

Lipoproteine ad alta **densità**: azioni **antiaterosclerotiche**

Lo studio delle dislipidemie ha, da sempre, ricoperto un ruolo fondamentale nell'ambito della prevenzione della patologia cardiovascolare. Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato una correlazione altamente significativa tra elevati livelli di colesterolemia (totale ed LDL), così come ridotti livelli di colesterolo HDL, e rischio di sviluppo di malattia aterosclerotica.

Il metabolismo delle HDL è più complesso rispetto a quello delle altre lipoproteine, poichè la maggior parte delle componenti lipidiche e proteiche delle particelle lipoproteiche vengono assemblate dopo la loro secrezione, si assiste quindi a frequenti “scambi” di componenti con altre classi di lipoproteine ed, infine, le HDL vengono catabolizzate attraverso vie differenti (*Figura 1*).

Nonostante il modello del “trasporto inverso del colesterolo” (*placca* → *macrofagi* → *fegato* → *escrezione biliare* (*Figura 2*) sia il più utilizzato per spiegare le proprietà anti-aterosclerotiche delle HDL, molti esperimenti condotti *in vitro* hanno dimostrato altre proprietà potenzialmente responsabili di tali effetti protettivi (*Figura 3*).

È interessante notare che il meccanismo del “trasporto inverso del colesterolo” non prevede esclusivamente un flusso “obbligato” di colesterolo dai tessuti periferici al fegato; infatti le HDL, nel corso della loro vita, vanno incontro ad una serie di complesse modificazioni (ad opera di enzimi, molecole di adesione ed altre classi di lipoproteine) che prevedono acquisizione e cessione di lipidi per cui, più in generale, sarebbe corretto considerarle una via di controllo dell'omeostasi del colesterolo cellulare.

D'altra parte i meccanismi fisiologici che conferiscono alle HDL proprietà “antiaterosclerotiche” non sono del tutto chiari, così come non è stato ancora del tutto chiarita la relazione con il metabolismo dell'insulina e le modificazioni che intervengono in caso di insulino-resistenza; probabilmente la comprensione di tali meccanismi fisiologici permetterebbe di meglio comprendere il legame fra HDL ed aterosclerosi.

Sintesi delle HDL e trasporto inverso del colesterolo

L'ApoAI è l'apolipoproteina maggiormente rappresentata nelle HDL (*Tabella 1*) e, di conseguenza, la concentrazione plasmatica di ApoA-I risulta direttamente

correlata ai livelli di colesterolo HDL. Questa apolipoproteina viene secreta principalmente dall'intestino e dal fegato sottoforma di particelle povere di colesterolo e ricche di fosfolipidi, i quali vengono progressivamente acquisiti dalle cellule e dalle lipoproteine ricche in trigliceridi (*VLDL e chilomicroni*) durante il processo di lipolisi di queste ultime.

La sintesi e rilascio in circolo di ApoA-I è uno dei determinanti, ma certamente non l'unico, della concentrazione plasmatica di HDL; la regolazione dell'espressione del gene per ApoA-I avviene principalmente durante la trascrizione a livello della regione promoter e, in misura minore, a livello post-trascrizionale. I grassi alimentari, gli alcolici, alcuni ormoni (*estrogeni, androgeni, ormoni tiroidei*), i corticosteroidi, le statine ed i fibrati sono soltanto alcuni dei numerosissimi fattori in grado di modificare la trascrizione del gene per ApoA-I.

Studi su animali hanno confermato che la promozione dell'espressione del gene per ApoA-I porta ad un incremento dei livelli di HDL plasmatiche e, di conseguenza, favorisce la protezione contro la malattia aterosclerotica. Altri studi condotti *in vivo* su di un gran numero di esseri umani con una variabilità estremamente elevata di peso corporeo (e quindi verosimilmente di sensibilità all'insulina) hanno evidenziato che il tasso di clearance dell'ApoA-I è il principale determinante dei livelli plasmatici di HDL ed ApoA-I.

ApoA-II è la seconda apolipoproteina più abbondante nelle HDL, ma il suo ruolo fisiologico non è ancora stato del tutto chiarito; in aggiunta le HDL contengono svariate altre proteine, quali ApoA-IV, apo C-I, Apo C-II, Apo C-III, ApoD, ApoE, ApoJ, Apo L-I, ApoM, cerulo plasmina, transferrina ed altri vari enzimi.

