

Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol Düşüklüğünü Nasıl Tedavi Edelim?

Doç. Dr. Neşe ÇAM, Dr. Ertan ÖKMEN

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

Yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin düşürülmesinin uzun dönemdeki klinik yararı gösterilmiştir. Ancak statin çalışmalarında koroner olay sıklığında %30-35 oranında azalma sağlanmakla beraber tedavi ile LDL-K'si düşürülen hastaların büyük bir çoğunluğu yine de kardiyovasküler olay yaşamıştır. Dolayısı ile LDL-K'yi düşürücü tedavinin etkinliğini artırmak için tedavide farklı veya ilave hedeflerin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azaltmak için yüksek LDL-K düzeylerini düşürmenin yanı sıra düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinin yükseltilmesi uygun bir yaklaşımdır. HDL-K düşüklüğü ile KKH morbidite ve mortalitesinde artış arasındaki ilişki bir çok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. VA-HIT, KKH ve normal LDL-K düzeyi olan hastalarda düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin KKH olay oranında anlamlı azalma sağladığını gösteren ilk büyük çalışmadır. VA-HIT sonuçlarına göre HDL-K'deki her bir mg/dl artış KKH'ye bağlı ölüm ve miyokard infarktüsü oranında %2-3 azalma sağlamıştır. Çalışma kardiyovasküler olayları azaltmada düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin en az LDL-K düzeylerinin düşürülmesi kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Hedef LDL-K düzeylerine ulaşılan ve HDL-K'si düşük olan veya izole HDL-K düşüklüğü bulunan hastalarda HDL-K'yi yükseltmeye yönelik tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Fazla kiloların verilmesi, yağdan fakir diyet yerine doymamış yağ ağırlıklı, karbonhidratdan fakir bir diyet, düzenli egzersiz, sigaranın bırakılması HDL-K'yi etkili bir şekilde arttırabilir ve ilaç tedavisine gereksinimi azaltır. Niasin fibratlar ve östrojen HDL-K düzeylerini yükselten farmakolojik ajanlardır.

Bu derlemede HDL-K'nin önemini gösteren epidemiyolojik ve klinik çalışmalar ve HDL-K'yi yükseltmede yaşam tarzı değişikliği ve mevcut ilaçların etkinliği gözden geçirilmiştir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 558-567

Anahtar kelimeler: HDL-K düşüklüğü, tedavi, yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik ajanlar

Yapılan klinik çalışmalarda yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin düşürülmesi ile koroner kalp hastalığı (KKH) mortalite ve morbiditesinde anlamlı azalma sağlanmıştır. An-

cak LDL-K düşürücü tedaviye rağmen bu hastaların büyük bir kısmı kardiyovasküler olay yaşamaktadır. Ayrıca KKH olanların %30'unda LDL-K'nin normal düzeylerde olmasına karşılık yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü söz konusudur (1).

Epidemiyolojik çalışmalarda HDL-K düşüklüğünün KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu (2-5) ve en son VA-HIT (6) ile düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.

HDL-K'nin aterosklerozdan koruyucu primer etkisi arteriyel duvardaki hücrelerde bulunan fazla kolesterolü alarak karaciğere döndürmesidir ve bu olay "ters kolesterol transportu" olarak tanımlanmaktadır (7). HDL'nin aynı zamanda LDL oksidasyonunu engelleyebileceği ve endotel hücrelerindeki inflamatuvar yanıtı azaltabileceği gösterilmiştir. Erken aterosklerozun ilk aşamalarında lökositlerin endotelle etkileşimi için gerekli olan hücre adezyon moleküllerinin salınımının da HDL tarafından inhibe edildiği ve HDL'nin endotel bütünlüğünü koruyucu etkilerinin bulunduğu saptanmıştır (8).

HDL-K ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki

İlk kez 1950'lerde düşük HDL-K ile KAH ilişkisi farkedilmiştir. 1970'lerde Framingham çalışması araştırmacıları KAH insidansı ile HDL-K düzeyleri arasında bağımsız ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir (2). Gordon ve arkadaşları (3) HDL-K'deki her 1 mg/dl artışın KAH riskini erkekte %2, kadında %3 oranında azalttığını saptamışlardır.

PROCAM çalışmasına 40-64 yaş arasında KKH olmayan 4559 erkek alınmış ve 6 yıl izlenmiştir. HDL-K düzeyi <35 mg/dl olanlarda kardiyovasküler olay insidansı HDL-K >35 mg/dl olanlara göre 4 kat fazla bulunmuştur (4).

Alındığı tarih: 12 Mart, revizyon 23 Temmuz 2002
Yazışma adresi: Doç. Dr. Neşe Çam, Göztepe İstasyon cad. Karanfil sok. No: 8/3, Göztepe, İstanbul
Tlf: (0533) 516 4048 Faks: (0216) 330 7473
e-posta: nesecam@hotmail.com

Castelli ve ark.⁽⁵⁾ sağlıklı erkeklerde 4 yıl süre ile KAH riskini araştırmışlar ve HDL-K düşüklüğünü, LDL-K düzeyleri düşük olduğunda bile yüksek risk ile ilişkili bulmuşlardır. Buna karşılık HDL-K düzeyi yüksek (≥ 65 mg/dl) olanlarda; LDL-K düzeyi yüksek olsa bile kardiyovasküler korunmanın sözü konusu olduğunu saptamışlardır.

Düşük HDL-K düzeyleri aynı zamanda iskemik inme riskinde, karotis ateroskleroz derecesinde ve anjiyografik olarak gösterilen ateroskleroz progresyonunda artış ile ilişkili bulunmuştur (9-11).

