

LDL kolesterolü düşürmenin ötesi

Beyond lowering LDL cholesterol

Özgür Bayturan, Ozan Ütük, E. Murat Tuzcu¹

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa,
¹Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland OH, USA

ÖZET

Çok sayıda randomize kontrollü çalışmadan gelen veriler kardiyovasküler olayların önlenmesinde düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün düşürülmesinin önemini ortaya koymuştur. Bu olumlu sonuçlara karşın LDL kolesterolü düşürülen hastaların tamamında benzer risk düşmesi sağlanmadığı ve bir grup hastanın statin tedavisine rağmen olay geçirmeye devam ettiği gözlenmiştir. Düşük LDL sağlanmasına karşın damarsal olaylara neden olabilen bu arta kalan risk faktörlerinin tespit edilmesi kritik önem taşımaktadır. Yeni veriler plak biyolojisinde etkili olan yangı aracıları, yüksek non-HDL (yüksek-dansiteli lipoprotein) kolesterol ya da apolipoprotein B, küçük-yoğun LDL, tip-2 diyabetes mellitus ve yaşam tarzı özelliklerinin arta kalan damarsal risk üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu derlemede, söz konusu arta kalan risk faktörlerinin belirlenmesinin önemi ve bunlara karşı geliştirilebilecek yeni tedavi stratejilerini gözden geçirdik. Ayrıca, yeni ilaç tedavilerinin etkilerini ölçmede kullanılan arter duvarının görüntülenmesinin önemi de göz önünde bulunduruldu. (*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 2: 163-7*)

Anahtar kelimeler: Arta kalan risk, LDL, aterosjenik dislipidemi, apolipoprotein B

ABSTRACT

Compelling evidence from randomized controlled studies demonstrated the crucial role of lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the prevention of vascular events. However, not all patients with low LDL-C levels show similar reduction in event rates. The residual risk factors associated with ongoing vascular events despite achieving low LDL-C levels remain to be elucidated. New data suggest that beyond statin therapy, inflammatory mediators, high non-HDL (high-density lipoprotein) cholesterol or apolipoprotein B, small dense LDL-C, type 2 diabetes mellitus, and lifestyle features may have impact on residual vascular risk. In this review, we discussed the significance of identifying these residual risk factors and developing new treatment strategies to further decrease vascular events. The importance of imaging arterial wall to evaluate the effect of various medical therapies has also stated. (*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 2: 163-7*)

Key words: Residual risk, LDL, atherogenic dyslipidemia, apolipoprotein B

Randomize kontrollü çalışmalardan gelen çok sayıda güçlü kanıt düşük-dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) aterosklerotik kardiyovasküler (KVS) hastalık patogenezindeki temel ve kritik rolünü ortaya koymuştur. Birincil ve ikincil koruma çalışmalarında statin tedavisi ile LDL-K düşürülmesinin KVS morbidite ve mortalitede düşme sağladığı gösterilmiştir (1-3). Dahası KVS olaylardaki bu azalmanın LDL-K düşme düzeyi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Doksan bin hastayı kapsayan bir meta-analizin sonuçları her 40 mg/dl LDL-K düşüşünün majör KVS olaylarda %23'lük bir azalma sağladığını göstermiştir (4). Bu kanıtlar ışığında

da on yılı aşkın bir süredir statinler ile LDL-K düşürülmesi koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Statinler lehine giderek artmakta olan bu güçlü kanıtlar son yıllarda LDL-K hedeflerinin giderek daha da aşağı çekilmesinin özellikle yüksek riskli hastalar ile ikincil koruma gruplarında daha fazla yarar sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

Tıbbi tedavideki tüm bu olumlu ilerlemeye rağmen, yeni KVS olay gelişmesini önlemede en iyi olasılıkla %30-40'lık bir rölatif risk azalması sağlayabilmekteyiz (5). Bir başka deyişle, mevcut en iyi ilaç tedavisine rağmen, koroner kalp hastalarının KVS olay

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür Bayturan, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Tel: +90 236 232 31 33-219 Faks: +90 236 237 02 13 E-posta: bayturanoz@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 10.02.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 23.02.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