Come già ricordato in precedenza le HDL nascenti vengono secrete dal fegato e dall'intestino come ApoA-I povere in lipidi o piccole particelle contenenti ApoA-I e fosfolipidi, che migrano caratteristicamente in zona "pre-beta" all'elettroforesi. Queste "pre beta HDL" contengono, in genere, due ApoA-I ciascuna e contengono piccole quantità di colesterolo e fosfolipidi (circa il 10%); particelle simili a queste sono prodotte anche durante i processi di catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi e delle HDL mature (*Figure 4 e 5*).

Si pensa che il ruolo fisiologico delle pre-beta HDL sia quello di iniziali accettori di colesterolo libero proveniente dalle cellule.

Alcuni autori hanno suggerito che possa esistere in circolo ApoA-I non associata a lipidi, ma la l'esistenza *in vivo* di questa forma non lipidata non è stata ancora dimostrata, forse perché è rapidissimamente re-incorporata nelle HDL mature o nelle pre beta HDL oppure eliminata per via renale.

L'efflusso di lipidi dalle cellule alle pre-beta HDL avviene mediante una serie di meccanismi, che comprendono sia l'utilizzo di trasportatori sia la diffusione passiva.

ABCA1 è una proteina cellulare che facilita il passaggio del colesterolo cellulare alle ApoA-I povere di lipidi; i soggetti affetti da malattia di Tangier, che risultano omozigoti per una mutazione funzionale a carico del gene per ABCA1, hanno livelli plasmatici di ApoA-I ed HDL praticamente non valutabili, a causa dell'alterato trasferimento di lipidi e, quindi, del rapido catabolismo caratteristico delle ApoA-I povere di lipidi. In soggetti con alterazioni funzionali della proteina

ABCA1 si osservano, congruentemente con quanto detto precedentemente, un alterato efflusso di colesterolo da colture di fibroblasti e ridotti livelli di HDL plasmatiche (*Figure 4 e 5*).

D'altra parte non tutte le condizioni di ridotti livelli di HDL possono essere ricondotte ad alterazioni del sistema di efflusso cellulare mediato da ABCA1, ed alcuni studi disponibili in letteratura hanno fornito dati contrastanti riguardo la prevalenza di suddette mutazioni. In particolare si pensa che le mutazioni della proteina ABCA1 possano essere implicate principalmente nei casi di ipofalipoproteinemica familiare, a differenza dei casi di ridotte HDL nell'ambito di condizioni quali iperinsulinismo e sindrome metabolica.

Ancora una volta studi sperimentali condotti su modelli animali hanno dato la possibilità di chiarire il ruolo fisiologico di ABCA1; topi ABCA1-knockout presentano livelli di HDL plasmatiche estremamente ridotti, simili a quelli osservati nella malattia di Tangier. È interessante notare, inoltre, che il deficit selettivo di ABCA1 macrofagica, a differenza del deficit di ABCA1 epatica, non porta a riduzione sensibile dei livelli di HDL (a sostegno dell'ipotesi che l'espressione di ABCA1 sui macrofagi non modifichi in modo significativo l'arricchimento di lipidi delle HDL nascenti) ma conduce, egualmente, ad accelerazione dei processi di aterosclerosi, forse per un'alterata funzione dei processi di trasporto inverso del colesterolo.

Da queste osservazioni deriva che la funzionalità della ABCA1 epatica è determinante dei processi iniziali di lipidazione delle HDL nascenti, proteggendole, in questo modo, dal rapido catabolismo cui andrebbero incontro e permettendo la nascita, quindi, di HDL mature (*Figure 5 e 6*).

Coerentemente con le osservazioni precedentemente riportate l'iper-espressione di ABCA1 epatica porta all'incremento dei livelli di HDL plasmatiche, l'iper-espressione macrofagica contribuisce alla protezione contro lo sviluppo di aterosclerosi.

