

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Klinički centar "Novi Sad", Novi Sad
Institut za interne bolesti
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Pregledni članak
Review article
UDK 616.12-084:615.272
DOI 10.2298/MPNS0704145S

LEČENJE NISKIH VREDNOSTI HDL HOLESTEROLA U REDUKCIJI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

TREATMENT OF LOW HDL-CHOLESTEROL LEVELS IN THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK

Edita STOKIĆ i Jela MARINKOV

Sažetak - Velike epidemiološke i kliničke studije jasno su pokazale smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, uz redukciju rizika ishemijske bolesti srca za 25-35 % tokom lečenja statinima, ukazujući da veliki broj kardiovaskularnih oboljenja nastavlja da se javlja uprkos ovoj terapiji. Framinghamska studija prva je istakla protektivnu ulogu *High Density Lipoprotein* holesterola u procesu aterogeneze i značaj njegovog porasta u redukciji rizika nastanka ishemijske bolesti srca. Hipolipidemici u različitoj meri dovode do porasta *High Density Lipoprotein* holesterola: statini za 5-15%, fibrati 10-25%, dok je najizraženiji efekat ispoljen primenom nikotinske kiseline (15-35%). Evidentne nuspojave tokom primene nikotinske kiseline minimiziraju se primenom preparata nikotinske kiseline produženog oslobađanja. Dodavanje nikotinske kiseline produženog oslobađanja statinima rezultuje značajnijim porastom *High Density Lipoprotein* holesterola, sniženjem triglicerida i *Low Density Lipoproteins* holesterola nego što se to postiže samo monoterapijom. U toku su istraživanja primene *High Density Lipoprotein* mimetika i inhibitora holesterol-estars-transfer-proteina u što efikasnijem terapijskom tretmanu sniženih vrednosti *High Density Lipoprotein* holesterola. Savremeni pristup terapijskom tretmanu niskih vrednosti *High Density Lipoprotein* holesterola, uz snižavanje nivoa *Low Density Lipoproteins* holesterola, kao monoterapija ili kombinovana terapija hipolipidemicima, predstavlja racionalnu i praktičnu strategiju u smanjenju kardiovaskularnog rizika.

Ključne reči: Lipoproteini, HDL holesterol; Kardiovaskularne bolesti; Antilipidemici; Lipoproteini, LDL holesterol

Uvod

Ateroskleroza danas predstavlja najznačajniji faktor u nastanku oboljenja krvnih sudova, uzrokujući najveći morbiditet i mortalitet kod nas i u svetu [1,2]. Velike epidemiološke i kliničke studije jasno su pokazale da lečenje statinima značajno smanjuje kardiovaskularne bolesti kod bolesnika sa velikim rasponom vrednosti LDL (*Low Density Lipoproteins*) holesterola i nivoom kardiovaskularnog rizika. Ovi medikamenti pokazali su efikasnost u različitim grupama bolesnika, kao što su oni sa hiperlipoproteinemijama (4S- *Scandinavian Simvastatin Survival Study*, WOSCOPS - *West of Scotland Coronary Prevention Study*, CARE - *Cholesterol and Recurrent Events Trial*, LIPID - *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), niskim HDL-holesterolom (AFCAPS/TexCAPS - *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), bez značajnog povišenja LDL holesterola (ASCOT-LL - *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*), dijabetesom (HPS - *Heart Protection Study*, CARDS - *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) i kod starih osoba (PROSPER - *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) [3-11]. Uprkos velikom značaju primene statina u primarnoj i sekundarnoj

prevenciji, ove studije su pokazale smanjenje rizika za 25-35%, ukazujući na to da veliki broj kardiovaskularnih oboljenja nastavlja da se javlja uprkos ovoj terapiji [12]. Stoga, u cilju smanjenja ukupnog kardiovaskularnog rizika neophodno je terapijske intervencije usmeriti ne samo na lečenje povišenih nivoa LDL holesterola, već i drugih lipida, lipoproteina i faktora rizika.