AFCAPS/TextCAPS 6605 olgunun lovastatin ve plaseboya randomize edildiği bir primer (12). korunma çalışmasıdır. Çalışmaya bazal HDL-K < 50 mg/dl, total-/HDL-K oranı > 5 olan olgular alınmıştır. Sonuçta majör kardiyak olay oranında %37 azalma saptanmıştır. Daha sonra veriler HDL-K düzeylerine göre 3 subgruba (HDL-K < 34 mg/dl, 35-39 mg/dl, ve ≥ 40 mg/dl) bölünerek incelendiğinde bazal HDL-K düzeyi en düşük grupta olan ve lovastatin tedavisi alan olgularda kardiyovasküler olaylarda %45'lik azalma olduğu saptanmış, HDL-K düzeyi en yüksek grupta olanlarda ise bu azalma sadece %15 civarında olmuştur.

TEKHARF çalışmasının 10 yıllık takibinde halkımızda total kolesterol/HDL-K oranının gelecekteki koroner olayların en iyi iki öngördürücüsünden biri olduğu ortaya konmuştur (13). Bu gözlem toplumuzda düşüklüğü bilinen HDL-K düzeylerinin önemini altını çizmiştir (14). Türk halkında erkeklerin %74'ünde, kadınların ise %53'ünde düşük HDL-K değerleri saptanmıştır. Batılı popülasyonlara kıyasla erişkinlerimizde HDL-K 10 mg/dl daha düşüktür (15).

VA-HIT'de (6) düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin uzun dönem kardiyovasküler olaylara etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya HDL-K'si düşük, LDL-K'si normal, TG düzeyi orta derecede yüksek olan 2531 erkek hasta alınmıştır. Gemfibrozil ve plaseboya randomize edilen hastalar 5.1 yıl süre ile izlenmiştir. Ortalama bazal HDL-K'si 32 mg/dl, LDL-K'si 111 mg/dl ve TG'si 161 mg/dl olan olgularda gemfibrozil tedavisi ile HDL-K'de %6 artış, TG'de %31 azalma olmuş, LDL-K bazal düzeylerde kalmıştır. Sonuçta KKH'dan ölüm ve non-fatal Mİ oranında gemfibrozil alan grupta plaseboya göre %22 anlamlı azalma olmuştur. Ayrıca inme ve geçici is-

kemik atak oranında da anlamlı düşme gözlenmiştir. Çok değişkenli analiz HDL-K'deki artışın koroner olay riskindeki azalmanın bağımsız öngörücüsü olduğunu göstermiştir. TG düzeyindeki azalma anlamlı yarar ile ilişkili bulunmamıştır.

VA-HIT, LDL-K'de düşme olmaksızın düşük HDL-K düzeyinin yükseltilmesinin kardiyovasküler olay riskinde anlamlı azalma sağlayabileceğini gösteren ilk büyük klinik çalışmadır. Bu çalışmada HDL-K'deki %1'lik artış ölüm ve Mİ riskinde %3 azalma sağlamıştır ve her bir HDL-K artış yüzdesi ile sağlanan kardiyovasküler olaylardaki risk azalması, LDL-K ve total-K azalması ile sağlanana benzer olmuştur.

Tüm bu epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları lipid düşürücü tedavide HDL-K düşüklüğünün de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. HDL-K düşüklüğünde obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, karbonhidratlardan zengin diyet ve ilaç kullanımı (androjen ve progestinler, beta reseptör blokerleri, probukol) rol oynamaktadır.

Düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinde yaşam tarzına yönelik değişikliklerin büyük önemi vardır.

Yaşam Tarzına Yönelik Değişikliklerin HDL-K'ye Etkisi

Obezite: Framingham çalışmasının verileri beden kitle indeksi (BKİ) ile HDL-K düzeylerindeki düşüklük arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir (16). BKİ > 30 kg/m² olan erkeklerin yaklaşık %25'inde HDL-K düzeylerinin 35 mg/dl nin altında olduğu saptanmıştır. Kadınlarda da benzer bir eğilim olmakla beraber ilişki bu kadar belirgin bulunmamış, BKİ > 30 kg/m² olan kadınların yalnızca %7'sinde HDL-K < 35 mg/dl saptanmıştır. Gözönüne alınması gereken nokta fazla kilolu özellikle santral obezitesi olan popülasyonda insülin rezistansının sık olduğu ve bu durumun HDL-K üzerine olumsuz etkisi olabileceğidir. Santral obezite erkeklerde kadınlardan daha sık rastlanan bir durumdur. Bu Framingham çalışmasında kadınlarda BKİ ile HDL-K arasında daha zayıf bir ilişki bulunmasını kısmen açıklayabilir.

18-30 yaş arası sağlıklı erkek ve kadınların alındığı 5 yıllık prospektif bir çalışmada olgular kilo değişikliğine göre gruplara ayrılıp incelendiğinde kalıcı kilo kaybı olan erkeklerde HDL-K'nin %4, kadınlarda ise %6.3 oranında arttığı saptanmıştır (17).

Buna karşılık 70'den fazla çalışmanın metaanalizinde genel olarak aktif kilo kaybının olduğu dönemde HDL-K'de azalma olduğu, daha düşük düzeyde kilo stabilize olduğunda HDL-K'nin tekrar arttığı saptanmıştır (18). Çok değişkenli analiz her bir 4.5 kg'lık kilo kaybında LDL-K'de 4 mg/dl azalma, HDL-K'de yaklaşık 2 mg/dl artma olduğunu göstermiştir.