Le cellule periferiche ed in particolare i macrofagi sono dotati di altre vie di efflusso per il colesterolo in "eccesso" verso le HDL, quali le proteine ABCG1 ed ABCG4; infatti il deficit funzionale di ABCG1 porta, in modelli animali, ad un importante accumulo di colesterolo a livello dei macrofagi così come la sua iper-espressione conduce ad un risultato opposto (*Figura 7*). La scoperta di tali meccanismi di controllo del metabolismo del colesterolo ha condotto nel recente passato ad un grande interesse nei confronti della regolazione dell'espressione genomica di ABCA1, come possibile target terapeutico nel campo delle dislipidemie e delle patologie cardiovascolari.

I recettori epatici X (LXR) alfa e beta, i cui ligandi fisiologici sono gli ossisteroli, sono recettori nucleari che "riconoscono" l'eccesso di colesterolo cellulare. Gli agonisti sintetici di LXR hanno dimostrato di poter aumentare l'espressione cellulare di ABCA1, aumentare l'efflusso di colesterolo *in vitro* e ridurre la formazione di lesioni aterosclerotiche in modelli murini. D'altra parte questi effetti positivi sono controbilanciati dalla comparsa di ipertrigliceridemia e steatosi epatica, probabilmente a causa dell'incremento di attività della SREBP-1c epatica.

Bisogna considerare, tuttavia, che mentre i singoli passaggi del trasporto inverso

del colesterolo sono stati studiati e possono essere quantitativamente modificati *in vitro* nell'uomo o in modelli animali specifici, risulta difficile valutare il risultato netto di tali passaggi *in vivo*; infatti studi condotti al fine di valutare *in vivo* il bilancio netto del sistema di trasporto inverso del colesterolo hanno evidenziato che le modificazioni dei livelli di ApoA-I non ha condotto a modificazioni dell'apporto di colesterolo periferico al fegato. Sono sicuramente necessari ulteriori studi al fine di comprendere meglio la fisio-patologia del sistema di trasporto inverso del colesterolo *in vivo*.

Alla "nascita" e all'iniziale lipidazione della HDL seguono processi di modificazione e maturazione intravascolare, nei quali intervengono numerosi enzimi deputati al trasferimento di lipidi tra le varie classi di lipoproteine (Figura 8).

LCAT: un ruolo molto importante è ricoperto dall'enzima LCAT (*Lecithin-cholesterol acyltransferase*), il cui compito è quello di catalizzare la reazione di formazione di esteri del colesterolo e lisolecitina partendo da lecitina e colesterolo non esterificato; questo spiega perché la maggior parte del colesterolo plasmatico contenuto nelle HDL si ritrova sottoforma di esteri del colesterolo nonostante ApoA-I e le HDL nascenti acquisiscano colesterolo dalle cellule sottoforma di colesterolo "libero".

Il progressivo accumulo di esteri del colesterolo porta alla formazione di HDL più grandi, che vengono definite "mature"; negli esseri umani il deficit di LCAT porta a livelli estremamente ridotti di HDL ed ApoA-I ed al rapido catabolismo delle particelle ApoA-I povere di esteri del colesterolo.

CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*) è una glicoproteina prodotta dal fegato e dal tessuto adiposo che si può ritrovare in circolo legata alle lipoproteine, il cui compito è favorire la redistribuzione e l'equilibrio degli esteri del colesterolo e dei trigliceridi fra le HDL e LDL, IDL, VLDL, chilomicroni e *remnants* dei chilomicroni, portando, come risultato netto, ad un arricchimento in trigliceridi delle HDL a discapito degli esteri del colesterolo e ad una riduzione delle dimensioni delle HDL. L'importanza di CETP nel metabolismo delle HDL è stata dimostrata in seguito all'identificazione di soggetti con deficit di tale enzima, che presentano livelli di HDL plasmatiche molto elevati ed un turnover di ApoA-I ridotto; i topi "wild-type" non esprimono CETP, e quando vengono geneticamente modificati per farlo si assiste ad una riduzione significativa dei loro livelli di HDL. Quindi il risultato netto dell'attività di CETP consiste in un riduzione dei valori di colesterolo HDL, per questo motivo si è pensato di poter favorevolmente modificare il profilo metabolico e il rischio cardiovascolare di un soggetto utilizzando farmaci che inibiscono l'attività di CETP; il risultato di tali sperimentazioni, tuttavia, non ha portato ai risultati sperati, evidenziando sì un incremento dei valori di HDL plasmatiche, ma, contemporaneamente, un incremento di mortalità cardiovascolare principalmente a causa di un incremento della pressione arteriosa osservato in corso di terapia con farmaci inibitori della CETP (vedi allegato 3 Figure 7 e 8).

