

Nuove prospettive nella riduzione del rischio cardiovascolare: focus su HDL

New perspectives in cardiovascular risk reduction: focus on HDL

Stefania Paolillo, Giuseppe Luca Della Ratta, Alice Vitagliano, Annapaola Cirillo, Elisabetta Lardino, Tiziana Formisano, Irma Fabiani, Angela Maria Pellegrino, Pietro Riello, Pasquale Perrone Filardi

ABSTRACT: *New perspectives in cardiovascular risk reduction: focus on HDL. S. Paolillo, G.L. Della Ratta, A. Vitagliano, A. Cirillo, E. Lardino, T. Formisano, I. Fabiani, A.M. Pellegrino, P. Riello, P. Perrone Filardi.*

Cardiovascular diseases represent the leading cause of morbidity and mortality worldwide, mostly contributing to hospitalizations and health care costs. Dyslipidemias represent one of the major cardiovascular risk factor and its management, throughout life-style modifications and pharmacological interventions, has shown to reduce cardiac events. The risk of

adverse cardiovascular events is related not only to elevated LDL blood levels, but also to decreased HDL concentrations, that exhibit protective effects in the development of atherosclerotic process. Aim of this review is to summarize current evidences about defending effects of such lipoproteins and to show the most recent pharmacological strategies to reduce cardiovascular risk through the increase of their circulating levels.

Keywords: dyslipidemia, HDL, cardiovascular risk.

Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 27-30.

Department of Advanced Biomedical Sciences, Federico II University, Naples.

Corresponding author: Pasquale Perrone Filardi, MD, PhD; Department of Advanced Biomedical Sciences; Federico II University; Via Pansini 5, I-80131 Naples, Italy; Phone/Fax: +390817462224; E-mail address: fpperron@unina.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) continuano a rappresentare la prima causa di mortalità e morbilità in tutto il mondo, nonostante gli enormi progressi in campo diagnostico-terapeutico registrati negli ultimi anni e la significativa riduzione della mortalità per cardiopatia ischemica [1]. In particolare, il rischio di recidive di eventi CV rimane particolarmente elevato nei soggetti che hanno subito una sindrome coronarica acuta (SCA), nei quali le linee guida [2-7] raccomandano una serie di interventi farmacologici e non farmacologici derivati dai risultati di studi clinici di intervento. È noto che le alterazioni del profilo lipidico rappresentano uno dei principali fattori coinvolti nella genesi delle lesioni aterosclerotiche e nell'evoluzione della patologia coronarica e che tale rischio è legato non solo ad elevate concentrazioni di lipoproteine plasmatiche a bassa densità (low density lipoprotein, LDL), quanto al ruolo indipendente di ridotte concentrazioni di lipoproteine plasmatiche ad alta densità (high density lipoprotein, HDL). A queste ultime è stato negli anni attribuito un ruolo di ateroprotezione che ha guidato e continua a guidare la ricerca farmacologica verso nuovi agenti in grado di potenziarne il ruolo favorevole sull'endotelio vascolare e sulla progressione della malattia aterosclerotica.

Lo scopo di questa revisione vuole essere quello di riassumere le conoscenze riguardo all'effetto pro-

tettivo delle HDL, nonché alla loro correlazione con la patologia CV e di evidenziare le nuove prospettive per la riduzione del rischio CV residuo attraverso il controllo farmacologico dei livelli plasmatici di tali lipoproteine.