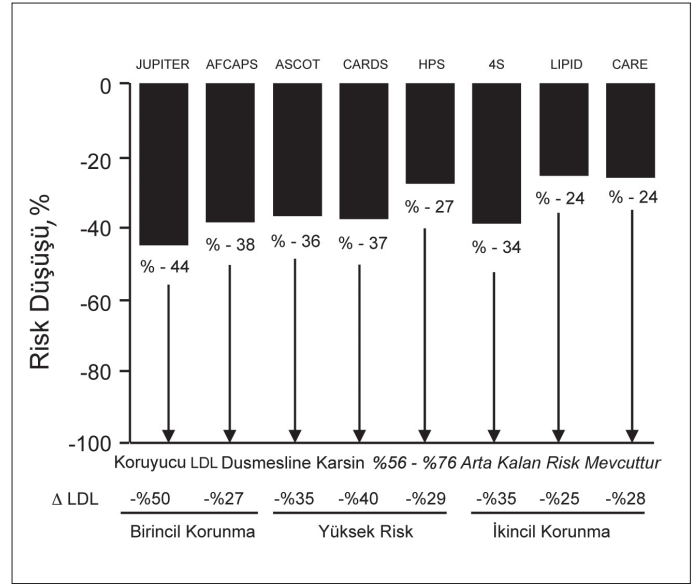
doi:10.5152/akd.2011.039

geçirme riskinin %60-70'i, devam etmektedir (Şekil 1). Literatürde 'rezidüel risk' olarak da adlandırılan bu arta kalan risk sorunu üzerinde yapılan araştırmaların giderek arttığını görmekteyiz. Optimal ilaç tedavisi ve çok düşük LDL-K düzeylerine rağmen koroner aterosklerozu ilerleyen ve klinik olay geçirmeye devam eden bu hasta grubunu daha iyi tanımlayarak LDL-K düşürülmesinin ötesinde yeni tedavi stratejileri geliştirme gereksinimi giderek daha fazla hissedilmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalara baktığımızda araştırmaların LDL dışı lipoproteinler ile yaşam tarzı değişikliklerine odaklandığını görmekteyiz.

Son on yılda anti-aterosklerotik tedavilerin araştırılmasında önemli bir yer bulmuş olan intravasküler ultrason (IVUS) ateroskleroz hakkında bize çok önemli bilgiler sağlamıştır. Koroner ateroskleroz varlığını ölçülebilir rakamsal bir değişken olarak tanımlayabilen IVUS, özellikle seri çalışmalarda aterosklerozun doğal seyri ve anti-aterosklerotik ilaç tedavilerinin etkilerinin araştırılmasında çok değerli bilgiler öğrenmemizi sağladı (6). Dahası, çok yakın tarihli bir analiz, IVUS ile ölçülen koroner plak yükü ve progresyonunun kardiyovasküler olay gelişme riski ile de doğrudan ilişkili olduğunu gösterdi (7) (Şekil 2). Bu çalışmalar yüksek doz statin kullanımı ile LDL-K'nin çok düşük düzeylere çekilmesinin plak gelişimini durdurabildiğini (8) ve hatta bir kısım hastada aterosklerozun geriletilebildiğini göstermiştir (9). Bunun yanı sıra yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) yükseltici bazı yeni moleküllerin olumsuz etkileri (10, 11) ile metabolik sendromun aterosklerozu hızlandırıcı etkisinin kendisini oluşturan bileşenlerden bağımsız olmadığını da yine IVUS çalışmaları ortaya koydu (12).

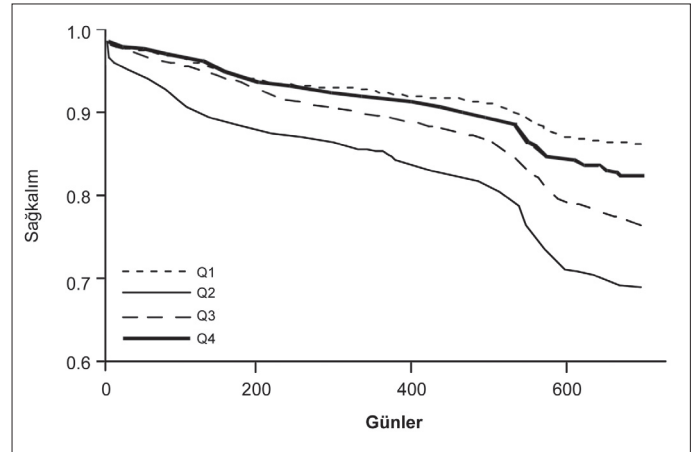
Ateroskleroz ile ilgili bilgilerimizi önemli ölçüde arttıran IVUS, arta kalan risk varlığının araştırılmasında da önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Çok düşük LDL-K varlığına rağmen, koroner plak yükü artış nedenlerini araştıran gözlemsel bir IVUS çalışmamızda (13) anti-aterosklerotik tedaviler almakta olan yaklaşık 3500 hastayı 18-24 ay boyunca izledik. İzlem sürecinde ortalama LDL-K'leri ≤ 70 mg/dl'nin altında seyreden 951 hasta son IVUS değerlendirmesinde koroner plak büyümesi devam edenler (n=200) ve etmeyenler (n=751) olmak üzere ikiye ayrıldı. Çok düşük LDL-K varlığına karşın (ortalama 58.4mg/dl) plak büyümesinin devam ettiği bu 200 hastanın plak yükündeki artışın başlıca nedenlerinin apolipoprotein (apo) B düzeylerindeki düşüşün daha az olması, diyabet varlığı, daha az HDL-K artışı olması ve sistolik kan basıncındaki 3-5 mmHg'lık yükselme olduğu bulundu (Şekil 3). C-reaktif proteindeki değişimin ise plak büyümesini öngördürmediği gözlemlendi. Söz konusu çalışma, yoğun anti-aterosklerotik ilaç tedavisi ile LDL-K'si ≤ 70 mg/dl'nin altına çekilen her beş hastadan birinde plak yükünün yine de artmaya devam ettiğini göstermiş olması bakımından önemlidir.