Povezanost niskih vrednosti HDL (*High Density Lipoprotein*) holesterola i povećanog rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti utvrđena je kliničkim i epidemiološkim studijama. Podaci iz Framinghamske studije pokazali su da pri bilo kojim vrednostima ukupnog holesterola, relativni rizik nastanka ishemijske bolesti srca se povećava sa snižavanjem nivoa HDL holesterola [13]. Incidencija infarkta miokarda se povećava oko dva puta kod muškaraca sa nivoom HDL holesterola 1,3 mmol/l u poređenju sa onima koji imaju više vrednosti. Ova povezanost izražena je i kod žena kod kojih je nivo HDL holesterola od 1,3 mmol/l udružen sa 4-6 puta povećanim rizikom [13]. PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster Study*) pokazala je da su niske vrednosti HDL-holesterola i povišene vrednosti triglicerida udružene sa povećanom incidencijom nastanka ishemijske bolesti srca [14]. Incidencija kardiovaskularnih događaja

Skraćenice

HDL holesterol	- <i>High Density Lipoprotein</i>
LDL holesterol	- <i>Low Density Lipoproteins</i>
CETP	- <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
SR-B1 receptori	- <i>scavenger receptor B klase 1</i>
Apo	- apolipoprotein
eNOS	- endotelna azot-oksidi sintetaza

bila je 4 puta veća kod muškaraca sa nivoom HDL holesterola ispod 0,9 mmol/l [14]. Meta analiza četiri prospektivne studije, *Framingham Study*, *Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study*, *Coronary Primary Prevention Trial* i *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, pokazala je da porast HDL holesterola za 0,025 mmol/l dovodi do smanjenja rizika razvoja ishemijske bolesti srca za 2% kod muškaraca i 3% kod žena, nezavisno od nivoa LDL holesterola [15]. Dakle, i korekcija niskih vrednosti HDL holesterola treba da bude terapijska mera sa ciljem smanjenja globalnog kardiovaskularnog rizika.

Ateroprotektivna aktivnost HDL holesterola

Mehanizmi kojima HDL holesterol ispoljava protektivnu ulogu na nivou krvnog suda su višestruki. HDL holesterol se sintetiše pretežno u jetri, a nastaje i u samoj cirkulaciji tokom razgradnje lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima. Učestvuje u intravaskularnoj razgradnji trigliceridima bogatih lipoproteinskih čestica i prihvatanju holesterola iz perifernih tkiva i njegov reverzni transport u jetru, gde se dalje metaboliše ili ponovo ulazi u sastav drugih lipoproteinskih čestica [16,17]. S obzirom da HDL holesterol omogućava odstranjivanje viška holesterola iz perifernih tkiva, ima zaštitni, protektivni efekat u odnosu na proces ateroskleroze. SR-B1 receptori (*scavenger receptor B klase 1*) posreduju u selektivnom preuzimanju holesterola iz partikula HDL holesterola u ćelije jetre i tako zauzimaju ključnu ulogu u reverznom transportu holesterola [17,18].

Pored reverznog holesterolskog transporta, drugi kardioprotektivni mehanizmi HDL holesterola obuhvataju zaštitu endotela, antiinflamatorni, antioksidativni i antitrombozni efekat. HDL holesterol i apo A-I štite čestice LDL holesterola od oksidativne modifikacije i tako inhibišu njegove efekte na funkciju endotela. Ova antioksidativna aktivnost uslovljena je prisustvom velike količine antioksidanasa i enzima, kao što je paraoksonaza, koji hidrolizuju lipidske perokside. Potom, HDL čestice mogu eliminisati neke od produkata LDL oksidacije, kao što su citotoksični lipoperoksidi i lizofosfatidilholin. Oksidisani fosfolipidi u LDL holesterolu stimulišu produkciju citokina i indukuju adheziju monocita za površinu endotela [17,18].

Protektivna uloga u odnosu na endotel ogleda se sposobnosti HDL holesterola da reguliše endotelnu azot-oksidi sintetazu (eNOS). U vaskularnim endo-

telnim ćelijama, akutno izlaganje HDL holesterolu *in vitro*, dovodi do aktivacije eNOS, dok produženo izlaganje HDL holesterolu povećava količinu eNOS proteina, preko produžavanja njegovog poluvivota. Druga istraživanja su pokazala da HDL čestice suprimiraju ekspresiju VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), E-selektina, kao i IL-8 [18]. Preveniranje endotelne apoptoze ostvaruje se inhibicijom tipičnih puteva apoptoze, tako što HDL holesterol aktivira PI3-K/Akt, univerzalnog medijatora antiapoptotične signalizacije. HDL holesterol služi kao prenosilac bioaktivnih lizosfingolipida značajnih u zaštiti endotela, a poseduje i antitrombozne efekte vezane za inhibiciju trombocitne aktivacije [18].