PLTP (*Phospholipid transfer protein*) trasferisce i fosfolipidi di superficie dalle lipoproteine ricche in trigliceridi alle HDL durante la lipolisi dei trigliceridi; la soppressione dell'attività di PLTP in modelli animali porta ad una marcata riduzione dei valori di HDL ed ApoA-I plasmatici. Allo stesso tempo PLTP è in

grado di modificare le dimensioni delle HDL, promuovendo la loro fusione e rendendole, quindi, di dimensioni maggiori, in particolare in quelle HDL ricche in trigliceridi.

LPL (*Lipoprotein lipase*) è prodotta da numerosi tessuti, in particolare dal tessuto adiposo e muscolare; successivamente viene trasferita sulla superficie luminale delle cellule endoteliali, dove risulta legata all'eparan-solfato, e può essere "rilasciata" in circolo dalla somministrazione di eparina. LPL è il principale enzima responsabile dell'idrolisi dei trigliceridi nelle lipoproteine ricche in trigliceridi e rilascio di acidi grassi da queste ultime, trasformandole in lipoproteine molto più piccole e povere di trigliceridi. Nel corso di tale processo i lipidi e le apolipoproteine di superficie in "eccesso" vengono veicolati alle HDL, contribuendo così in modo significativo alla concentrazione plasmatica delle HDL e ApoA-I plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche di HDL sono correlate positivamente con l'attività plasmatica di LPL dopo somministrazione di eparina; il deficit omozigote o eterozigote di LPL porta a ridotti livelli di colesterolo HDL e nei topi knockout per LPL si osserva marcata ipertrigliceridemia e livelli di HDL bassi; coerentemente l'iperespressione del gene per LPL porta al rialzo dei valori delle HDL.

Esistono, inoltre, una serie di altri enzimi con attività lipasica sui trigliceridi, quali la lipasi epatica, la lipasi endoteliale e la fosfolipasi A2 secretoria, le quali interagiscono e modulano, a loro volta, il metabolismo e l'attività delle HDL.

Catabolismo delle HDL

I principali siti di catabolismo delle HDL sono tutti quei tessuti (in particolare rene e fegato) dotati di attività di sintesi ormonale. La clearance delle HDL dal circolo avviene prevalentemente mediante 2 meccanismi, uno che prevede la rimozione del colesterolo dalle particelle, senza che esse vengano inglobate, ed un secondo meccanismo che al contrario prevede l'uptake dell'intera lipoproteina.

Il processo di interazione e modificazione delle HDL da parte dei tessuti è mediato da SR-BI, un membro della superfamiglia dei recettori cosiddetti "scavenger", i quali, oltre alle HDL, interagiscono con un grande numero di ligandi. SR-BI è espresso prevalentemente a livello del fegato, surreni ed ovaio, e la sua importanza nell'ambito del catabolismo delle HDL è stata dimostrata mediante esperimenti su modelli animali. I lipidi contenuti nelle lipoproteine sono veicolati ai tessuti con una modalità che prevede due passaggi successivi (*legame della molecola al recettore → diffusione dei lipidi nella membrana plasmatica*) e le HDL piccole e dense che rientrano nel ciclo HDL.

Risulta, quindi, che una ridotta espressione e/o funzionalità di SR-BI porta ad elevati livelli di HDL, mentre una iper-espressione del recettore conduce a bassi livelli di HDL plasmatiche, ma anche di ApoA-I, a causa della clearance accelerata, da parte di fegato e rene, delle HDL prive di colesterolo per la loro interazione con il recettore SR-BI. È interessante notare che un elevato contenuto di trigliceridi da parte delle HDL non facilita la capacità delle HDL stesse di "perdere" lipidi tramite l'interazione con SR-BI ma, al contrario, la riduce.

Anche la conformazione di ApoA-I (una proteina molto plastica) e le dimensioni delle HDL modulano l'interazione con SR-BI, così come i meccanismi di rimodellamento della HDL da parte di CETP.