HDL e rischio cardiovascolare

Sin dal 1977 i primi risultati del Framingham Heart Study hanno sottolineato il ruolo indipendente delle HDL nel determinismo delle patologie CV. In particolare, Gordon *et al.* [8] hanno per primi identificato, in una coorte di 2.815 uomini e donne di età compresa tra 49 e 82 anni, il colesterolo HDL come potente predittore di eventi avversi, con una correlazione inversa con l'incidenza di eventi coronarici ($p < 0.001$), mostratasi maggiore ed indipendente rispetto a quella osservata per il colesterolo LDL ($p < 0.05$) e che si manteneva tale anche dopo correzione per altri lipidi plasmatici e per i tradizionali fattori di rischio CV. In seguito, lo stesso gruppo [9], in un'analisi di confronto di quattro studi prospettici americani, ha dimostrato una riduzione del rischio di eventi coronarici pari al 2-3% per 1 mg/dl d'incremento di HDL. Grande attenzione è stata quindi rivolta negli anni a tali lipoproteine con l'identificazione, sempre da parte dei ricercatori del Framingham [10], del ruolo predittivo del colesterolo HDL riguardo anche alla mortalità coronarica e con la presentazione di numerosi studi prospettici

che ne hanno sempre dimostrato il ruolo protettivo. Tali evidenze hanno condotto all'inserimento delle HDL nel calcolo del rischio di eventi cardiaci avversi. Le ultime linee guida europee sulla prevenzione CV [7] evidenziano, infatti, come il colesterolo HDL agisca come variabile indipendente quando inserito nel calcolo del rischio globale, e come tale effetto sia presente in entrambi i sessi ed in tutti i gruppi di età, incluse le donne di età avanzata. In aggiunta, viene sottolineato come soggetti con bassi livelli plasmatici di HDL possano in realtà essere ad un livello più alto di rischio rispetto a quanto calcolato dalle carte proposte. Risulta quindi evidente il ruolo preminente assunto nel corso degli anni dalle lipoproteine ad alta densità, di cui nel tempo se ne sono chiariti gli effetti pleiotropici di protezione dall'aterogenesi, come di seguito illustrato.

HDL e meccanismi di ateroprotezione

Le HDL sono una famiglia eterogenea di lipoproteine plasmatiche, con diverse sottopopolazioni che variano per densità, dimensione e composizione apolipoproteica. Il ruolo protettivo delle HDL sembra derivare principalmente dalla loro attività di trasporto inverso del colesterolo (reverse cholesterol transport, RCT), benché negli ultimi tempi altri meccanismi d'azione siano stati identificati. La prima fase di composizione delle HDL inizia con il legame dell'apolipoproteina A-I (Apo A-I), prodotta principalmente dal fegato, con fosfolipidi e particelle di colesterolo non esterificato derivanti dai tessuti circostanti, mediante l'intervento dell'ATP-binding-cassette1 (ABCA1) con la formazione delle HDL "nascenti" [11]. In tali particelle il colesterolo viene esterificato dall'enzima lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT) e esteri del colesterolo neosintetizzati vengono captati direttamente dal fegato attraverso un recettore scavenger detto SR-BI, oppure vengono trasferiti dalla "cholesteryl ester transfer protein" (CETP) a lipoproteine ricche in trigliceridi, che vengono successivamente rimosse dal fegato [12]. Si realizza, in questo modo, un trasporto netto di particelle di colesterolo dalla parete vascolare al fegato con successiva eliminazione per via fecale. In aggiunta a tale azione, le HDL sono state riconosciute come agenti antiossidanti, antiapoptotici ed antinfiammatori [13]. Le proprietà antiossidanti delle HDL derivano dall'interazione di tali lipoproteine con differenti enzimi antiossidanti, con l'effetto di limitare l'ossidazione delle LDL e di agire come detossificanti fisiologici di tali particelle [14]. Riguardo al ruolo antiapoptotico, come dimostrato su cellule endoteliali, le HDL, agendo sui meccanismi di signaling intracellulare coinvolti nella morte cellulare, sono responsabili di un'umentata resistenza di tali componenti alle LDL ossidate e ai loro effetti apoptotici e tossici [15]. In fine, le HDL rivestono un ruolo come agenti antinfiammatori. In particolare, precedenti studi in vitro su campioni animali, hanno dimostrato che le HDL inibiscono l'espressione di molecole di adesione endoteliale e che, su cellule umane, sono responsabili della inibizione della proteina chemotattica per i monociti (MCP 1), limitando il processo infiammatorio che è alla base della formazione della placca aterosclerotica [16, 17]. Sulla base

di queste evidenze risulta chiaro il ruolo protettivo delle HDL nel determinismo della patologia aterosclerotica e trova conferma l'impegno della ricerca farmacologica nel promuovere agenti in grado di modificarne le concentrazioni plasmatiche.

