

Kan økning av HDL-kolesterolnivået forebygge hjerte- og karsykdom?

Sammendrag

Bakgrunn. Lavt HDL-kolesterolnivå er en risikofaktor for utvikling av aterosklerotisk sykdom. Muligheten for påvirkning av HDL-kolesterolnivået for å forebygge hjerte- og karsykdom er blitt viet stor interesse.

Materiale og metode. Det ble gjort ikke-systematiske søk i databasene PubMed og Embase, og relevant litteratur og referanselister ble gjennomgått.

Resultater. Fysisk trening, røykeslutt, vektreduksjon og moderat alkoholinntak er vist å kunne øke HDL-kolesterolnivået. Av dagens medikamenter gir niacin sterkest økning, men medikamentets kliniske effekt er utilstrekkelig dokumentert. Fibrater øker HDL-kolesterolnivå, men det er ikke dokumentert at dette er knyttet til klinisk effekt. Statiner gir en moderat HDL-kolesteroløkning, men i de store statinstudiene er det ikke vist at økningen har hatt betydning for reduksjon i kardiovaskulære hendelser. Ulike typer kombinasjonsbehandling øker HDL-kolesterolnivå additivt, men bevis for klinisk nytte mangler.

CETP (cholesteryl ester transfer protein)-hemmeren torcetrapib, som gir kraftig økning av HDL-kolesterol, ga økt dødelighet og økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Infusjon av apolipoprotein A1-Milano/fosfolipid-kompleks har gitt regresjon av aterosklerose i koronar. Andre nye behandlingsprinsipper er under utprøving.

Fortolkning. HDL-kolesterol kan brukes for å vurdere risiko for hjerte- og karsykdom, men det er ikke vist at medikamentell økning av HDL-kolesterol reduserer forekomsten av kardiovaskulære hendelser.

Gisle Langslet
gisle.langslet@rikshospitalet.no
Medisinsk avdeling
Lipidklinikken
Rikshospitalet
0027 Oslo

Åsmund Reikvam
Institutt for farmakoterapi
Fakultetsdivisjon Rikshospitalet
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Forstyrrelser i lipidstoffsiftet øker risikoen for utvikling av hjerte- og karsykdom. Statinene som ble introdusert i slutten av 1980-årene, har vist seg å være effektive og godt tolererte medikamenter. Leting etter nye substanser med gunstig effekt på lipidprofilen og med mulighet for helsegevinst har hatt høy prioritet. Forskingen har i stor grad vært rettet mot det «gode» kolesterolet, HDL (high density lipoprotein). I det følgende vil vi omtale status og utviklingsmuligheter på dette feltet.

Materiale og metode

Det ble gjort ikke-systematiske søk i databasene PubMed og Embase, og artiklene ble vurdert ut fra forfatterens erfaringer og skjønn. Relevant litteratur og referanselister ble gjennomgått, med særlig vekt på virkningsmekanismer og nytte av økning av HDL-kolesterol i behandling og forebygging av hjerte- og karsykdom.

Generell bakgrunn

Dyreeksperimentelle, kliniske og epidemiologiske studier har vist at lavt nivå av HDL-kolesterol er en risikofaktor for utvikling av aterosklerose og aterosklerotisk sykdom, mens høyt HDL-kolesterolnivå synes å ha en beskyttende effekt (1–7).

Til hver HDL-partikkel er det bundet ett molekyl apolipoprotein A1 (apo A1), og til hver av de aterogene partiklene LDL (low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein), VLDL (very low density lipoprotein) og lipoprotein (a) er det bundet ett molekyl apo B. Måling av apo B, apo A1 og ratioen av disse gir uttrykk for forholdet mellom aterogene og antiaterogene partikler i blodet. Dette kan være et bedre mål for ateroskleroserisiko enn måling av kolesterolmengden i LDL- og HDL-partiklene. En person med mange små og tette LDL-partikler, som er antatt å være aterogene, vil ha en høy apo B-verdi i forhold til LDL-kolesterolnivået.

Den svenske AMORIS-studien fant at ratioen av apo B og apo A1 var den faktoren som best predikerte risiko for hjerteinfarkt (8). Tilsvarende funn ble gjort i en stor pasient-kontroll-studie (INTERHEART) av risiko for første hjerteinfarkt, med ca. 15 000 pasienter og 15 000 kontrollpersoner rekruttert i ulike land. Av ni evaluerte risikofaktorer kom ratio av apo B og apo A1 ut som den beste prediktoren (9).