Il meccanismo di "internalizzazione" delle HDL e successiva degradazione lisosomiale di ApoA-I avvengono sia a livello epatico che a livello renale; a livello renale, inoltre, le ApoA-I povere di colesterolo vengono probabilmente filtrate a livello glomerulare e catabolizzate a livello del tubulo renale. A differenza del meccanismo che coinvolge SR-BI, l'internalizzazione delle HDL è mediata da recettori, quali AI-P, HB1/2, HBP ed altri, la cui attività e fisiologia non sono state ancora del tutto chiarite.

Nonostante ridotti livelli di colesterolemia HDL siano relativamente comuni, molto raramente tale condizione è l'esito di una singola alterazione genetica (come nel caso di mutazioni a carico di ApoA-I, LCAT e ABCA1).

Nel corso degli ultimi anni sono state raccolte sempre più evidenze riguardo il legame fra insulino-resistenza ed HDL, secondo le quali la maggioranza dei casi di ridotti valori di HDL sarebbero imputabili proprio a tale condizione, anche se non esistono dati precisi della prevalenza di insulino-resistenza in soggetti con ridotti livelli di HDL.

È opportuno osservare, tuttavia, che obesità ed insulino-resistenza sono due condizioni intimamente legate (probabilmente differenti espressioni "fenotipiche" di una medesima alterazione fisiopatologica sottostante); la prevalenza di obesità ed insulino-resistenza è rapidamente aumentata nel corso degli ultimi 10 anni, così come quella del diabete mellito; è senz'altro allarmante il dato che nel Nord America la prevalenza di insulino-resistenza sia del 25% circa a livello della popolazione generale.

La condizione di insulino-resistenza conduce ad un caratteristico fenotipo di dislipidemia, caratterizzata da ipertrigliceridemia, LDL piccole e dense e ridotti livelli di colesterolo HDL; l'ipertrigliceridemia può essere prevalentemente ascritta all'aumento di produzione di VLDL da parte del fegato, che conduce ad una condizione di importante iperlipemia post-prandiale. Nell'uomo è stata osservata una correlazione inversa fra trigliceridemia a digiuno e post-prandiale e concentrazioni di HDL e ApoA-I, a supporto dell'evidenza della stretta correlazione fra metabolismo dei trigliceridi e delle HDL; studi effettuati *in vivo* sul metabolismo e turnover delle lipoproteine hanno evidenziato che soggetti ipertrigliceridemici con ridotti livelli di colesterolo HDL presentano un catabolismo di ApoA-I più veloce, ma non una ridotta produzione di ApoA-I, in rapporto a soggetti normolipidemici.

Allo stesso modo in soggetti affetti da diabete tipo 2 è stata evidenziato un catabolismo accelerato delle HDL in presenza di ipertrigliceridemia.

Tale relazione può essere spiegata facendo ricorso ad una serie di meccanismi fisiopatologici; per primo può essere ipotizzata un ridotta attività di LPL, con conseguente alterazione della maturazione delle HDL (in soggetti insulino-resistenti o diabetici lo stimolo fornito a LPL da parte dell'insulina in fase post-prandiale appare ridotto); altra teoria vede l'incremento dello scambio di trigliceridi ed esteri del colesterolo fra lipoproteine ricche in trigliceridi ed HDL mediato da CETP.

È opportuno osservare che è sufficiente una lieve o moderata ipertrigliceridemia a digiuno per giustificare un significativo arricchimento in trigliceridi delle HDL e la combinazione di una maggiore attività di CETP e di una maggiore attività della lipasi epatica che si osserva in corso di iperinsulinemia (numerose osservazioni supportano l'ipotesi che la sola modificazione del contenuto in lipidi delle HDL non basti a giustificare un accelerato catabolismo delle HDL, ma si renda necessario un incremento dell'attività lipolitica) aumenta in rimodellamento delle HDL in circolo, portando alla formazione di particelle ApoA-I povere di lipidi, la formazione di remnants delle HDL e ad un incremento del catabolismo delle HDL.