Pojedine eksperimentalne studije pokazale su i direktan anti-aterogeni efekat HDL holesterola i apo A-I [19,20]. Intravenska injekcija frakcije HDL holesterola dovodi do signifikantne regresije postojećih aortalnih masnih pruga i lipidskih depozita kod zečeva koji su hranjeni holesterolom. Isto tako, intravenska injekcija prečišćenog zečjeg apo A-I suprimira progresiju aortalne ateroskleroze kod ogleđenih zečeva [19]. Nedavno sprovedena studija Nissena i saradnika pokazala je da kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom primena rekombinantnog apo A-I Milano dovodi do značajnog smanjenja veličine ateroma merenog intravaskularnim ultrazvukom [20].

Na kraju, najnovije studije o SR-B1 receptorima i genetskim poremećajima metabolizma HDL holesterola ukazuju na kompleksnu vezu između nivoa serumskog HDL holesterola, njegove funkcije i nastanka kardiovaskularnih bolesti.

Lečenje niskih vrednosti HDL holesterola

Nefarmakološke mere, poput povećanja nivoa fizičke aktivnosti, redukcije prekomerne telesne mase i prestanak pušenja doprinose povećavanju vrednosti HDL holesterola.

Hipolipidemiци u različitoj meri dovode do porasta HDL holesterola [21] (Tabela 1). Statini povećavaju ekspresiju apo A-I mRNA inhibiranjem Rho signalizacije i aktiviranjem PPAR - (*Peroxiso-*

Tabela 1. Efekti hipolipidemika na lipidski i lipoproteinski status

Grupa/Group	HDL holesterol	LDL holesterol	Trigliceridi
	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol	Triglycerides
Nikotinska kiselina			
<i>Nicotinic Acid</i>	↑ 15-35%	↓ 5-25%	↓ 20-50%
HMG CoA reductase (statini)/HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	↑ 5-15%	↓ 18-55%	↓ 7-30%
Derivati fibrične kiseline			
<i>Fibric-Acid Derivatives</i>	↑ 10-25%	↓ 5-20%	↓ 20-50%
Jonoizmenjivačke smole			bez efekta/po-
<i>Bile Acid Sequestrants</i>	↑ 3-5%	↓ 15-30%	rast/no effect
			increase

me *Proliferator Activated Receptor-Alpha*), te tako dovode do porasta HDL holesterola za oko 5-15%. U studijama sa statinima kako primarne, tako i sekundarne prevencije, zabeležen je nesignifikantan porast HDL holesterola. U AFCAPS/TextCAPS studiji lečenje lovastatinom rezultuje porastom HDL holesterola za 6%, u WOSCOPS studiji lečenje pravastatinom dovodi do porasta HDL holesterola za 5%, CARE studija je evidentirala porast HDL holesterola za 5% i 4S studija zabeležila je porast HDL holesterola za 8% primenom simvastatina [3-5,8]. Rosuvastatin, statin najnovije generacije, pokazao je najveću efikasnost među statinima u snižavanju nivoa LDL holesterola, uz povoljne efekte na porast HDL holesterola. Porast HDL holesterola za 18% zabeležen je tokom primene rosuvastatina kod bolesnika sa hipertrigliceridemijom, a u onih sa porodičnom hiperholesterolemijom ovo povišenje bilo je prisutno u svakom doznom opsegu [22].

Derivati fibrične kiseline, agonisti PPAR, regulišu čitav niz faktora važnih u metabolizmu masti, između ostalog, ekspresiju ključnih gena značajnih za metabolizam HDL holesterola, kao što su apo A-I, apo A-II, SR-B1 i ABCA-1 (*ATP binding cassette transporter A-1*), uslovljavajući njegov porast za 10-25%. *Helsinki Heart Study* istakla je da tokom lečenja gemfibrozilom povišenje nivoa HDL holesterola za 11% dovodi do signifikantne redukcije rizika nastanka ishemijske bolesti srca [23]. VA-HIT (*The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*) pokazala je da posle godinu dana lečenja gemfibrozilom dolazi do redukcije nivoa ukupnog holesterola i triglicerida, povišenja HDL holesterola, bez efekta na nivo LDL holesterola u odnosu na placebo, što je rezultiralo smanjenjem incidencije nefatalnog infarkta miokarda ili smrti koronarnog porekla za 24%. Pokazano je da za svako povišenje nivoa HDL holesterola za 0,13 mmol/l dovodi do smanjenja rizika nastanka ishemijske bolesti srca za 11% [24].

Jonoizmenjivačke smole redukuju nivo LDL holesterola za 15-30% i dovode do umerenog porasta HDL holesterola do 3-5% kod bolesnika sa hiperlipoproteinemijom [21].