Det har vært argumentert for at det bør være et terapeutisk mål å oppnå HDL-kolesterolnivå i plasma over 1,0 mmol/l (10). Om og i hvilken grad en slik behandlingsstrategi kan forebygge kardiovaskulære hendelser, er ikke dokumentert.

Struktur og funksjon

Livsstil og arv har betydning for nivået av HDL-kolesterol. Studier av arvelige sykdommer og dyremodeller har vært viktige i arbeidet med å forstå hvilken rolle HDL-kolesterol spiller.

Den beskyttende effekten av HDL er først og fremst blitt knyttet til den rollen det har i revers kolesteroltransport (11). Gjennom denne blir kolesterol som er syntetisert eller avleiret i perifert vev, transportert tilbake til lever (fig 1) (12). Flere andre potensielt beskyttende effekter er også beskrevet. HDL kan hemme oksidasjonen av LDL-kolesterol. Oksidert LDL tas lettere opp av makrofager som derved omdannes til skumceller som har en proinflammatorisk virkning. HDL hemmer sekresjonen av adhesjonsmolekyler fra endotel og kan også stimulere proliferasjon av glatte muskelceller og sekre-

Hovedbudskap

- HDL-kolesterolnivå kan brukes i vurdering av risiko for kardiovaskulær sykdom
- Det er ikke dokumentert at medikamentell økning av HDL-kolesterolnivå forhindrer hjerte- og karhendelser
- CETP-hemming gir kraftig økning av HDL-kolesterolnivå, men CETP-hemmeren torcetrapib ga økt dødelighet og økt risiko for kardiovaskulære hendelser
- Nye HDL-modifiserende behandlinger er under utprøving

sjon av vasoaktive substanser fra endotel samt hemme aktivering og aggregering av blodplater (13, 14).

Ikke-medikamentell intervensjon

HDL-kolesterol kan økes ved livsstilstiltak og ved bruk av medikamenter (tab 1). Livsstilsintervensjon er basistiltak hos pasienter med økt risiko for utvikling av hjerte-og kar-sykdom.

Fysisk trening

I en metaanalyse av 25 randomiserte, kontrollerte studier over effekten av aerob fysisk trening på HDL-kolesterolnivå er det påvist en moderat, men signifikant økning av HDL-kolesterol med en gjennomsnittlig økning på 0,065 mmol/l. Minste ukentlige mosjonsmengde for å øke HDL-kolesterol ble estimert til ca. 900 kcal energiforbruk, tilsvarende ca. 120 minutters mosjon. Økt lengde på mosjonsøktene var signifikant assosiert med økt HDL-kolesterolnivå. Mosjonsøkter med varighet 30 minutter eller mindre hadde ikke signifikant effekt. Når man kontrollerte for energiforbruk, var det

ikke signifikant effekt av intensiteten ved mosjoneingen. HDL-effekten av mosjone-ingen varierte mye i de ulike studiene (15).

Røykeslutt

Sigarettøyking er assosiert med redusert HDL-kolesterol, muligens på grunn av inn-virkning på enzymene LCAT (lecitinkoles-terolacyltransferase) og CETP. Etter røyke-slutt øker HDL-kolesterol gjennomsnittlig med 0,10 mmol/l (16).

Vektkontroll

Overvekt (BMI > 27) er assosiert med lavt HDL-kolesterol og høye triglyseridnivåer (17). HDL-kolesterol øker hos dem som greier å holde stabil redusert vekt etter vekt-reduksjon (10).

Alkoholinntak

Moderat alkoholinntak øker HDL-kolesterol (18). En metaanalyse indikerer at HDL-kolesterol øker 0,1 mmol/l ved konsum av 30 g alkohol daglig (ca. to alkoholenheter) (19). Alkohol kan øke HDL ved å øke effluks av cellulært kolesterol og øke esterifiseringen

av plasmakolesterol (20). Inklusjon av alko-hol i et livsstilsprogram er kontroversielt.