In conclusione da quanto detto appare chiaro che il metabolismo delle HDL è un processo estremamente complesso che coinvolge enzimi circolanti e proteine di trasporto di membrana presenti sia sulle cellule epatiche sia sui tessuti periferici. Nel suo insieme l'azione di questi sistemi modula non solo la quantità e la qualità delle HDL circolanti, ma anche la loro funzionalità quali lipoproteine antiaterosclerotiche, rappresentando un interessante, ma complesso bersaglio farmacologico per lo sviluppo di future strategie terapeutiche.

Bibliografia essenziale

- Anantharamaiah GM, Mishra VK, Garber DW, Datta G, Handattu SP, Palgunachari MN, Chaddha M, Navab M, Reddy ST, Segrest JP, Fogelman AM. Structural requirements for antioxidative and anti-inflammatory properties of apolipoprotein A-I mimetic peptides. *J Lipid Res.* 2007 Sep; 48(9): 1915-23. Epub 2007 Jun 14. Review. PubMed PMID: 17570869.
- Argraves KM, Argraves WS. HDL serves as a S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects. *J Lipid Res.* 2007; 48(11): 2325-33. Epub 2007 Aug 13. Review. PubMed PMID: 17698855.
- Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: III8-14.
- Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 19L-22L.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 2009 Feb 16; 338:b92. doi: 10.1136/bmj.b92. Review. PubMed PMID: 19221140; PubMed Central PMCID: PMC2645847.
- Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2008; 101(8A): 58B-62B. Review. PubMed PMID: 18375243.
- Cannon CP. High-density lipoprotein cholesterol and residual cardiometabolic risk in metabolic syndrome. *Clin Cornerstone.* 2007; 8 (Suppl 6): S14-23. Review. PubMed PMID: 17948363.
- Clark RW, Sufin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, Cosgrove PG, Sand TM, Wester RT, Williams JA, Perlman ME, Bamberger MJ. 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: 490-497.
- Davidson WS, Thompson TB. The structure of apolipoprotein A-I in high density lipopro-

- teins. *J Biol Chem.* 2007; 282(31): 22249-53. Epub 2007 May 25. Review. PubMed PMID: 17526499.
- De Souza JA, Vindis C, Hansel B, Negre-Salvayre A, Therond P, Cerrano CV Jr, Chantepie S, Salvayre S, Bruckert E, Chapman MJ and Kontush A. Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity, Atherosclerosis. 197 (2008), 84-94.
- Feig JE, Shamir R, Fisher EA. Atheroprotective effects of HDL: beyond reverse cholesterol transport. *Curr Drug Targets.* 2008; 9(3): 196-203. Review. PubMed PMID: 18336237.
- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest.* 2004; 114: 1343-1353.
- Gary F. Lewis and Daniel J. Rader. New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res.* 2005; 96: 1221-1232.
- Holleboom AG, Vergeer M, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. The value of HDL genetics. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19(4): 385-94. Review. PubMed PMID: 18607186.
- Hovingh GK, Van Wijland MJ, Brownlie A, Bisoendial RJ, Hayden MR, Kastelein JJ, Groen AK. The role of the ABCA1 transporter and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res.* 2003; 44: 1251-1255.
- Kontush A and Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis, *Pharmacol Rev* 58, 2006; 342-374.
- Lee JY, Parks JS. ATP-binding cassette transporter AI and its role in HDL formation. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16: 19-25.
- Link JJ, Rohatgi A, de Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2007; 32(5): 268-314. Review. PubMed PMID: 17481993.
- Lund EG, Menke JG, Sparrow CP. Liver X receptor agonists as potential therapeutic agents for dyslipidemia and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1169-1177.
- Malik S. Transcriptional regulation of the apolipoprotein AI gene. *Front Biosci.* 2003; 8: d360-d368.
- Marcel YL, Ouimet M, Wang MD. Regulation of cholesterol efflux from macrophages. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19(5): 455-61. Review. PubMed PMID: 18769226.
- Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, Roomp K, Zhang LH, Yu L, Collins JA, van Dam M, Molhuizen HO, Loubster O, Ouellette BF, Sensen CW, Fichter K, Mott S, Denis M, Boucher B, Pimstone S, Genest J, Kastelein JJ, Hayden MR. Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet.* 1999; 354: 1341-1346.
- Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa P-A, and Milici AJ. HDL elevation by the CETP-inhibitor Torcetrapib prevents aortic atherosclerosis in rabbits. *Circulation* 110(III-243). 2004.
- Navab M, Yu R, Gharavi N, Huang W, Ezra N, Lotfizadeh A, Anantharamaiah GM, Alipour N, Van Lenten BJ, Reddy ST, Marelli D. High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9(3): 244-8. Review. PubMed PMID: 18241620.
- Paromov VM, Morton RE. Lipid transfer inhibitor protein defines the participation of high density lipoprotein subfractions in lipid transfer reactions mediated by cholesterol ester transfer protein (CETP). *J Biol Chem.* 2003; 278: 40859-40866.
- Perret B, Mabile L, Martinez L, Terce F, Barbaras R, Collet X. Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation. *J Lipid Res.* 2002; 43: 1163-1169.
- Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 42-49.
- Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resis-