Il controllo delle HDL nella riduzione del rischio CV residuo

Le statine, per i loro effetti di riduzione delle LDL e per i potenziali effetti pleiotropici [18-21], continuano a rappresentare la classe di farmaci di maggiore efficacia per il controllo dei livelli di LDL e per la riduzione del rischio CV [11]. Tuttavia, il beneficio potenziale delle statine viene in parte mitigato dal mancato raggiungimento dei livelli target consigliati di LDL nella maggior parte dei pazienti in prevenzione secondaria [22, 25]. Accanto al raggiungimento dei target terapeutici per le LDL, è ipotizzabile, infatti, che il rischio residuo possa essere affrontato anche attraverso nuovi bersagli terapeutici lungo il complesso processo di sviluppo dell'aterosclerosi, che vanno di là dell'approccio preminentemente basato sulla riduzione delle LDL. In particolare, è stato recentemente testato il ruolo dell'innalzamento delle HDL quale target terapeutico da raggiungere nella riduzione del rischio CV. I ridotti livelli di HDL rappresentano un fattore di rischio CV indipendente, riconosciuto dalle ultime linee guida europee [7] ed incorporato nel calcolo del rischio CV. Tuttavia, rimane ancora indeterminato se l'innalzamento farmacologico delle HDL si associ ad un miglioramento prognostico.

Nel 1999 lo studio VA-HIT trial [26] dimostrò che il gemfibrozil (un derivato dell'acido fibrico che riduce i trigliceridi ed aumenta i livelli serici di Apo-A-1 ed HDL), aumentando al di sopra di 40 mg/dl i livelli di HDL, riduceva il rischio relativo di infarto miocardico del 22%, in pazienti con valori di LDL non corrispondenti ai target attuali e non in terapia statinica. I fibrati dunque, stimolando l'idrolisi delle lipoproteine contenenti trigliceridi (chilomicroni e lipoproteine a bassissima densità - VLDL) ed inducendo contemporaneamente la sintesi epatica di HDL ed Apo-A-1, furono fra i primi farmaci a sollevare l'attenzione verso l'aumento delle HDL come meccanismo protettivo contro l'aterosclerosi ed aprirono la strada ad una serie di molecole in grado di indurre un aumento delle HDL. I primi trials clinici investigarono l'utilizzo dell'Apo-I Milano [27], un'Apo-A ricombinante coniugata con fosfolipidi, dimostrando una riduzione significativa delle placche aterosclerotiche. Tuttavia lo studio ACCORD [28] nel 2007 non riuscì a dimostrare un beneficio derivante dall'associazione dei fenofibrati alla statina nei pazienti diabetici, pur evidenziando, in un'analisi di sottogruppo, un favorevole effetto nei pazienti con elevati livelli di trigliceridi e ridotte HDL.

L'effetto dell'aumento dei livelli di HDL è stato valutato anche attraverso l'impiego della niacina nello studio AIM-HIGH [29] che non è riuscito a dimostrare un effetto favorevole quando si somministra niacina a pazienti in terapia statinica che sono già a target lipidico, mentre è in corso lo studio HPS2-THRIVE, nel quale sono stati arruolati più di 25000 pazienti per investigare l'impatto dell'innalza-

mento delle HDL sull'incidenza di eventi CV, ed i cui risultati sono attesi per il corrente anno. Anche gli studi condotti con la associazione di acido nicotinico e laropirant non hanno ottenuto i risultati auspicati, anzi è stata osservata una riduzione paradossale dei livelli di HDL nel 46% dei pazienti trattati [30, 31].