Niacin, nikotinska kiselina ili vitamin B3 pokazuje najveću efikasnost u povišenju HDL holesterola, dovodeći do njenog porasta za 15-35%, čak do 40% tokom primene velikih doza. Osnovni mehanizam delovanja nikotinske kiseline je smanjivanje lipolize u masnom tkivu, zbog čega je smanjeno oslobađanje masnih kiselina i njihov priliv u jetru, što ima za posledicu smanjenu sintezu VLDL čestica, a konsektivno i LDL holesterola. Iako nedovoljno poznato, porast HDL holesterola objašnjava se smanjivanjem njegovog katabolizma. Nedavno otkriće receptora nikotinske kiseline i saznanje da ona stimuliše ekspresiju ABCA-1 membranskog holesterolskog transportera, donekle su dali objašnjenje za terapijsku efikasnost ovog hipolipidemika [25].

Glavne poteškoće tokom primene nikotinske kiseline čine vrlo izražena neželjena dejstva, pre sve-

ga pojava crvenila lica i pogoršanje glikozne tolerancije i stanja metaboličke regulacije šećerne bolesti, što u velikoj meri ograničava njenu primenu. Kako bi se ovi efekti izbegli, razvijen je oblik nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem. Dvostruko slepa, randomizirana studija ADVENT (*The Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan*) pratila je terapijsku efikasnost nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem u bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, kod kojih je evidentiran doznazavisni i signifikantno veći porast HDL holesterola i sniženje nivoa triglicerida u poređenju sa placebom [26].

Monoterapija primenom statina ne dovodi do klinički signifikantnog povećanja nivoa HDL holesterola i značajne redukcije kardiovaskularnog rizika, te radi postizanja izraženijeg terapijskog efekta mogu se kombinovati statini sa derivatima fibrične kiseline ili niacinom [27].

Efikasnost kombinovane terapije statina i fibrata pokazana je u kliničkim studijama koje su istakle signifikantnu redukciju nivoa LDL holesterola, triglicerida i porast HDL holesterola, s tim da je ova kombinacija hipolipidemika udružena sa povećanim rizikom nastanka miopatije i rabdomiolize [27,28]. Kombinacija pravastatina 20 mg/dan i gemfibrozila 1200 mg/dan, simvastatina 20 mg/dan i gemfibrozila 1200 mg/dan ili simvastatina 20 mg/dan i ciprofibrata 100 mg/dan rezultirala je signifikantnom redukcijom LDL holesterola (35-42%) i triglicerida (48-57%) i porastom HDL-holesterola (14-25%) [28]. Kako bi se minimizirao rizik nastanka miopatije i rabdomiolize u kombinacijama statina i derivata fibrične kiseline neophodno je, kada god je to moguće, preferirati uvođenju niacina ili omega-3 masnih kiselina, pre nego fibratima, primenjivati manje doze statina i fibrata, a kada je ova terapija u toku, fibrate dati pre podne, a statine uveče.

Dodavanje nikotinske kiseline produženog oslobađanja statinima rezultuje značajnijim porastom HDL holesterola, sniženjem triglicerida i LDL holesterola nego što se to postiže monoterapijom. Pored ovoga, kombinacijom nikotinske kiseline produženog oslobađanja u dozi od 2 000 mg i lovastatina 40 mg ostvaren je efekat i na distribuciju supklasa LDL holesterola u smislu smanjenja malih, gustih LDL čestica (fenotip B). Istovremeno, došlo je do porasta antiaterogene HDL2b supklase za 42% u poređenju sa samo 17% porasta primenom atorvastatina 40 mg [29].

U multicentričnoj randomiziranoj studiji koja je ispitivala efikasnost primene simvastatina 10 mg u kombinaciji sa niacinom (1,5 g/dan) zabeležena je redukcija LDL holesterola za 29%, triglicerida za 31% i porasta HDL holesterola za 31% nakon 17 nedelja lečenja [30]. Druga studija pokazala je da kombinovana terapija niacina i statina (lovastatina, pravastatina ili simvastatina) snižava nivo ukupnog holesterola za 23%, LDL holesterola za 32%, triglicerida za 30% i lipoproteina(a) (Lp(a)) za 19% i dovodi do porasta HDL holesterola za 26% [31].

