό της. Όμως οι παρενέργειές του, όπως το flush και οι δερματολογικές αντιδράσεις περιορίζουν τη χρησιμοποίησή του. Εξαιρέση αποτελεί η μορφή Niaspan (παρατεταμένη αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ), η οποία δεν κυκλοφόρησε στη χώρα μας. Όταν γίνεται ανεκτό, αυξάνει την HDL-C κατά 30%. Παρακάτω αναφέρονται επιγραμματικά διάφορες κλινικές μελέτες, όπου τονίζονται βασικά τα αποτελέσματά τους.

The Coronary Drug Project (CDP)

Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε έναν υψηλού κινδύνου πληθυσμό με ένα τουλάχιστον προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και παρακολούθηση για 6,2 χρόνια.³⁶ Οι έξι ομάδες θεραπείας έλαβαν ένα από τα παρακάτω φάρμακα: νικοτινικό οξύ 3.000 mg ημερησίως, κλοφιβρότη 1.800 mg/ημερα,

d-θυροξίνη 6 mg/ημέρα, οιστρογόνα 2,5 mg/ημέρα, οιστρογόνα 5 mg/ημέρα, ή εικονικό φάρμακο. Η κλοφιβράτη δεν βελτίωσε σημαντικά τις κλινικές εκβάσεις, ενώ η θυροξίνη και τα οιστρογόνα διακόπηκαν πρόωρα λόγω προβλημάτων ανοχής. Η θεραπεία με νικοτινικό οξύ ελάττωσε την ολική χοληστερόλη κατά 9,9% και τα τριγλυκερίδια κατά 26,1%. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη HDL-C, αλλά αυτά προφανώς είναι σαν των άλλων μελετών. Οι καρδιαγγειακές εκβάσεις βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από τη θεραπεία με νικοτινικό οξύ. Μεταγενέστερες αναλύσεις της CDP επιβεβαίωσαν ότι τα προγνωστικά οφέλη τα συνδεδεμένα με το νικοτινικό οξύ διατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την παρουσία ελαττωμένης γλυκόζης νηστείας, διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικού συνδρόμου.^{37,38}

The HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη³⁹ σε έναν πληθυσμό με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο, με στένωση >50% ενός στεφανιαίου αγγείου ή >30% τριών στεφανιαίων αγγείων. Η HDL-C ήταν <35 mg/dl στους άνδρες και <40 mg/dl στις γυναίκες. Στη μελέτη διάρκειας 3 ετών οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νικοτινικό οξύ 2.000 mg ημερησίως+σимвαστατίνη 10-30 mg ημερησίως, νικοτινικό οξύ+σимвαστατίνη±αντιοξειδωτικές βιταμίνες, αντιοξειδωτικές βιταμίνες ή εικονικό φάρμακο. Το νικοτινικό οξύ+σимвαστατίνη βελτίωσε αρκετά τη HDL-C (+29 vs+6 με εικονικό φάρμακο, p<0,001) και την LDL-C (-43 vs -9 με εικονικό φάρμακο). Παρατηρήθηκε υποχώρηση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε 1.273 βλάβες σε 9 τμήματα των εγγύς στεφανιαίων αρτηριών, ενώ εξελίχθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο κίνδυνος του συνολικού τελικού σημείου (στεφανιαίος θάνατος, μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, επιβεβαιωμένο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση για επιδεινούμενη ισχαιμία) ήταν 90% λιγότερος στο νικοτινικό οξύ+σимвαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου (p=0,03).

Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)

Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη⁴⁰ διάρκειας 2,5 ετών, όπου οι ασθενείς (με αυξημένη apo-B, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και >50% στένωση ενός στεφανιαίου αγγείου ή >30% στένωση τριών στεφανιαίων αγγείων) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νικοτινικό οξύ+κολεστιπόλη, λοβαστατίνη

ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε υποχώρηση της αθηροσκλήρωσης ως η μόνη μεταβολή στη βατότητα των στεφανιαίων αρτηριών στο 11% της ομάδας της συμβατικής θεραπείας, στο 39% της ομάδας του νικοτινικού οξέος + κολεστιπόλης και στο 32% της ομάδας του λοβαστατίνη+κολεστιπόλη. Ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ελαττώθηκε κατά 73% και στις δύο ομάδες των διπλών θεραπευτικών σχημάτων. Σε μια follow-up μελέτη για περίπου 8 χρόνια 75 ασθενών της FATS (FATS F/U) εκτιμήθηκε η διάρκεια της δράσης του τριπλού σχήματος νικοτινικό οξύ+κολεστιπόλη+λοβαστατίνη.⁴¹Μόνο το 1,3% της ομάδας του τριπλού σχήματος πέθανε κατά τη διάρκεια του follow-up συγκρινόμενο με το 19,8% της ομάδας ελέγχου (μείωση σχετικού κινδύνου 93%, p<0,001), όταν μόνο το 5,3% της ομάδας του τριπλού σχήματος και το 18,8% της ομάδας ελέγχου υπέστησαν καρδιαγγειακό θάνατο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (μείωση σχετικού κινδύνου 67%, p<0,02).

Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2

Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη⁴² διάρκειας ενός έτους, όπου οι ασθενείς ηλικίας >30 ετών με γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και λήψης μιας στατίνης (LDL-C<130 mg/dl, HDL-C<45 mg/dl), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Niaspan (παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ) ή εικονικό φάρμακο. Με τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου τοιχώματος της καρωτίδας φάνηκε η σημαντική εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης της καρωτίδας στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν υπήρχε καμία σημαντική εξέλιξη στην ομάδα του Niaspan.

Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)

Απλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη⁴³ διάρκειας 2 ετών (CLAS I) και 4 ετών (CLAS II) σε άνδρες με αγγειογραφικά στοιχεία αθηροσκλήρωσης και ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Οι ασθενείς, με ολική χοληστερόλη 185-350 mg/dl, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νικοτινικό οξύ+κολεστιπόλη ή εικονικό φάρμακο. Ξεκάθαρα αποτελέσματα φάνηκαν 4 έτη μετά, καθώς σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ελάμβαναν νικοτινικό οξύ+κολεστιπόλη δεν παρουσίασαν εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (52 vs 15% p<0,0001) ή παρουσίασαν υποχώρηση της αθηροσκλήρωσης (18 vs 6%, p=0,04).

Armed Forces Regression Study (AFREGS)

Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη⁴⁴ διάρκειας 2,5 ετών σε ασθενείς <76 ετών, με θετική δοκιμασία κόπωσης, 30-80% στένωση στεφανιαίων αγγείων, κανένα πρόσφατο καρδιαγγειακό σύμβαμα και LVEF $\geq 0,4$ (LDL-C ≤ 160 mg/dl, HDL-C <40 mg/dl). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νικοτινικό οξύ+γεμφιμπροζίλη+χολεστουραμίνη ή εικονικό φάρμακο. Στην τριπλή θεραπεία η περιοχική στένωση των στεφανιαίων αγγείων ελαττώθηκε κατά 1,35%, έναντι αύξησης κατά 0,81% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά στην εξέλιξη του αθηρώματος ήταν -2,16% υπέρ της τριπλής θεραπείας (p=0,04). Η αθηροσκληρωτική δεν εξελίχθηκε ή υποχώρησε στο 70% της τριπλής θεραπείας έναντι του 50% του εικονικού φαρμάκου (p=0,03). Η επίπτωση του δευτερογενούς τελικού σημείου (συνδυασμένη επίπτωση νοσοκομειακής περιθάλψης για στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαδερμική επέμβαση, αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή θάνατος) ήταν 12,7% στο τριπλό σχήμα και 26,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντιπροσωπεύοντας μια διαφορά 13,7% (95% CI 0,9-26,5) p=0,04.C

University of California San Francisco Arteriosclerosis Specialized Center of Research Intervention Trial (UCSF-SCOR)

Ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη⁴⁵ διάρκειας 2 ετών σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, (LDL-C >200 mg/dl), προσδιοριζόμενες ποσοτικά βλάβες στη στεφανιογραφία και χωρίς προηγούμενη αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή παλλαπλό έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς έλαβαν νικοτινικό οξύ+κολεστιπόλη±λοβαστατίνη ή συνήθη φροντίδα. Στην τριπλή θεραπεία η περιοχική στένωση των στεφανιαίων αγγείων ελαττώθηκε κατά 1,53%, έναντι αύξησης κατά 0,80% στην ομάδα ελέγχου (p=0,039). Επίσης οι περισσότεροι ασθενείς της τριπλής θεραπείας παρουσίασαν υποχώρηση της αθηροσκληρωτικής (33% vs 13%, p=0,06).

Στατίνες

Οι στατίνες έχουν σχετικά μικρή επίδραση στα επίπεδα της HDL-C, αλλά είναι αποτελεσματικές στη μείωση του κινδύνου των στεφανιαίων συμβαμάτων σε ασθενείς με χαμηλή HDL-C. Η

Lipoprotein and Coronary Angiography Study (LCAS) συνέκρινε τη φλουβαστατίνη⁴⁶ με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με χαμηλή έναντι υψηλής HDL-C. Υπήρξαν αγγειογραφικά δεδομένα από 339 ασθενείς από τους οποίους το 20% είχαν αρχική HDL-C <35 mg/dl. Η μέση HDL-C στις ομάδες με τη χαμηλότερη και την υψηλότερη HDL-C ήταν 32 mg/dl και 47 mg/dl αντίστοιχα. Στην ομάδα με τη χαμηλή HDL-C, η μέση μεταβολή στην ελάχιστη διάμετρο του αυλού των στεφανιαίων αθηροσκληρωτικών βλαβών ήταν 0,065 mm για τις στατίνες έναντι 0,274 mm για το εικονικό φάρμακο (p=0,0004). Στην ομάδα με την υψηλή HDL-C, η μέση μεταβολή στην ελάχιστη διάμετρο του αυλού των στεφανιαίων αθηροσκληρωτικών βλαβών ήταν 0,036 mm για τις στατίνες έναντι 0,083 mm για το εικονικό φάρμακο (p=NS).

Στη West of Scotland Coronary Prevention Trial (WOSCOPS) εκτιμήθηκαν οι κλινικές εκβάσεις της πρραβαστατίνης⁴⁷ σε 6.595 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, όπου και υπήρξε μία ευρεία διαστροφώτωση των επιπέδων της HDL-C. Αυτοί οι ασθενείς βέβαια είχαν όφελος σε απόλυτους όρους από τη στατίνη, αλλά σε σχετικούς όρους η αναλογούσα μείωση του κινδύνου από τη στατίνη ήταν η ίδια στα διάφορα τεταρτημόρια της HDL-C. Ίδια αποτελέσματα εξήχθησαν και από τις μελέτες άλλων στατινών.⁴⁸ Σε κάθε περίπτωση, δεδομένου του αυξημένου κινδύνου ραβδομυόλυσης σε συνδυασμό με φμπράτες και του μεγάλου οφέλους σε απόλυτους όρους από τις στατίνες, ο συνδυασμός τους με το νικοτινικό οξύ φαίνεται να είναι μια λογική και αποτελεσματική στρατηγική στην ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με χαμηλή HDL-C.

Αναστολή της CETP

Τα HDL σωματίδια διαθέτουν τη χοληστερόλη τους είτε επιστρέφοντάς την απευθείας στο ήπαρ μέσω του καθαριστή υποδοχέα SR-B1 για αποβολή στη χολή ή για ανακύκλωση, είτε έμμεσα μεταφέροντάς την στο κλάσμα VLDL/LDL με μια διαδικασία που γίνεται μέσω της CETP (cholesterol ester transfer protein).