Un'altra classe di farmaci ad azione sulle HDL è quella degli inibitori della colesteril-ester-transferasi (CETP): l'inibizione di questo enzima, che fisiologicamente promuove il trasporto di colesterolo dalle HDL verso altre lipoproteine, determina un aumento netto della frazione HDL del colesterolo circolante [32]. Il primo degli inibitori della CETP testato in studi clinici (ILLUMINATE trial) fu il torcetrapib [33]: in circa 15000 pazienti che assumevano atorvastatina a dosaggio efficace per ridurre le LDL <100 mg/dl, il co-trattamento con torcetrapib aumentava i livelli di HDL del 70% e riduceva le LDL del 25% determinando però un aumento di mortalità che condusse alla sospensione prematura dello studio spiegato con l'aumento della pressione arteriosa sistemica, dei livelli serici di aldosterone, sodio e bicarbonato con contemporanea riduzione della potassiemia [34]. Tuttavia, nonostante questa prima esperienza negativa, gli inibitori della CETP sviluppati in seguito non hanno mostrato tali effetti ed hanno potuto essere testati in studi di fase II-III [35, 36]. L'effetto dell'anacetrapib sul profilo lipidico è stato valutato su 1623 pazienti già in terapia con statina e confrontato con placebo nello studio DEFINE [36]. Da tale studio è emerso come una dose giornaliera di anacetrapib 100 mg riduca del 40% i livelli di LDL ed aumenti del 138% quelli delle HDL, senza particolari effetti collaterali. È in corso lo studio di fase III che indaga invece le modificazioni di mortalità e morbilità CV con anacetrapib (REVEAL trial) progettato per randomizzare 30000 pazienti con SCA già trattati con statine a terapia aggiuntiva con anacetrapib o placebo. Il dalcetrapib, dopo essere stato testato su modelli animali, ha dimostrato di riuscire ad indurre un aumento del 28% dei livelli di HDL, con scarsi effetti sulla frazione LDL e soddisfacente tollerabilità [37]. Dopo una prima valutazione di end-points surrogati come la riduzione delle placche ateromasiche ed il miglioramento del flusso arterioso, è stato avviato un trial randomizzato di fase III (dal-OUTCOMES) al fine di investigare la differenza di incidenza di eventi CV maggiori in 15000 pazienti randomizzati a dalcetrapib 600 mg al giorno o placebo dopo SCA [38] che è stato però interrotto nel Maggio 2012 a causa del mancato beneficio dimostrato dal dalcetrapib in sede di analisi preliminare.

Altri due inibitori della CETP, dopo aver dimostrato un significativo aumento delle HDL ed altrettanto significativa riduzione delle LDL, sono in via di sviluppo: l'evacetrapib [39] ed il BAY 60-5521 [40], ma mancano attualmente dati sui loro possibili effetti in termini di riduzioni dell'outcome CV.

Dunque attualmente la situazione riguardo agli effetti di un innalzamento delle HDL è piuttosto controversa e non vi sono attualmente evidenze che il mero innalzamento di tali lipoproteine conferisca dei benefici in termini di riduzione degli eventi, mentre si sta sempre più diffondendo il concetto di "HDL disfunzionante", soprattutto nei pazienti con cardiopatia ischemica, dimostrato da studi sperimentali che

hanno evidenziato un fenotipo pro-infiammatorio e pro-apoptotico che non solo limita i benefici delle HDL, ma li tramuta in deleteri [41]. Tale ipotesi renderebbe conto del fallimento dei trials di intervento sulle HDL e potrebbe viceversa aprire nuovi scenari di ricerca sulla riduzione del rischio residuo.