ApoB ve non-HDL-K'nin koroner risk belirlenmesinde LDL-K ölçümünden daha değerli bir belirteç olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (14-16). Toplam aterosklerotik yükünü LDL'den daha iyi yansıtan apoB ölçümü LDL partiküllerine ek olarak IDL, lipoprotein(a) (Lp(a)), çok düşük-dansiteli lipoprotein (VLDL) ve VLDL kalıntılarını da kapsamaktadır. Klinik pratikte henüz yer



Şekil 1. Statin tedavisiyle sağlanan koroner olay azalması ve arta kalan risk

LDL - düşük-dansiteli lipoprotein

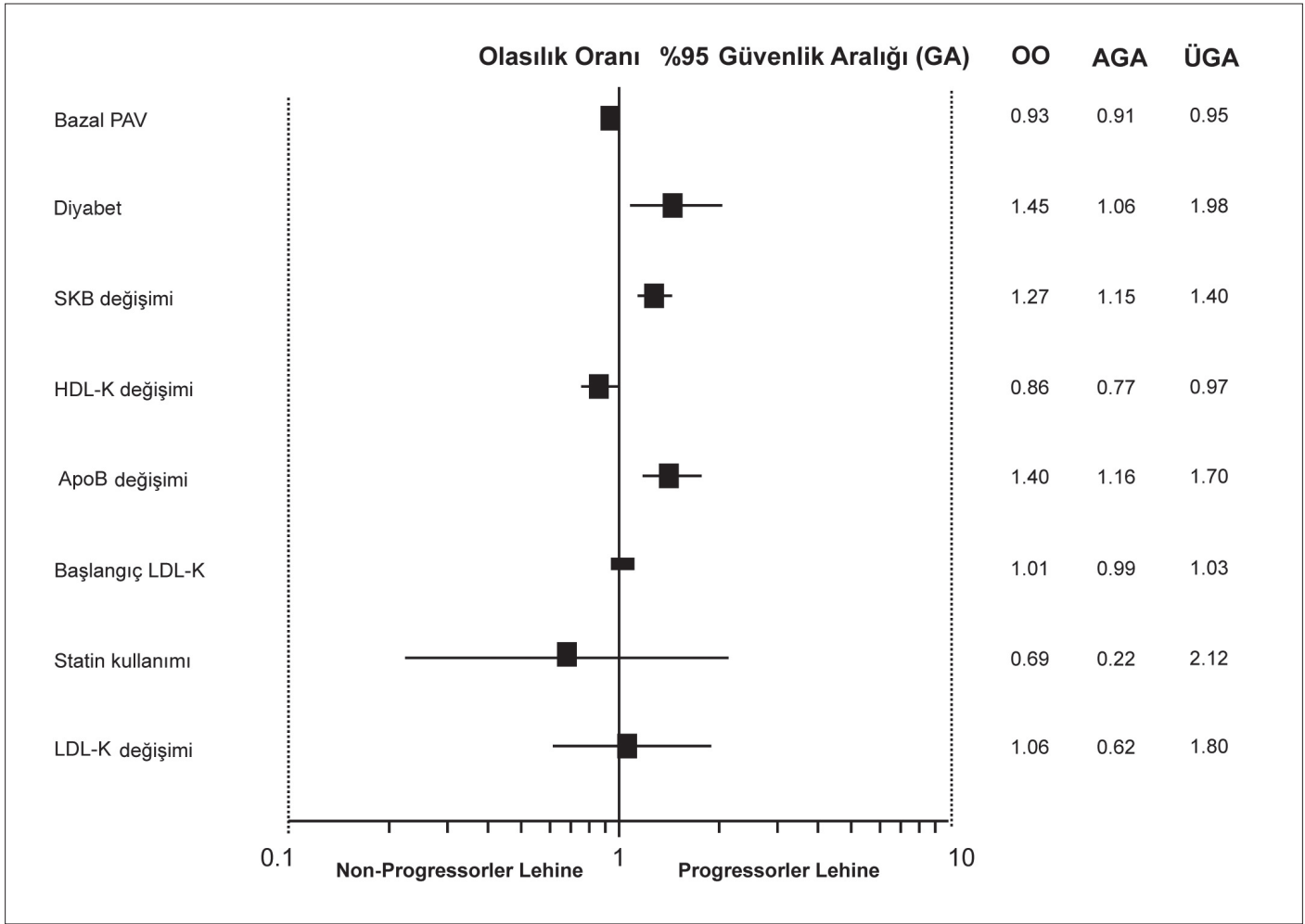


Şekil 2. Dörtte birlik koroner plak yükü gruplarında sağkalım

(7. kaynaktan uyarlanmıştır)

bulamamış olan apoB ölçümünün yerine non-HDL kolesterolün kullanılması (Total Kolesterol - HDL-K) apoB düzeyi hakkında yakın bir fikir vermektedir. Özellikle diyabet (17) ve metabolik sendrom (18) hastalarında küçük ve yoğun LDL partikül sayısının fazla olması nedeniyle bu grup hastaların aynı LDL-K konsantrasyonuna sahip olan non-diyabetik hastalardan daha fazla aterosklerotik partikül sayısına sahip olduğu bildirilmiştir (17). Bu nedenle apoB ya da non-HDL'nin hedef düzeylere çekilmesi bu hasta grubunda daha da önemli hale gelmektedir. Kılavuzlarda non-HDL-K hedefi LDL-K hedefine 30mg/dl eklenmesi ile elde edilirken (19) apoB hedefi ise ikincil korunmada 80mg/dl olarak önerilmektedir (20).

Çok düşük LDL-K varlığında ateroskleroz üzerine etkisi araştırılan bir başka faktör ise HDL-K'dir. Yaklaşık 1.2 mg/dl'lik HDL-K artışlarının dahi yıllık KVS mortaliteyi %2-3 oranında azalttığı bildirilmiştir (21). Ancak LDL-K'nin 70mg/dl'nin altında olduğu