HATS studija (*HDL Atherosclerosis Treatment Study*) pokazala je efekte kombinovane terapije niacina i statina na snižavanje LDL holesterola za 42%, triglicerida za 36% i porast HDL holesterola za 26%. Nakon tri godine lečenja ovom kombinovanom terapijom angiografski je zabeležena koronarna regresija stenoze za 0,4%, u poređenju sa povećanjem stenoze u grupi lečenih placebom za 3,9% [32].

U ARBITER 2 studiji (*The Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol*) tokom godinu dana kombinacija statina i nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem došlo je do porasta HDL holesterola za 21% i sniženja triglicerida za 13%. Međutim, pored poboljšanja lipidskog i lipoproteinskog statusa evidentirano je i značajno usporenje progresije ateroskleroze, merenjem CIMT (*carotid intima-media thickness*) u grupi bolesnika kod kojih je pored statina dodata nikotinska kiselina sa produženim oslobađanjem [33]. Praćenje povezanosti smanjenja CIMT i primene nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem uz statinsku terapiju nastavljena je u ARBITER 3 studiji, kod 104 bolesnika koji su završili ARBITER 2 studiju. Nakon dve godine primene nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem i statina, evidentirana je signifikantna redukcija CIMT za 0,040 mm, što govori u prilog ne samo mogućnosti postizanja usporenja progresije ateroskleroze, već i njene regresije [34]. Dakle, kombinovana terapija statinima i nikotinskom kiselinom produženog oslobađanja dovodi ne samo do poboljšanja lipidskog i lipoproteinskog statusa, već i do regresije aterosklerotskog procesa. U svakodnevnom kliničkom radu, kako istovremena primena statina i fibrata povećava rizik od nastanka komplikacija, kombinacija nikotinske kiseline produženog oslobađanja i statina predstavlja racionalni izbor u korekciji niskog HDL holesterola i smanjenju kardiovaskularnog rizika [35-37].

Kako se pokazalo da HDL holesterol ima značajnu ulogu u procesu ateroskleroze, postojalo je snažno interesovanje za razvijanje novih terapija usmerenih ka iskorišćavanju njegovih protektivnih efekata na krvne sudove [38]. Skorašnji pokušaji su se fokusirali na razvijanju HDL mimetika i inhibicije CETP. Pristup koji je u poslednje vreme privukao pažnju je moduliranje metabolizma HDL holesterola preko CETP inhibicije, kojom se blokira transport lipida, holesterolskih estara i triglicerida, između LDL holesterola i VLDL s jedne strane i HDL holesterola sa druge strane. U fazi istraživanja su inhibitori CETP - torcetrapid i JTT-705 [38]. Kod zdravih osoba sa niskim nivoom HDL holesterola primena JTT-705 dovodi do njegovog porasta do 34%, bez značajnih nuspojava. Drugi oralni CETP inhibitor, torcetrapib, pokazao je porast HDL holesterola za 46%. Imitatori HDL holesterola, ETC-216 za intravensko davanje i peptid D4F za peroralno davanje su još uvek u eksperimentalnoj fazi. Primena rekombinantnog apolipoproteina A-I Milano, koji imitira efekte nascentnog HDL holesterola uzrokuje regresiju plaka u aminalnim modelima [20]. Primena medikamenata nove generacije koji imitiraju efekte HDL holesterola - HDL mimetici, otvorilo je područje tzv. "molekularne angioplastike".

Zaključak

Epidemiološke, kliničke i eksperimentalne studije pokazale su da terapijski tretman niskih vrednosti HDL holesterola predstavlja značajan parametar u smanjenju kardiovaskularnog rizika, u meri većoj nego što se postiže samo redukcijom LDL holesterola primenom statina. Savremeni pristup terapijskom tretmanu niskih vrednosti HDL holesterola, uz snižavanje nivoa LDL holesterola, kao monoterapija ili kombinovana terapija hipolipidemicima, predstavlja racionalnu i praktičnu strategiju u smanjenju kardiovaskularnog rizika uz delovanje na ostale faktore rizika.

Literatura

1. Hobbs R, Hoes A. Effective management of dyslipidaemia among patients with cardiovascular risk: updated recommendations on identification and follow-up. *Eur J Gen Pract* 2005;11(2):68-75.
2. Trajković-Pavlović Lj, Mihajlović G, Đurković D, Stojiljković Đ, Dimitrijević D, Spasović K, et al. Mortalitet i morbiditet od sindroma ateroskleroze u SR Jugoslaviji. I jugoslovenski kongres o aterosklerozi sa međunarodnim učešćem: zbornik sažetaka. Beograd; 2001:35.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
6. Long-term Intervention with Pravastatin in ischemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
7. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;23;360(9346):1623-30.