Wood ve ark.'nın yaptığı çalışmada (19) egzersiz ile veya diyet ile zayıflamanın lipidler üzerine etkisi araştırılmıştır. 1. grubu fazla kilolu olup bir yıl boyunca egzersiz düzeyinde herhangi bir değişiklik yapılmadan yalnızca diyet uygulaması ile ortalama 5 kg veren, diğer grubu ise diyetle herhangi bir değişiklik yapılmadan yalnızca egzersizle (yürüme ve koşu) aynı miktarda kilo veren erkekler oluşturmuştur. Çalışma boyunca diyetteki kalitatif değişiklikler önlenmiştir. Sonuçta her iki grupta da HDL-K artışı ve TG azalması benzer düzeylerde olmuştur.

Türk toplumundaki HDL-K düşüklüğünde santral obezite önemli rol oynamaktadır. TEKHARF çalışması verilerine göre her 4-5 cm bel genişliğine HDL-K değerinde 1mg/dl düşme eşlik etmektedir (14).

Alkol: Alkol kullanımı plazma HDL-K'sini artırma eğilimi gösterir ve bu alkolün koruyucu etkisini kısmen açıklayabilir. Bazı çalışmalar alkol kullanımına bağlı koruyucu etkinin %50 oranında HDL-K düzeylerindeki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir (20).

Alkolün dolaşımdaki apolipoprotein A'nın karaciğer tarafından alınımını azalttığı gösterilmiştir (21).

Rifici ve ark.'nın (22) yaptığı bir çalışmada normolipidemik kişilerden izole edilen serumlarda Kırmızı şarap, beyaz şarap ve etanolün HDL-K ve LDL-K'ye etkisi araştırılmıştır. Sonuçta kırmızı şarabın LDL ve HDL oksidasyonunu beyaz şaraptan daha etkili olarak inhibe ettiği ve bu antioksidan etkinin tek başına etanole bağlı olmadığı bildirilmiştir.

Ancak daha sonra Gaziano ve ark. (23) tarafından, tüketilen alkollü içecek türünün lipid profili ve Mİ riski ile ilişkisi araştırılmıştır. Bira, şarap ve likör tüketenler arasında AMİ riskinde azalma açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Alkollü içecek tipinden bağımsız olarak alkol alanlarda almayanlara göre HDL-K düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Rifici

ve ark'larının tersine bu araştırmacılar alkolik içeceklerin içtikleri farklı maddelerden ziyade bizzat etanolün bu sonuçtan sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Rimm ve ark. (24) tarafından yapılan 42 çalışmanın metaanalizinde KKH, diyabeti ve alkol bağımlılığı olmayan günde 100 gr ın altında alkol alan olgular alınmıştır. 4 hafta süre ile günde ortalama 41 gr alkol tüketimi HDL-K'de 5.1 mg artış sağlamış dolayısıyla günde 30 gr alkol alımının HDL-K'de %8.3 artış sağlamasının beklendiği belirtilmiştir. Bazal HDL-K düzeyi 40 mg/ dl nin altında olanlarda alkolün etkisi daha fazla bulunmuştur. Yine sedanter olgularda fizik kondisyonu iyi olan olgulara göre alkolün HDL-K üzerine olan olumlu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bira, şarap ve kuvvetli alkollü içecekler arasında etki açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Halen ABD ve İngiltere'de olduğu gibi orta derecede alkol kullanımının sağlıklı yaşam tarzının bir parçası olabileceği belirtilmeli ancak insanlar alkol kullanım yönünde teşvik edilmemelidir.

Egzersiz: Genel olarak düzenli egzersiz yapanlarda HDL-K düzeyleri sedanter yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksektir. Çalışmalar egzersiz yapanlarda tipik olarak HDL-K konsantrasyonunun en az %20 daha fazla olduğunu göstermiştir. Aradaki en belirgin fark da HDL2-K'nin daha yüksek olmasıdır (25).

Diyet uygulamasına egzersiz eklenmesinin serum lipidleri üzerine olan etkisi Stanford araştırmacıları tarafından 130 erkekte incelenmiştir (26). Bir gruba düşük kalorili 1. basamak diyet, diğer gruba diyet ek olarak orta derecede aerobik egzersiz uygulanmış ve her iki grupta belirgin kilo kaybı olmuştur. Yalnız diyet uygulananlarda hem HDL₂ hem de HDL₃ anlamlı olarak artarken egzersiz eklenen grupta ise yalnız HDL₂ düzeyleri artmıştır.

Egzersiz, enerji alımının kısıtlanmasının ve/veya satüre yağ ve kolesterolden fakir diyet uygulamasının lipoprotein profili üzerine olan olumlu etkisini arttırmaktadır (27).

Yoğun düzenli egzersizin lipoproteinler üzerine etkisinin araştırıldığı "US-National Runners'Health Study" de (28) koşulan mesafe plazma HDL-K düzeyinin en önemli belirleyicisi olarak saptanmış ve ko-

şulan mesafenin koşu hızına göre 6 kat daha güçlü etki gösterdiği belirlenmiştir. Haftada düzenli olarak koşulan her 1 km için HDL-K'de 0.2 mg/dl artışı, LDL-K'de 0.1 mg/dl azalma olacağı hesaplanmıştır. Bu bulgular egzersizin etkilerinde egzersizle tüketilen enerji miktarının da önemli bir belirleyici olabileceğini göstermektedir.