Şekil 3. LDL<70mg/dl olan hastalarda plak progresyonunun bağımsız öngördürücüleri

ApoB - apolipoprotein B, HDL-K - yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K - düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol, PAV (percent atheroma volume) - yüzdese plak hacmi, SKB - sistolik kan basıncı

(13. kaynaktan uyarlanmıştır)

hastalarda bu koruyucu etkinin devam edip etmediği sorusuna çeşitli hasta gruplarında farklı yanıtlar bulunmuştur. İkincil korunma çalışmaları (13, 22) HDL-K'deki artışların KVS üzerinde koruyucu etki göstermeye devam ettiğini bildirmesine karşın birincil koruma çalışmaları bu veriyi tam olarak desteklememektedir (23). Bu nedenle, HDL-K artışı özellikle ikincil korunmada geçerli bir tedavi hedefi olma özelliğini sürdürmektedir. Bu hipotezi destekleyen en önemli çalışmalardan biri ise 123 hastanın yer aldığı apoA1- Milano/fosfolipid kompleks (ETC-216) infüzyonunun uygulanmış olduğu bir IVUS çalışmasıdır (24). Haftalık rekombinant apoA1 infüzyonu yapılmış olan 47 hastada beşinci haftanın sonunda yapılmış olan ikinci IVUS'ta çalışma başlangıcına kıyasla koroner plak yükünde anlamlı bir gerileme olduğu saptanırken plasebo grubunun plak yükünün artmaya devam ettiği bulunmuş. Heyecan verici ve hipotez oluşturucu bu olumlu çalışmaya karşın HDL-K artış hipotezini sınavan oral ilaç çalışmalarından henüz olumlu bir sonuç alınamamıştır (10, 11). Başarısız ilk sonuçlara karşın yeni oral molekül araştırmaları devam etmektedir. (25)