Αυτή, η μέσω της CETP μεταφορά, μπορεί να είναι προ-αθηρωγόνος και η φαρμακολογική αναστολή της είναι υπό κλινική διερεύνηση.⁴⁹ Η πρώτη αναφορά έγινε με τη χρησιμοποίηση ενός πειραματικού αναστολέα του JTT-705, που σε ημερήσιες δόσεις 300, 600 και 900 mg έγινε καλά ανεκτός και παρουσίασε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της HDL-C

και ελάττωση της LDL-C. Μετά από 28 ημέρες τα 900 mg/24ωρο ελάττωσαν τη CETP κατά 37%, αύξησαν τη HDL-C κατά 34% και μείωσαν την LDL-C κατά 7%⁵⁰. Πιο πρόσφατα αναφέρθηκε η τορσετραπίβη που σε δόσεις από 10 mg μέχρι 240 mg/24ωρο για 14 ημέρες αύξησε τη HDL-C κατά 16-91% και μείωσε την LDL-C κατά 21-42%⁵¹. Σε μια άλλη μελέτη με τορσετραπίβη⁵² και ατορβαστατίνη, οι ασθενείς που έλαβαν τορσετραπίβη 120 mg/24ωρο αύξησαν τη HDL-C κατά 61% και 46%, με ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης, ή όχι, αντίστοιχα. Σε δόση 120 mg δις ημερ. η τορσετραπίβη αύξησε τη HDL-C κατά 106%.

Εδώ αξίζει να αναφερθεί και το εμβόλιο για την αναστολή της CETP, το οποίο θα βελτιώσει τη συμμόρφωση σε σύγκριση με τους μικρομοριακούς αναστολείς της CETP.⁵³ Στη μελέτη των Davidson MH και συν. γίνεται αναφορά στην ασφάλεια και ανοσογονικότητα ενός εμβολίου για την αναστολή της CETP, σε υγιείς ενήλικες.⁵⁴

Στην ανασκόπησή τους, οι Forrester J και συν.⁵⁵ ενσωματώνοντας τα δεδομένα από ζώα και ανθρώπους, θεωρούν ότι η δράση της CETP και η αναστολή της επηρεάζονται από γενετικούς και μεταβολικούς παράγοντες. Η ανεπάρκεια της CETP μπορεί να είναι αντιαθηρωγόνος όταν συνδυάζεται με σημαντική αύξηση της HDL-C αλλά όχι όταν συνδυάζεται με υπερτριγλυκεριδαμία, μεγάλη αύξηση της LDL-C ή επίτευξη χαμηλών επιπέδων HDL-C. Έτσι, παρά τον μεγάλο αριθμό δεδομένων δεν μπορούμε να προβλέψουμε την αντιαθηρωγόνο δράση της αναστολής της CETP ή να καθορίσουμε τους ανθρώπους στους οποίους η παρέμβαση θα είναι περισσότερο ή λιγότερο αποτελεσματική.

Αποκλεισμός των CB1 υποδοχέων

Ο φαρμακευτικός αποκλεισμός των CB₁ υποδοχέων από το ριμόναμπαντ αποτελεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Μελέτες της φάσης III που συμπληρώθηκαν είναι η RIO-Europe⁵⁶, η Rio-Lipids⁵⁷, η Rio-North America⁵⁸ and η Rio-Diabetes⁵⁹, στις οποίες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική απώλεια βάρους και βελτιώσεις στην περιφέρεια μέσης, τα επίπεδα λιπιδίων, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο και την HbA1c. Στις παραπάνω μελέτες και σε ό,τι αφορά την ανασκόπηση παρατηρήθηκε αύξηση της HDL-C κατά 26%, 23%, 15% στο 1ο και 22% στο 2ο έτος και 15,4% αντίστοιχα.

Συμπεράσματα

Η χαμηλή HDL-C έχει ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και οι παρεμβάσεις για την αύξηση των επιπέδων της μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου. Εκτός από τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, συνδυασμένη θεραπεία με στατίνες και νικοτινικό οξύ ή φμπράτες φαίνεται να είναι μια λογική και αποτελεσματική στρατηγική για την ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με χαμηλή HDL-C, κάτι που υποστηρίζεται επαρκώς και από κλινικές μελέτες. Αισιόδοξα μηνύματα έρχονται και από την κλινική διερεύνηση της αναστολής της CETP. Σημαντική είναι επίσης η αύξηση της HDL-C από τη χρήση του ριμόναμπαντ, ενός αποκλειστή των CB₁ υποδοχέων.