Kostomlegging

Kostomlegging med redusert inntak av fett reduserer både LDL- og HDL-kolesterol (21, 22). Reduksjonen i LDL-kolesterol vil antakelig overskygge effekten av redusert HDL-kolesterol og gi en lipidprofil som innebærer lavere kardiovaskulær risiko (23). I en studie blant ungdom i alderen 11–25 år var høyt inntak av lett absorberbare kar-bohydrater korrelert med lavt HDL-koleste-rolnivå (24). Dersom mettet fett og transfett i kosten erstattes med enumettet eller fler-umettet fett, reduseres LDL-kolesterol/HDL-kolesterol-ratioen (25).

Medikamentell behandling

I kliniske studier der lipidsenkende medi-kamenter har forebygd kardiovaskulære hendelser, har det ofte vært observert økning av HDL-kolesterol. Men det er ikke vist at den kliniske effekten er knyttet til denne økningen.

Niacin (nikotinsyre)

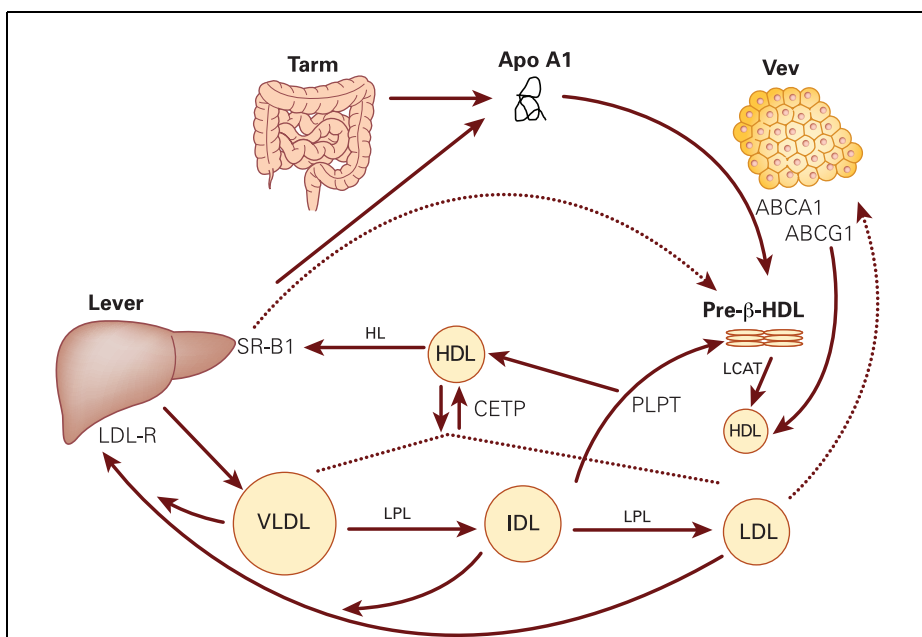
Nikotinsyrereseptorer finnes i fettvev, milt og makrofager. Nikotinsyre senker nivået av frie fettsyrer i blodet ved å hemme lipolysen i adipocytene. Reduserte nivåer av frie fettsyrer i blodet medfører mindre sekresjon av triglyseridholdig VLDL fra leveren. Reduserte plasmanivåer av VLDL fører til mindre ut-veksling av triglyserider fra VLDL mot koles-terolester fra HDL, mediert via CETP, og der-ved økt nivå av HDL. Nylig er det blitt postu-leret at nikotinsyre også stimulerer ABCA1 (adenosintrifosfatbindende kassettransportør A1)-mediert transport av kolesterol ut av mak-rofagene for opptak i HDL (26).

Niacin gir en kraftig økning av HDL-kole-sterol, på opptil 30 %. Det er bare gjort én stor sekundærprofylaktisk studie som har vurdert kliniske endepunkter ved bruk av niacin, The Coronary Drug Project. Etter seks års behandling var det ikke reduksjon av koronar dødelighet, men ved oppfølging ni år etter at hovedstudien var avsluttet, var det redusert totalmortalitet i gruppen som hadde fått behandling med niacin (27). Stu-dien ble gjennomført i 1970-årene og til-fredsstiller neppe dagens krav til kliniske studier.

Bruken av niacin har vært begrenset av bivirkninger, særlig såkalt «flushing», dvs. rødme, varmfølelse, prikking og ubehag i huden. Niacinindusert rødme antas å me-dieres gjennom prostaglandinvirkning, ho-vedsaklig prostaglandin D2. En kombina-sjonstablett med niacin og en selektiv hem-mer av prostaglandin D2 er nå i fase 3-utprøving.