Conclusioni

È ben noto che elevati livelli plasmatici di HDL esercitano un ruolo protettivo sull'aterogenesi, attraverso proprietà di trasporto inverso del colesterolo ed effetti antiapoptotici, antinfiammatori ed antiossidanti. Il miglioramento formidabile delle strategie di prevenzione primaria e secondaria ha contribuito, al pari dei progressi terapeutici nel trattamento delle SCA, alla riduzione della mortalità per cardiopatia ischemica di circa il 50% negli ultimi due o tre decenni. Tuttavia, molto rimane ancora da fare per fronteggiare il rischio residuo CV che continua a pagare un prezzo rilevante in termini di eventi nei pazienti in prevenzione secondaria. La ricerca farmacologica ha negli ultimi anni testato diversi agenti in grado di aumentare i livelli sierici di HDL, non raggiungendo però i risultati attesi in termine di riduzione degli eventi avversi. I risultati dei trial in corso e le nuove direzioni verso cui la ricerca si sta rivolgendo saranno in grado di fornire risposte più dettagliate a riguardo e nuovi elementi per la gestione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Roger LV, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012 125: e2-e220.
2. Smith SC, Allen J, Blair SN, *et al.* AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non -ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: e148-e304.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
6. National Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
8. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
9. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S,

- Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
10. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 737-41.
 11. 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.
 12. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-32.
 13. Mahdy Ali K, Wonnert A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol—current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1177-94.
 14. Garner B, Waldeck AR, Witting PK, Rye KA, Stocker R. Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem* 1998; 273: 6088-95.
 15. Suc I, Escargueil-Blanc I, Troly M, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. HDL and ApoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2158-66.
 16. Baker PW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *J Lipid Res* 1999; 40: 345-53.
 17. Tölle M, Pawlak A, Schuchardt M, et al. HDL-associated lysosphingolipids inhibit NAD(P)H oxidase-dependent monocyte chemoattractant protein-1 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1542-8.
 18. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89-118.
 19. Pellegrino T, Storto G, Filardi PP, et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 1997-2002.
 20. Perrone-Filardi P, Cuocolo A, Brevetti G, et al. Relation of brachial artery flow-mediated vasodilation to significant coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1337-1341.
 21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
 22. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225-1228.
 23. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL, et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: An analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospital participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J* 2011; 161: 418-424.
 24. Melloni C, Shah BR, Ou FS, et al. Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: Results from the Medications Applied and Sustained Over Time (MAINTAIN) registry. *Am Heart J* 2010; 160: 1121-1129.
 25. Perrone-Filardi P, Poli A, Ambrosio G, Proto C, Chimini C, Chiariello M. Implementation of cardiovascular secondary prevention guidelines in clinical practice: a nationwide survey in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 149-53.
 26. 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: 410-418.
 27. Nissen SE, Tsunoda T, 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.
 28. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
 29. AIM-HIGH Investigators. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-2267.
 30. Sharpe P. Paradoxical decrease in serum high-density lipoprotein cholesterol with Tredaptive. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 584-5.
 31. Magee G, Sharpe P. Paradoxical decrease in high-density lipoprotein cholesterol with fenofibrate: a quite common phenomenon. *J Clin Pathol* 2009; 62: 520-3.
 32. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibition as a Strategy to Reduce Cardiovascular Risk. *J Lipid Res*. 2012 May 1. [Epub ahead of print]
 33. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122.
 34. Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, et al. 2007. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits. *J Lipid Res* 2007; 48: 1263-1272
 35. Stroes ES, Kastelein JJ, Benardeau A, et al. Dalcetrapib: no off-target toxicity on blood pressure or on genes related to the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1763-1770.
 36. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406-2415.
 37. Kuivenhoven JA, de Grooth GJ, Kawamura H, et al. Effectiveness of inhibition of cholesteryl ester transfer protein by JTT-705 in combination with pravastatin in type II dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1085-1088.
 38. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009; 158: 896-901.
 39. Cao G, Beyer TP, Zhang Y, et al. Evacetrapib is a novel, potent, and selective inhibitor of cholesteryl ester transfer protein that elevates HDL cholesterol without inducing aldosterone or increasing blood pressure. *J Lipid Res* 2011; 52: 2169-2176.
 40. Boettcher MF, Heinig R, Schmeck C, et al. Single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of BAY 60-5521, a potent inhibitor of cholesteryl ester transfer protein. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 210-218.
 41. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2693-2708.