KAH olan 185 erkekte daha yoğun bir egzersiz programının daha az yoğun bir egzersiz programına kıyasla lipoprotein düzeyleri üzerine daha olumlu bir etkisinin olup olmadığının araştırıldığı "Training Level Comparison Trial" da ise egzersiz sıklığının egzersiz yoğunluğundan daha önemli olabileceği sonucuna varılmıştır (29). Çalışmada egzersiz yoğunluğu lipid profilinde çok anlamlı bir değişiklik oluşturmazken egzersiz seanslarına katılım oranı 6. ve 12. aylarda bazal değerlere göre HDL-K artışı ile anlamlı korelasyon göstermiştir.

Genç kadınlarda yapılan kontrollü-randomize bir çalışmada egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak yeterli sıklıkta (haftada 5 gün) egzersiz yapılmasının HDL-K'yi artırdığı bildirilmiştir (30).

Benzer şekilde 50-65 yaş arasındaki kadın ve erkeklerde farklı yoğunluktaki fizik aktivitenin uzun dönem etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada HDL-K artışı özellikle düşük yoğunlukta egzersiz yapan fakat haftada daha sık seanslar uygulanan grupta çok daha belirgin bulunmuş ve egzersiz sıklığının HDL-K'yi yükseltmede özellikle önemli olabileceği vurgulanmıştır (31).

Orta yaşlı erkeklerde yapılan bir başka çalışmada ise HDL-K düzeylerini arttırabilmek için daha yoğun, maksimal KH'nın %75'ine ulaşılacak şekilde uygulanan egzersiz programının gerekli olduğu saptanmıştır (32).

Sonuç olarak lipid profili üzerine olan olumlu etki açısından egzersiz sıklığı mı, yoğunluğu mu, yoksa total egzersiz dozu mu önemli sorununun yanıtı henüz net olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Genel olarak önerilmesi gereken düzenli, orta yoğunlukta bir egzersizle günde en az 200 kcal enerji tüketilmesidir (33). Her gün yapılacak 3 km'lik hızlı bir yürüyüş bu enerji tüketimini sağlayacaktır.

Sigara: Sigara içimi HDL-K düzeyini düşürmekte (34,35) ve LDL-K'nin oksidasyonunu artırmaktadır.

Bu etki muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yolu ile olmaktadır.

Framingham Çalışmasında (34) sigara kullanımının HDL-K'de erkeklerde 4mg/dl, kadınlarda 6 mg/dl anlamlı düşmeye neden olduğu görülmüştür. İçilen sigara sayısı ile HDL-K düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Puro ve pipo içenlerde ve sigara kullananlarda içimi bıraktıktan 1 yıl sonra HDL-K düzeyleri sigara içmeyenlere benzer bulunmuştur.

Craig ve ark.(36) tarafından yapılan 54 çalışmanın metaanalizinde de sigara kullanımı ile HDL-K'de %5.7 düşme saptanmıştır.

Dirican ve arkadaşları ise hiperlipidemik olgularda sigara içen ve içmeyenler arasında HDL-K düzeylerinde anlamlı fark bulunmadığını ancak normal lipid düzeylerine sahip olgularda sigara içenlerde HDL-K'nin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (37).

Yüksek riskli lipid profiline sahip 2-18 yaş arası çocuklarda çevresel sigara içiminin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada sigara içen ebeveynlerin çocuklarında ortalama HDL düzeylerinin sigara dumanına maruz kalmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (38).

TEKHARF çalışmasında sigara kullanan yetişkinlerimizde HDL-K düzeyi kullanmayanlara göre ortalama 2.5 mg/dl daha düşük bulunmuş, yaş ve bel çevresi için ayarlama yapıldığında bu farkın %10'a yakın HDL değişikliği yapabileceği saptanmıştır (39).

Diyet: Diyet ve HDL-K arasındaki ilişki oldukça karmaşık görünmektedir. Çünkü "sağlıklı diyet" olarak nitelenen yağ oranı düşük diyetler paradoks olarak HDL-K'de düşmeye yol açmaktadır.

Çok merkezli randomize bir çalışma olan DELTA çalışmasında (40) 103 sağlıklı erişkinde diyetteki total ve doymuş yağ asitlerinin azaltulmasının plazma lipoproteinleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Ortalama bir Amerikan diyeti (total yağ kalorisinin %35'i, doymuş yağ %15'i, karbonhidrat %48'i) NCEP 1. basamak diyet (total yağ %30, doymuş yağ %19, karbonhidrat %55) ve yağdan fakir diyet (total yağ %25, doymuş yağ %6, karbonhidrat %59) kıyaslanmıştır. LDL-K'de ortalama Amerikan diyetinden 1. basamak diyete geçilmesi ile %7, yağdan fakir di-

yete geçilmesi ile ek %4'lük düşme olmuş ve bu düşme anlamlı düzeyde bulunmuştur. HDL-K'de ise total yağ ve doymuş yağ oranının giderek azalması LDL-K'ye benzer şekilde %7 ve %11'lik anlamlı düşüşe yol açmıştır. Total ve doymuş yağ alımının azaltılması HDL-K subfraksiyonlarında değişikliklere yol açmış ve düşük yoğun HDL3-K'nin artmasına neden olmuştur. TG düzeyindeki değişiklik anlamlı bulunmamıştır.

Diyetteki total yağın azalması ile beraber karbonhidrat alımını arttırdığında HDL-K'deki düşme en fazla oranda olmaktadır. Bu durumun apolipoprotein A-I'in fraksiyonel klirensinin artması ve sekresyonunun azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (41). Yağdan fakir, karbonhidrattan zengin diyetlerin tekli doymamış yağ asitlerinden (zeytin yağı gibi) zengin diyetle karşılaştırıldığında plazma HDL-K'sini düşürüp TG düzeyini yükselttiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (42,43).