8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
9. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter MR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
12. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:640-51.
13. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988;8(6):737-41.
14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2-11.
15. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8-15.
16. Lepšanić L, Lepšanić Lj. Klinička lipidologija. Beograd: Savremena administracija; 2000:3-342.
17. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM* 2005;98(12):845-56.
18. Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl 1):III8-14.
19. Chiesa G, Monteggia E, Marchesi M, Lorenzon P, Laucello M, Lorusso V. Recombinant apolipoprotein A-I Milano infusion into rabbit carotid artery rapidly removes lipid from fatty streaks. *Circulation Research* 2002;90:974.
20. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-300.
21. National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 02-5215; September 2002.
22. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, Rader DJ, Chitra RR, Simonson SG, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 2004;15(2):115-23.
23. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
24. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
25. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005;258(2):94-114.
26. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
27. Stokić E, Đerić M. Kombinovana terapija hipolipidemijom. In: Đerić M, Stokić E, Todorović-Đilas Lj, eds. Hiperlipoproteinemije: savremeni aspekti. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2005:387-92.
28. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstantinou HA. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13.
29. Bays HE, McGovern M. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol* 2003;6(4):179-88.
30. Stein EA, Davidson MH, Dujovne CA, Hunninghake DB, Goldberg RB, Illingworth DR, et al. Efficacy and tolerability of low-dose simvastatin and niacin, alone and in combination, in patients with combined hyperlipidemia: a prospective trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1(2):107-16.
31. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, Sprecher DL, Superko HR, O'Connor CM. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;82:737-43.
32. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, Heise N, DeAngelis D, Frohlich J, et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol. The HDL atherosclerosis treatment study. *Am J Cardiol* 2004;93:307-12.
33. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-7.
34. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HY. ARBITER 3: atherosclerosis regression during open-label continuation of extended-release niacin following ARBITER 2. *Circulation* 2005;112:II-179.
35. Levy DR, Pearson TA. Combination niacin and statin therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2005;28(7):317-20.
36. AHA Scientific Statement. Managing abnormal blood lipids a collaborative approach. *Circulation* 2005;112:3184-209.

37. Brown BG. Can niacin slow the development of atherosclerosis in coronary artery disease patients already taking statins? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2(5):234-5.

38. Brousseau ME. Emerging role of high-density lipoprotein in the prevention of cardiovascular disease. *Drug Discov Today* 2005;10(16):1095-101.

Summary

Introduction

Although reduction of LDL-C levels is a priority in the treatment of dyslipidemia, not all coronary events are prevented despite aggressive LDL-C lowering, and risk reduction can be improved by treating additional lipid abnormalities. The Framingham Study was the first to demonstrate the inverse relationship between HDL-C and risk of coronary heart disease (CHD). This relationship was present at all levels of LDL-C, whereas the highest risk was associated with low HDL-C and high LDL-C.

The antiatherogenic actions of HDL-cholesterol

The antiatherogenic actions of HDL-C are complex. HDL-C plays a major role in reverse cholesterol transport, mobilizing cholesterol from the periphery to the liver. In addition, cardioprotective effects of HDL-C include endothelial protection, anti-inflammatory activity, as well as antioxidant and antithrombotic effects.

Key words: Lipoproteins, HDL Cholesterol; Cardiovascular Diseases; Antilipidemic Agents; Lipoproteins, LDL Cholesterol

Rad je primljen 9. V 2006.

Prihvaćen za štampu 3. VII 2006.

BIBLID.0025-8105:(2007):LX:3-4:144-150.

Treatment of low HDL cholesterol

In addition to lowering LDL-C, statins increase HDL-C by 5 to 15% by increasing apolipoprotein A-I synthesis. Fibrate therapy results in an increase in HDL-C of 10 to 25 % by activating PPAR- α , which stimulates hepatic apolipoprotein A-I gene expression. Niacin is the most effective agent used for increasing HDL-C, causing increase of 15 to 35%. The side effects of niacin therapy, which is largely mediated by prostaglandins, may be minimized by the use of prolonged-release formulation of nicotinic acid. Combination therapy with HDL-raising agents, such as nicotinic acid and statin, markedly increases HDL-C, lowers LDL-C and improves the lipoproteins subclass distribution.

Conclusion

New therapeutic modalities in the treatment of low HDL-C and lowering LDL-C, either in combination or as a monotherapy, may provide additional benefits in reducing CHD risk.