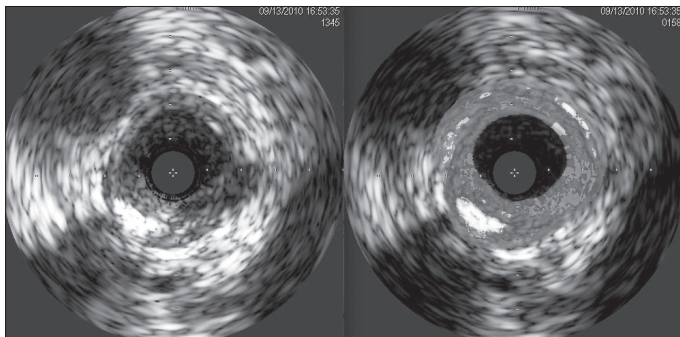
Statinler ile HDL-K'de bir miktar artış sağlanabilse de nikotinik asit günümüz klinik pratiğinde HDL-K artışı sağlayan farmakolojik ajanlar içinde en etkilisi olarak öne çıkmaktadır. Özellikle statinler ile kombine edilen nikotinik asitin karotid intima-media kalınlığının ilerleme hızını azalttığı yeni çalışmalarda gösterilmiştir (26, 27). Nikotinik asitin anti-aterosklerotik etkisini insülin direncinde bir miktar artış pahasına lipoprotein(a) düşüşü ve HDL-K'deki artış ile sağladığı düşünülmektedir. Görüntüleme çalışmaları ile elde edilmiş bu olumlu sonuçlara karşın statin tedavisine eklenen nikotinik asitin klinik son noktalarda ek iyileşme sağladığını kanıtlayan veriler henüz mevcut değildir. Bu alanda son noktaları klinik olaylar olan AIM-HIGH (2011'de sonlanacak, Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) ve HPS2-THRIVE (2012'de sonlanacak, Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) çalışmalarının sonuçları merakla beklenmektedir.

HDL düşüklüğüne eşlik eden bir başka koroner risk belirteci ise trigliserit (TG) yüksekliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut

koroner sendrom hastalarını kapsayan PROVE IT-TIMI 22 çalışmasının bir alt analizinde (28) statin tedavisi altında eş zamanlı TG düzeyleri <150 mg/dl'nin altında seyreden hastaların daha iyi bir klinik gidişe sahip oldukları bildirilmiştir. Dahası aynı çalışmada eş zamanlı çok düşük LDL-K (<70 mg/dl) ve düşük TG (<150mg/dl) düzeylerine sahip hastaların diğer gruplara kıyasla en iyi prognoza sahip oldukları bildirilmiştir.

Arta kalan risk yükü içinde söz edilmesi gereken ve olumlu yönde değiştirilmesi ve ölçülmesi her zaman kolay olmayan bir alan da yaşam tarzı olarak karşımıza çıkmaktadır. Aerobik egzersiz ve kilo kaybının, özellikle metabolik sendromlu hastalarda HDL-K'yı artırıcı etkileri olduğu bilinmektedir (29). Sigaranın bırakılması (30) ve çoklu doymamış yağların yer aldığı Akdeniz tarzı diyetin de (31) koroner kalp hastalığından koruyucu etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Büyük bir olgu-kontrol çalışması olan INTERHEART (32), 9 değiştirilebilir risk faktörünün akut miyokart enfarktüslerinin (AMI) %90'ını öngördürebildiğini göstermiştir. Artmış apoB/apoA-1 oranı biyokimyasal risk faktörlerinden en güçlüsü olarak bulunurken sigaranın ise tüm risk faktörleri içinde en yüksek tehlike oranına sahip olduğu rapor edilmiştir. AMI'yi öngördüren diğer risk faktörlerinin ise diyabet, hipertansiyon, abdominal obezite, stres, depresyon, alkol alımı, diyet ve egzersiz alışkanlığı olduğu bildirilmiştir.