- tant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem.* 2003; 36: 421-429.
- Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation.* 2003; 108: 1546-1551.
- Remaley AT, Amar M, Sviridov D. HDL-replacement therapy: mechanism of action, types of agents and potential clinical indications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(9): 1203-15. Review. PubMed PMID: 18939908.
- Sanford M, Curran MP. Niacin extended-release/simvastatin. *Drugs.* 2008; 68(16): 2373-86. doi: 10.2165/0003495-200868160-00008. Review. PubMed PMID: 18973399.
- Scanu AM, Bamba R. Niacin and lipoprotein(a): facts, uncertainties, and clinical considerations. *Am J Cardiol.* 2008; 101(8A): 44B-47B. Review. PubMed PMID: 18375241.
- Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J.* 2008; 22(12): 4044-54. Epub 2008 Aug 20. Review. PubMed PMID: 18716026; PubMed Central PMCID: PMC2614615.
- Schwartz CC, VandenBroek JM, Cooper PS. Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer, and output *in vivo* in humans. *J Lipid Res.* 2004; 45: 1594-1607.
- Shao B, Heinecke JW. HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009; 50(4): 599-601. Epub 2009 Jan 12. Review. PubMed PMID: 19141435; PubMed Central PMCID: PMC2656652.
- Sviridov D, Nestel PJ. Genetic factors affecting HDL levels, structure, metabolism and function. *urr Opin Lipidol.* 2007; 18(2): 157-63. Review. PubMed PMID: 17353664.
- Tabet F, Rye KA. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. *Clin Sci (Lond).* 2009; 116(2): 87-98. Review. PubMed PMID: 19076062.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008 May;7(5):365-75. Review. PubMed PMID: 18460328.
- Tardif JC, Heinonen T, Noble S. High-density lipoprotein/apolipoprotein A-I infusion therapy. *Curr Atheroscler Rep.* 2009; 11(1): 58-63. Review. PubMed PMID: 19080729.
- Tietge UJ, Maugeais C, Lund-Katz S, Grass D, deBeer FC, Rader DJ. Human secretory phospholipase A2 mediates decreased plasma levels of HDL cholesterol and apoA-I in response to inflammation in human apoA-I transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1213-1218.
- Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM, Navab M, Reddy ST, Buga GM, Fogelman AM. Apolipoprotein A-I mimetic peptides. *Curr Atheroscler Rep.* 2009; 11(1): 52-7. Review. PubMed PMID: 19080728.
- Velez-Carrasco W, Lichtenstein AH, Welty FK, Li Z, Lamon-Fava S, Dolnikowski GG, Schaefer EJ. Dietary restriction of saturated fat and cholesterol decreases HDL ApoA-I secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 918-924.
- Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 9774-9779.
- Wang X, Rader DJ. Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22(4): 368-72. Review. PubMed PMID: 17556891.
- Watts GF, Barrett PH, Chan DC. HDL metabolism in context: looking on the bright side. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19(4): 395-404. Review. PubMed PMID: 18607187.
- Woll PS, Hanson NQ, Tsai MY. Absence of ABCA1 mutations in individuals with low serum HDL-cholesterol. *Clin Chem.* 2003; 49: 521-522.
- Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, Llera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 712-719.
- Zhang Y, Zanotti I, Reilly MP, Glick JM, Rothblat GH, Rader DJ. Overexpression of apolipoprotein A-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces *in vivo*. *Circulation.* 2003; 108: 661-663.