Abstract

Kyriakidis GP. Low-HDL-cholesterol treatment. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 4: 272-281.

An abundance of data shows that HDL-cholesterol presents anti-atherogenic, antioxidant, antiinflammatory and antithrombotic properties. Also from epidemiological data is demonstrated that low HDL-cholesterol is an independent risk factor for coronary heart disease. High HDL-C values (>60 mg/dl) are considered negative risk factor that protect from coronary heart disease, whereas low HDL-C values (<40 mg/dl) are positive risk factor that increase risk. The most significant interventions for HDL-C elevation are three, lifestyle interventions, synthetic interventions and pharmacologic interventions. Lifestyle interventions include weight loss, increased physical activity, smoke cessation and moderate alcohol consumption. Synthetic interventions include experimental findings in transgenic animals that support the epidemiological data and the use of apoA-IMilano. In pharmacological interventions is included the use of fibrates, nicotinic acid and statins supported from a great number of studies. Last years CETP inhibitors are under clinical investigation. HDL-C levels are increased by CB1 blocker rimonabant.

Βιβλιογραφία

1. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2005; Suppl 7: F4-F8.
2. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.

3. *Castelli WP, Garisson RJ, Wilson PW, et al.* Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-38.
4. *Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH.* Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscer Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 107-113.
5. *Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al.* High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl): S11-S20.
6. *Lacko AG, Barter P, Ehnholm C, et al.* International symposium on basic aspects of HDL metabolism and disease prevention. *J Lipid Res* 2000; 41: 1695-99.
7. *Barter PJ, Nicholis S, Rye KA.* Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95:764-772.
8. *The Expert Panel.* 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). *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
9. *Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ.* High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
10. *Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP et al.* Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study. *Metabolism* 1980; 29: 1053-60.
11. *Wilson PW, Anderson KM, Harris T, et al.* Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: The Framingham Study. *J Gerontol* 1994; 49:M252-M257.
12. *Avenell A, Brown TJ, McGee MA, et al.* What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behavior therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:293-316.
13. *Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM, et al.* Lifestyle determinants of HDL-C: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2004; 147:529-535.
14. *Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, et al.* Cigarette smoking and HDL-C: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 1978; 30: 17-25.
15. *Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM.* Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*.2003; 107: 443-447.
16. *Rehm J, Sempos CT, Trevisan M.* Alcohol and cardiovascular disease: more than one paradox to consider. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and risk of coronary heart disease: a review. *J Cardiovasc Risk.* 2003; 10: 15-20.
17. *Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, et al.* Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. *Circulation* 1996; 94: 713-717.
18. *Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, II et al.* A-IMilano apoprotein. Decreased HDL-C levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980; 66: 892-900.
19. *Weisgraber KH, Bersot tp, Mahley RW, et al.* A-IMilano apoprotein. Isolation and characterization of a cysteine -containing variant of the A-I apoprotein from human HDLs. *J Clin Invest* 1980; 66: 901-907.
20. *Gualandri V, Franceschini G, Sirtori CR, et al.* A-IMilano apoprotein identification of the complete kindred and evidence of a dominant genetic transmission. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1083-1097.
21. *Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, et al.* Cardiovascular status of carriers of the apoA-IMilano mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation* 2001; 103: 1949-1954.
22. *Nissen SE, Tsunoda EM, Tuzcu EM, et al.* Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-2300.
23. *Staels B, Dalongeville J, Auwerx J, et al.* Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.
24. *Peters JM, Hennuyer N, Staels B, et al.* Alteration on lipoprotein metabolism in PPAR α -deficient mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 27307-27312.
25. *Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, et al.* Opposite regulation of human versus mouse apoA-I by fibrates in human apoA-I transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 2408-2416.
26. *Staels B, Vu-Dak N, Kosykh V, et al.* Fibrates down-regulate apoCIII expression independent of induction of peroxisomal acyl co-enzyme A oxidase. *J Clin Invest* 1995; 95: 705-712.
27. *Frick MH, Elo O, Haapa K, et al.* Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-age men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237- 1245.
28. *Manninen V, Elo O, Frick MH, et al.* Lipid alterations and decline in the incidence heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-651.
29. *Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low level of HDL-C. Veterans Affairs HDL-C Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
30. *Robins SJ, Collins D, Witters JT, et al.* VA-HIT Study Group. Veterans Affairs HDL-C Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591.
31. *Bezafibrate Infarction Prevention Study Group.* Secondary prevention by raising HDL-C and reducing triglyceri-