Antilipidemik tedavideki yeni yaklaşımlar ve HDL-K artırıcı yeni moleküllerin geliştirilmeye çalışılmasının yanı sıra ufukta başka bazı yeni tedaviler de görülmektedir. Temel bilim çalışmalarında gösterildiği üzere ateroskleroz lokal ve sistemik yangısal süreçlere ait bazı tipik özellikleri patogenezinde bulundurmaktadır. Yangısal süreçlere etki ederek plak stabilizasyonu sağlanması yoluyla klinik olayları azaltması umulan yeni tedavi yöntemleri de araştırılmaktadır. Bu yeni tedavi yöntemlerinin etkilerini ölçmek için yeni görüntüleme tekniklerinin de geliştirildiğini görmekteyiz. Plak patolojisi ve biyolojik süreçleri tanımlamak amacıyla radyofrekans USG (Şekil 4 VH-IVUS), pozitron emisyon tomografisi ile moleküler görüntüleme, manyetik rezonans, NIR spektroskopisi ve optikal koherens tomografi gibi gelişmekte olan metotlarla yapılan görüntüleme çalışmaları giderek artmaktadır (33). Klinik çalışma aşamasına gelmiş olan terapötik girişimlerden biri lipoprotein-işikili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) inhibitörü olan darapladib ile yangısal yanıtın ve plak biyolojisinin değiştirilmeye çalışılmasıdır.



Şekil 4. Gri skala ve sanal histoloji IVUS görüntüleri

IVUS - intravasküler ultrason

Lp-PLA2'nin LDL oksidasyonunu arttırarak pro-aterojenik bir etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış birçok araştırmada yüksek Lp-PLA2 düzeylerinin artmış KVS klinik son noktalar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34, 35). Lp-PLA2 inhibisyonu ile etki gösteren darapladib ile yapılan ilk çalışmalarda IL-6 ve CRP gibi yangısal belirteçlerin düzeyinin azaltılabildiği rapor edilmiştir (36). Ayrıca IVUS ile sanal histoloji analizinin yapıldığı bir başka çalışmada ise darapladib alan hastalarda nekrotik kor büyümesi durdurulabilmişken plasebo alanlarda nekrotik kor düzeyinin artmaya devam ettiği gözlenmiştir (37). Her iki hasta grubunda da çalışma sonunda total plak yükünde bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

Sonuç

Özetle, mevcut veriler çok değişkenli karmaşık bir süreç olan ateroskleroz tedavisinde sadece statinler ile LDL-K düşürülmesinin yeterli olmadığını, açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Düşük HDL ile yüksek apoB ve TG'nin özellikle ikincil korunmada önemli bir artı kalan risk kaynağı olduğu görülmektedir. Bu nedenle non-HDL düzeyi tedavi planlarında göz önünde bulundurulması gereken ve LDL'den bile daha önemli olabilecek bir risk belirteçidir. Sigara, diyet, stres ve egzersiz alışkanlığı gibi psikososyal risk faktörlerinin daha etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için yaşam tarzı değişikliklerini teşvik edici özel bazı programların oluşturulması ve bu konuda hasta eğitimine daha fazla zaman ayrılmasının faydalı olabileceği açıktır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1133-9.
3. 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. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279: 1615-22.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78. [Erratum, *Lancet* 2005; 366: 1358.]
5. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk: will lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibition live up to its promise? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1642-4.
6. Tuzcu EM, Bayturan O, Kapadia S. Invasive imaging: Coronary intravascular ultrasound: a closer view. *Heart* 2010; 96: 1318-24.
7. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2399-407.

8. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-80.
9. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
10. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1253-63.
11. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304-16.
12. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 478-84.
13. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2736-42.
14. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117: 3002-9.
15. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Ohrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J* 2009; 30: 710-7.
16. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375-83.
17. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL Management. *J Clin Lipidol* 2007; 1: 583-92.
18. Cromwell WC, Otvos JD. Heterogeneity of low-density lipoprotein particle number in patients with type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1599-602.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 763.
20. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-22.
21. Grover SA, Kaouache M, Joseph L, Barter P, Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1775-80.
22. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
23. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. JUPITER Trial Study Group. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010; 376: 333-9.
24. 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.
25. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al; Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406-15. Epub 2010 Nov 17.
26. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2721-6.
27. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kyliantreas I, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1787-94.
28. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-30.
29. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995; 91: 2596-604.
30. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ. Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 1978; 30: 17-25.
31. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659-69.
32. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
33. Bayturan O, Uno K, Lavoie A, Nicholls SJ. Future requirement for arterial wall imaging modalities in the evaluation of novel anti-atherosclerotic therapies. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:753-7.
34. Khuseynova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A(2) fit in? *Mol Diagn Ther* 2007; 11: 203-17.
35. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, Barsness GW, Pumper G, Hartman SJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 106-11.
36. Mohler ER 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, Hanefeld M, Ruilope LM, Johnson JL, et al. Darapladib Investigators. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1632-41.
37. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Integrated Biomarker and Imaging Study-2 Investigators. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008; 118: 1172-82.