27 çalışmanın metaanalizinde (42) total kalorinin %10'unu oluşturan doymuş yağ asitlerinin yerine çoklu doymamış yağ asitlerinin (ayçiçek yağı, mısırözü yağı gibi) eklenmesinin HDL-K'yi 2.2 mg/dl düşürdüğü, buna karşılık tekli doymamış yağ asitlerinin eklenmesinin anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır. Doymuş yağ asitlerinin yerine karbonhidratların eklenmesi ise HDL-K'de 4.7 mg/dl düşmeye yol açmıştır.

NCEP I ve II. basamak diyetin lipoprotein düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı 37 çalışmanın metaanalizinde (44) I. ve II. basamak diyet uygulaması ile TK, LDL-K ve TG düzeyinde anlamlı düşme olurken HDL-K düzeyinde I. basamak diyet ile %1.5'lik anlamlı olmayan ancak II. basamak diyet ile %7'lik anlamlı düşme olduğu görülmüştür. Diyet uygulamasına egzersiz eklendiğinde ise HDL-K'deki düşme önlenmiştir.

beFIT çalışması hiperkolesterolemik olgularda yağ oranı düşük diyete lipoprotein yanıtını araştıran şimdiye kadar yapılmış en büyük uzun dönem çalışmadır (45). NCEP I. basamak diyetinin hiperkolesterolemik olgularda HDL-K, HDL2-K ve apo A-I düzeyleri üzerine etkisi ve cinsiyetler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçta 1 yıl süre ile II. basamak diyet uygulanan hiperkolesterolemik kadınlarda HDL-K, HDL2-K ve apo A-I düzeylerinde erkeklere göre anlamlı düşme olduğu görülmüştür.

Yağ oranı düşük diyetlerle HDL-K düzeylerinde olan bu düşme halen çelişkili bir konudur. Her ne kadar HDL-K düzeyindeki artış olumlu klinik gidiş ile ilişkili ise de yağ oranı düşük diyetlerin tüketildiği popülasyonlarda düşük HDL-K düzeyleri KKH riski artışında önemli rol oynuyor görünmemektedir (46).

Mevcut veriler diyete bağlı HDL-K düzeylerinde olan düşmenin kardiyak risk üzerindeki etkisini kesin ortaya koyacak ve bu soruyu spesifik olarak cevaplandıracak uzun dönem çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Asztalos ve ark.'nın (47) yaptığı bir çalışmada ise HDL-K düzeyi düşük ve normal olan olgularda yağdan fakir diyete yanıtın farklı olduğu görülmüştür. Düşük HDL-K düzeyine sahip olgularda HDL-K'deki düşmenin çok hafif olduğu buna karşılık normal HDL-K düzeyine sahip olgularda HDL-K'de anlamlı düşme olduğu görülmüştür.

Kan basıncını düşürmeye yönelik yağ oranı düşük bir diyetin uygulandığı DASH Trial'da da (48) benzer şekilde bazal HDL-K'si düşük olan olgularda HDL-K'deki düşmenin bazal HDL-K'si yüksek olan olgulara göre daha az olduğu görülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.

Ancak mevcut verilerin ışığında HDL-K'si düşük TG'yi yüksek olgularda :

Total yağ oranı total kalorinin %30-35'i

Doymuş yağ oranı total kalorinin %7'sinden düşük

Tekli doymamış yağlardan zengin,

Karbonhidrat oranı düşük (kompleks karbonhidrat ağırlıklı) modifiye bir diyet uygulaması yararlı olacaktır.

Farmakolojik ajanların HDL-K'ye etkisi:

Fibratlar: Fibrat tedavisi ile HDL-K'de ortalama %15-20 oranında artış sağlanmaktadır (49). Son yıllarda yapılan araştırmalar fibratların bir nükleer hormon reseptörü olan peroksizom proliferasyonu edici aktif reseptörü (PPAR) indükleyerek lipoprotein metabolizmasını regüle eden hedef genleri etkilediğini göstermiştir. Farklı PPAR'lar saptanmıştır. Fibratların lipoproteinler üzerindeki etkisi PPAR- α aracılığı ile olmaktadır. Sonuçta PPAR- α induksiyonu TG ve

HDL-K metabolizmasında kritik rol oynayan apoA-I, apoA-II, lipoprotein lipaz'ın (LPL) ve HDL reseptör genlerinin (ABC-I ve SR-B1) ekspresyonunun artmasına, apoC-III gen ekspresyonunun azalmasına yol açar (50).

Gemfibrozil ile karşılaştırıldığında fenofibratın HDL-K'yi özellikle apo A-I düzeyini daha fazla arttırdığı saptanmıştır. Fibratların HDL-K üzerine olan etkisi başlangıç HDL-K düzeyi ile ilişkilidir. Fenofibrat ile yapılan bir çalışmada başlangıç HDL-K düzeyi <45 mg/dl olanlarda %32 artış olurken, < 25 mg/dl olanlarda bu artışın %90'a ulaştığı saptanmıştır (51).

Düşük HDL-K düzeylerine TG yüksekliğinin de eşlik ettiği durumlarda özellikle diyabetik dislipidemilerde fibratlar ilk seçenek olarak uygun ilaçlardır. Yine HDL-K düşüklüğü ve TG yüksekliği ile beraber sınırdan yüksek LDL-K düzeylerine sahip (100-130 mg/dl) koroner arter hastalığı veya eşdeğeri riske sahip olgularda da statinlere alternatif olarak düşünülebilir.