- des in patients with coronary artery disease: Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
32. *Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al.* Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-853.
 33. *Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al.* 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. Lipid Coronary Angiography Trial (Locat) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 2137-2143.
 34. *Anonymous.* Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
 35. *FIELD Study Investigators.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
 36. *Coronary Drug Project Research Group.* Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-381.
 37. *Canner PL, Furberg CD, McGovern ME.* Niacin decrease myocardial infarction and total mortality in patients with impaired fasting glucose or glucose intolerance: results from Coronary Drug Project. *Circulation* 2002; 106: 611-636.
 38. *Canner PL, Furberg CD, McGovern ME.* Niacin decrease myocardial infarction and total mortality similarly in patients with and without metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl A): 291A.
 39. *Brown BG, Zhao X-Q, Chait A, et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-1592.
 40. *Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al.* 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.
 41. *Brown BG, Brockenbrough A, Zhao X-Q, et al.* Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: A 10-year familial atherosclerosis treatment study (FATS) follow up.(Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-635.
 42. *Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.* 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.
 43. *Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, et al.* Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* 1990; 264: 3013-3017.
 44. *Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al.* A randomized trial of a strategy for increasing HDL cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005; 142: 95-104.
 45. *Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al.* Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-3012.
 46. *Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al.* Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999; 99: 736-743.
 47. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group.* Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 1998; 97: 1440-1445.
 48. *Sacks FM.* The relative role of LDL-C and HDL-C in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials. *Am J Cardiol* 2001; 88: 14N18N.
 49. *Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, et al.* Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:160-1.
 50. *de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al.* Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation* 2002; 105: 2159-2165.
 51. *Clark RW, Sufin ta, Ruggeri RB, et al.* Raising HDL in humans through inhibition of CETP: an initial multi-dose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 490-497.
 52. *Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al.* Effects of an inhibitor of CETP on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1505-1515.
 53. *Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, et al.* Vaccine-Induced Antibodies Inhibit CETP Activity In Vivo and Reduce Aortic Lesions in a Rabbit Model of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2106-2112.
 54. *Davidson MH, Maki K, Umporovicz D, et al.* The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults. *Atherosclerosis* 2003; 169(1): 113-20.
 55. *Forrester J, Makkar R, Shah P.* Increasing HDL-C in Dyslipidemia by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition. *Circulation* 2005; 111: 1847-1854.
 56. *Van Gaal LF, Rissanen AM, Sheen AJ, et al for the Rio-Europe Study Group.* Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the Rio-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
 57. *Després JP, Golay A, Sjöström I.* for the Rio-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
 58. *Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et. al. for the*

Rio-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker on weight and cardiovascular risk factors in overweight or obese patients. *Rio-North America: a randomized controlled trial.* JAMA 2006; 295: 761-775.

59. *Sheen AJ, Finer N, Hollander P, et. al. for the Rio-Diabetes Study Group.* Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 2006; DOI:10.1016/S0140-6736(06)69571-8.

Λέξεις κλειδιά:

Δυσλιπιδαιμία
Αθηρωσκλήρωση
Καρδιαγγειακός κίνδυνος
Αναστολείς CETP
CB₁ αποκλειστές

Key words:

Dyslipidemia
Atherosclerosis
Cardiovascular risk
CETP inhibitors
CB1 blockers