Statinler: Statinler HDL-K'de %5-15 oranında artış sağlamaktadır. HDL-K'yi yükseltici etkileri tedavide sağladıkları yararı etkileyebilir. Statinlerin HDL-K'yi yükseltici etki mekanizması kesin bilinmemektedir.

Statinler LDL-K'si yüksek, HDL-K'si düşük olgularda ilk seçenek ilaçlar olmakla beraber izole HDL-K düşüklüğünde HDL-K yükseltici etkileri gösterilmiştir (52).

HDL-K üzerine olan etki mekanizması bakımından statinler arasında farklılıklar bulunabilir. Lipidler üzerine benzer etki yaratacak dozda simvastatin ve atorvastatinin kıyaslandığı bir çalışmada (53) NCEP klavuzuna göre tedavi olması gereken 846 hiperkolesterolemik hasta 12 hafta süre ile akşamları tek doz 20 veya 40 mg atorvastatin ve 40 veya 80 mg simvastatin alacak şekilde randomize edilmişlerdir. LDL-K ve TG'leri düşürme açısından düşük ve yüksek dozlarda atorvastatin, simvastatine göre daha etkili bulunmuştur. Buna karşılık simvastatinin her iki dozu HDL-K'de atorvastatin ile sağlanan artışın yaklaşık iki misli artış sağlamıştır. Simvastatin ve atorvastatin arasındaki fark özellikle bazal HDL-K \leq 35 mg/dl olanlarda yüksek dozların kıyaslanmasında daha belirgin bulunmuştur. CURVES çalışmasında da benzer şekilde simvastatin 40 mg, atorvastatin 40

mg'a göre HDL-K'de 2 misli (%9.6'ya %4.8, $p<0.05$) artış sağlamıştır (54). Statinler arasında HDL-K yükseltici etki yönünden farkın klinik önemi olup olmadığını gelecekteki çalışmalar belirleyecektir.

Niasin: HDL-K düzeyini en etkili şekilde yükselten ajandır. Apolipoprotein-A1'in karaciğer tarafından alınımını yani katabolizmasını bloke ederek ters kolesterol transportunu artırır (55). Uzun geçmişine, kalp hastalığından korunmada gösterilmiş etkinliğine ve ucuz olmasına rağmen tedavinin ilk günlerinde çoğu hastada görülen prostoglandin aracılığı ile olan sıcaklık basması klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu engelin üstesinden gelebilmek ve niasin kullanımını yaygınlaştırabilmek için 1960'lı yıllardan itibaren yavaş salınımlı formülasyonları geliştirilmiştir. Bu formülasyonların hepsinde hepatotoksisite riski artmıştır. Absorbsiyon hızı formülasyonlar arasında büyük farklılık göstermekte, sıcak basmasına yol açmamakla birlikte muhtemelen biyolojik aktivite de göstermemektedirler. Ancak son yıllarda geliştirilen niasinin yavaş salınımlı hidrojel formülasyonu niaspan etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda niaspan kısa etkili klasik niasine benzer etkinlik göstermiş ancak daha az yan etki görülmüştür (56). Genel olarak yan etkiler nedeni ile kısa etkili niasinin bırakılma oranı %40 iken bu oran niaspan ile %5-10 arasındadır.

Plazma HDL-K'si düşük olan 173 hastada Niaspan ve gemfibrozilin HDL-K düzeyleri üzerine etkisinin kıyaslandığı bir çalışmada 2 gr/gün Niaspan dozunun HDL-K düzeyini gemfibrozilin (1200 mg/gün) iki misli arttırdığı (sırası ile %26, %13), buna karşılık gemfibrozil ile TG düzeyinde Niaspan'dan 1/3 oranında daha fazla düşme sağladığı saptanmıştır (57).

Artan niasin dozu ile LDL-K'deki düşme arasında doğrusal bir ilişki vardır. Buna karşılık TG düzeyinde düşme ve HDL-K'de artma 2 gr/gün dozda maksimumdur.

Kombinasyon tedavisi: Bir çok çalışmada statinlerin nikotinic asit ile veya gemfibrozil ile kombinasyonunun TG düzeylerini düşürmede ve HDL-K'yi arttırmada ve LDL partikül büyüklüğünü düzeltmede ilave yararlar sağladığı ve kombinasyon tedavisinin monoterapiden daha fazla anjiyografik yarar gösterdiği saptanmıştır (58,59).

Halen devam etmekte olan niaspan ve lovastatin kombinasyonu olan nikostatin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada dislipidemi olan 814 hasta çalışmaya alınmış, 1 yıl sonunda HDL-K'de %41 artış, LDL-K'de %45 ve TG düzeyinde %42 azalma saptanmıştır. Hastaların %9'u sıcak basması nedeni ile ilacı bırakmış, KC enzimlerinde anlamlı artış %1'den daha az hastada görülmüş ve hiçbir olguda miyopati gelişmemiştir (60).

Fibratlar ile niasinin kombinasyon şeklinde güvenle kullanılabilirliği bildirilmektedir. Ayrıca etki mekanizmaları da birbirini tamamlayıcıdır. Niasin apo A1 katabolizmasını azaltırken, fibratlar apoA1'in KC tarafından yapımını uyarmaktadır. Dolayısı ile böyle bir kombinasyonun HDL'yi ayrı ayrı kullanımdan daha etkili artırması beklenir.

Gelecekteki çalışmalar statinlerin nikotinik asit veya fibrat gibi HDL-K'yi yükseltecek ajanlarla kombine edilmesinin tek başına statin kullanımından daha fazla klinik yarar sağlayıp sağlamayacağını ve uzun dönem kullanımlarının güvenliğini ortaya koyacaktır.

Östrojen: HDL-K düzeyinin artması östrojen tedavisinin önemli bir avantajıdır. Östrojene bağlı olan HDL-K yükselmesi daha çok HDL₂ ile ilgili olup HDL₃ düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamaktadır (61).

İntakt uterusu olan postmenapozal kadınlarda tek başına östrojen, HDL-K düzeylerini arttırmakta, LDL-K ve total kolesterolü düşürmektedir. Ancak bu etkiler endometriyal hiperplaziyi önlemek için progestinler eklendiğinde azalmaktadır.

PEPI ve HERS hormon replasman tedavisi ile ilgili önemli çalışmalardır. PEPI çalışmasında (62) yalnız östrojen alanlarda HDL-K düzeyi %9, östrojen artı mikronize progesteron alanlarda %6.5 artmıştır. HERS çalışmasında (63) ise östrojen artı medroksiprogesteronasetat alan olgularda plaseboya göre LDL-K düzeyinde %11 azalma, HDL-K düzeyinde %10 artış saptanmıştır. 4.1 yıllık takip dönemi sonunda uygulanan tedavi KAH olan postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler olay oranını azaltmamıştır.

Östrojene bağlı HDL-K ve apoA1'deki artış primer olarak sentez artışına bağlanmaktadır (61).

Menapoz sonrası HRT'nin potansiyel yararlarını ve zararlarını ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yeni geliştirilmekte olan tedaviler: HDL metabolizmasında rol oynayan genler yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde potansiyel hedefleri oluşturmaktadır. İntravenöz apo-A1 infüzyonunun fekal sterollerin atılımını artırdığı saptanmıştır. Bu durum ters kolesterol transportunun arttığını göstermektedir (64). Kolesterolün hücre dışına çıkışını kolaylaştıran hücrel protein olan ABC1 (ATP Binding Cassette Protein) ekspresyonunu artıracak tedavilerin geliştirilmesi iyi bir hedeftir. Plazma LCAT (Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz) düzeylerini ve hepatositler tarafından HDL-K'nin selektif alınımını sağlayan SR-B1 (Scavenger Receptor B1)'in artırılmasına yönelik çalışmalar umut vericidir (65).

Geçtiğimiz yıl yayınlanan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) üçüncü raporunda (ATP III) HDL-K düşüklüğüne dikkat çekilmiştir.

NCEP ATP III'de, daha önce <35 mg/dl kabul edilen HDL-K düşüklüğü <40 mg/dl olarak tanımlanmış, düşük HDL-K; hem LDL-K düşürücü tedavide hedefi değiştirmede hem de KAH için 10 yıllık riskin belirlenmesinde bir risk faktörü olarak kullanılmıştır. HDL-K yükseltmede belirli bir hedef belirlenmemiştir. Klinik çalışmalar HDL-K'nin yükseltilmesinin riski azaltacağını göstermekteyse de veriler tedavide bir hedef belirlemek için yetersizdir.

Düşük HDL-K olan tüm olgularda tedavide primer hedef LDL-K'dür. Öncelikle hedef LDL-K'ye ulaşılmalıdır. Hedef LDL-K'ye ulaşılan veya izole HDL-K düşüklüğü olan olgularda özellikle KAH veya eşdeğeri riski olanlarda HDL-K düşüklüğüne yönelik tedavi başlanmalıdır.

Eğer HDL-K düşüklüğü metabolik sendromun bir parçası ise ve TG yüksekliği eşlik ediyorsa öncelik TG yüksekliğine yönelik tedavidir.

Sonuç

LDL-K'nin düşürülmesinin yanı sıra HDL-K artışının da hedeflendiği bir tedavi stratejisi yalnızca LDL-K düşürülmesi ile kardiyovasküler olay oranında sağlanan %30'luk azalmadan daha fazla bir azalma sağlayabilecektir. Türk toplumunun %50-70'inde

HDL-K düzeylerinin 40 mg/dl'nin altında olduğu göz önüne alındığında toplamumuz açısından HDL-K düşüklüğünün tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Koroner arter hastalığı veya eşdeğeri risk olan olgularda hedef LDL-K'ye ulaşıldığında veya izole HDL-K düşüklüğü mevcut ise HDL-K düşüklüğüne yönelik ilaç tedavisi başlanması düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Distribution of lipids in 8500 men with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;75:1196-201
2. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MCC, Kannel WB, Dawber TR: Lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. Am J Med 1977;62:707-14
3. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15
4. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y: High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis 1996;124:11-20
5. Castelli WP: Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. Can J Cardiol 1988;4: 5-10
6. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999;341:410-18
7. Beichi D, Miller NE: Pathophysiology of reverse cholesterol transport: insight from inherited disorders of lipoprotein metabolism. Arteriosclerosis 1989;9:785-97
8. Connel BJ, Genest J: High density lipoproteins and endothelial function. Circulation 2001;104:1978-83
9. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U: High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality: a 21 years follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. Stroke 1997;28:89-93
10. Salonen R, Seppanen K, Raunamaa R, Salonen JT: Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. Arteriosclerosis 1988;8:788-92
11. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL et al: Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. Circulation 1999;99:736-743
12. Downs JR, Clearfield M, Weiss S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. JAMA 1998;279:1615-22

13. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001;156:1-10

14. Onat A, Keleş İ, Sansoy V ve ark: Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:430-6

15. Mahley RW, Palaoğlu E, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995;36:839-59

16. Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ: Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16:1509-15

17. Iribarren C, Belcher JD, Jacobs DR Jr, Gross MD, Schreiner PJ, Sidney S: Relationship of lipoproteins, apolipoproteins, triglycerides and lipid ratios to plasma total cholesterol in young adults: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. J Cardiovasc Risk. 1996;3:391-6

18. Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1992;56:320-8

19. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, et al: Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. N Engl J Med. 1988;319:1173-9

20. Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH: Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Ann Intern Med. 1992;116:881-7

21. Savolainen MJ, Kesaniemi YA: Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. 1995;6:243-50

22. Rifichi VA, Stephan EM, Schneider SH, Khachadurian AK: Red wine inhibits the cell-mediated oxidation of LDL and HDL. J Am Coll Nutr. 1999;18:137-43

23. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, et al: Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol. 1999;83:52-7

24. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ. 1999;319:1523-8

25. Durstine JL, Haskell WL: Effects of exercise training on plasma lipid levels in high risk post-MI patients. Eur Heart J 1994;15:1362-67

26. Dengel DR, Hagberg JM, Coon PJ, Drinkwater DT, Goldberg AP: Comparable effects of diet and exercise on body composition and lipoproteins in older men. Med Sci Sports Exerc. 1994;26:1307-15

27. Tran ZV, Weltman A: Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. JAMA. 1985;254:919-24

28. **Hardman AE:** Role of exercise and weight loss in maximizing LDL-cholesterol reduction. *Eur Heart J Suppl* 1999;1:123-31
29. **Kim JR, Oberman A, Fletcher GF, Lee JY:** Effect of exercise intensity and frequency on lipid levels in men with coronary heart disease: Training Level Comparison Trial. *Am J Cardiol.* 2001;87:942-6
30. **Duncan JJ, Gordon NF, Scott CB:** Women walking for health and fitness. How much is enough? *JAMA.* 1991;266:3295-9
31. **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;91:2596-60
32. **Stein RA, Michielli DW, Glantz MD, et al:** Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle-aged men. *Am Heart J.* 1990;119:277-83
33. **Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al:** Exercise standarts for testing and training: A statement for healthcare professionals from American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740
34. **Wilson PW, Garrison RJ, Abbott RD, Castelli WP:** Factors associated with lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *Arteriosclerosis.* 1983;3:273-81
35. **Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GT:** Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation.* 1980;62:IV70-6
36. **Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE:** Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ.* 1989;298:784-8
37. **Dirican M, Sarandol E, Ulukaya E, Tokullugil HA:** Effects of smoking on serum lipid and lipoprotein concentrations and lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *J Med Invest* 1999;46:169-72
38. **Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, Baker AL, Newburger JW:** Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol levels in children with high-risk lipid profiles. *Circulation.* 1997;96:1403-7
39. **Onat A, Başar Ö, Erer B. et al:** Yetişkinlerimizde sigara içiminin sıklığı HDL ile ilişkisi ve koroner olaylara etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:493-8
40. **Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al:** Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:441-9
41. **Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL:** A low-fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates. *J Clin Invest* 1990;85:144-51
42. **Mensink RP, Katan MB:** Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:911-9
43. **Grundey SM, Denke MA:** Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res.* 1990;31:1149-72
44. **Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM:** Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-46
45. **Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, Wallick S, McCann BS, Knopp RH:** Differential effect of National Cholesterol Education Program (NCEP) Step II diet on HDL cholesterol, its subfractions, and apoprotein A-I levels in hypercholesterolemic women and men after 1 year: the beFIT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1580-7
46. **Knuiman JT, West CE, Katan MB, Hautvaest JG:** Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in populations differing in fat and carbohydrate intake. *Arteriosclerosis.* 1987;7:612-9
47. **Asztalos B, Lefevre M, Wong L, et al:** Differential response to low-fat diet between low and normal HDL-cholesterol subjects. *J Lipid Res.* 2000;41:321-8
48. **Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, et al:** Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:80-9
49. **Fruchart JC, Brewer HB Jr, Leitersdorf E:** Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol.* 1998;81:912-7
50. **Schoonjans K, Staels B, Auwerx J:** The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1302:93-109
51. **Poulter N:** The impact of micronised Fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL targets in 7098 patients with dyslipidemia. *Br J Cardiol* 1999;6:682-5
52. **Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults.** *JAMA* 2001;285:2486-97
53. **Crouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tober JA:** Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol.* 1999;83:1476-7
54. **Jones P, Kafanek S, Laurora I, Hunninghake D:** Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7
55. **Jin FY, Kamonna VS, Kashyap ML:** Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2020-28
56. **Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al:** Equivalent efficacy of a time-release. *Metabolism* 1998;47:1097-1104

57. Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, et al: Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. Arch Intern Med. 2000 24;160:1177-84

58. Jacobson TA, Chin MM, Fromell GJ, Jokubaitis LA, Amorosa LF: Fluvastatin with and without niacin for hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1994 15;74:149-54

59. Brown BG, Zhao XY, Bardsley S, et al: Secondary prevention of heart disease. J Intern Med 1997;241:283-294

60. Kashyap ML, Evans R, Simmons PD, Kohler RM, McGovern ME: New combination niacin/statin formulation shows pronounced effects on major lipoproteins and is well tolerated (abstract). J Am Coll Cardiol 2000;35(suppl):326.

61. Bittner V: Estrogens, lipids and cardiovascular disease: no easy answers. J Am Coll Cardiol 2001;37:431-33

62. The Writing Group for the PEPI trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995;273:199-208

63. Hulley S, Grady D, Bush T: Randomized trial of estrogen plus progestin. JAMA 1988;280:605-613

64. Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, Angelin B: Stimulation of fecal steroid after infusion of recombinant proapolipoprotein A-1. Circulation 1999;100:594-8

65. Kawashiri M, Maugeais C, Rader DJ: HDL metabolism. Atherosclerosis 2000;2:363-72