Fibrater og andre PPAR-agonister

Peroksisomproliferatoraktivererte reseptorer (PPAR) er cellekjernereseptorer som påvir-ker genuttrykket i cellene. PPAR-agonister



Figur 1 Revers kolesteroltransport. Lipidfattig apo A1 dannes i lever og tarm. Overføring av kole-sterol fra makrofagene til apo A1 medieres av ABCA1 (adenosintrifosfatbindende kassettransportør A1). Dette fører til dannning av prebeta- HDL (high density lipoprotein)-partikkel. Kolesterol i pre-beta-HDL esterifiseres av enzymet LCAT (lecitinkolesterolacyltransferase) og det dannes HDL-kolesterolpartikkel. Ytterligere kolesterol overføres til HDL-kolesterolpartikkelen fra makrofagene mediert av ABCG1 (adenosintrifosfatbindende kassettransportør G1). PLPT (fosfolipidtransportpro-tein) deltar i overføring av fosfolipider mellom lipidpartikler, særlig fra triglyseridrike lipoproteiner til lipidfattig HDL.

Enzymet CETP (cholesteryl ester transfer protein) utveksler kolesterolester og triglyserider mellom HDL og VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein) og LDL (low density lipoprotein). Dette har betydning for sammensetningen og størrelsen på HDL-partik-lene og nivået av HDL-kolesterol. Ved hypertriglyseridemi er HDL-kolesterol vanligvis lavt grunnet høy grad av overføring av kolesterol fra HDL-partiklene til en stor samling av triglyseridrike lipopro-teiner (VLDL, IDL og LDL).

Kolesterol i plasma tas opp av leveren enten fra HDL via SR-B1-reseptoren (scavenger receptor class B, type 1), under medvirkning av HL (hepatisk lipase), eller fra LDL, VLDL eller IDL via LDL-reseptoren. Prebeta-HDL-partikler resirkulerer og kan oppta mer kolesterol fra makrofagene og repeterer HDL-syklusen. LPL (lipoproteinlipase) i plasma spalter av triglyserider fra VLDL og IDL

er medikamenter som stimulerer disse kjernereseptorene. De peroksisomproliferatoraktiverte reseptorene deles i alfa, gamma og delta. Reseptorene finnes i ulik grad i ulike vev. PPAR-stimulering kan påvirke både lipidmetabolisme og insulinvirking, og HDL-kolesterolnivået kan økes. Fibratene er svake PPAR- α -agonister.

Tiazolidindioner (rosiglitazon og pioglitazon) er PPAR- γ -agonister og brukes i behandlingen av type 2-diabetes. Det har ikke vært rapportert overbevisende gunstig effekt på hjerte- og karhendelser med disse medikamentene. Høygradig PPAR-aktivering ser også ut til å gi uakseptable toksiske effekter (28, 29).

Fibratene har primært effekt på triglyseridnivåene, men i en primærprofylaktisk og to sekundærprofylaktiske studier med fibrater er det funnet at HDL-kolesterol økte med 6–18%. Pasienter med lave verdier for HDL-kolesterol hadde den største økningen (13). Resultatene fra studier med kliniske endepunkter er sprikende. Gemfibrosil reduserte antall kliniske hendelser i studien Veteran Affair High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) og Helsinki Heart (HHS)-studien, men det er usikkert om effekten er via HDL-kolesteroløkning (30–33). Bezafibrat og fenofibrat har dårligere dokumentasjon for forebygging av kliniske hendelser (34, 35).

Gemfibrosil brukes lite i dag fordi det i kombinasjonsbehandling, særlig med cerivastatin, men også med andre statiner, er vist å medføre økt risiko for rhabdomyolyse (36).

Statiner

I tillegg til å medføre doseavhengig reduksjon av LDL-kolesterol øker statinbehandling HDL-kolesterol med 2–15% (10). Imidlertid er det ikke funnet en generell dose-respons-sammenheng mellom statindose og HDL-kolesterol. Ulike statiner har ulik grad av HDL-kolesteroløkende effekt. Det er uklart hvilken betydning økningen i HDL-kolesterol har hatt for reduksjonen av kardiovaskulære hendelser i de store statinstudiene.

I en posthocanalyse av fire prospektive, randomiserte studier med intravaskulær ultralyd av koronarark hos koronarpasienter som ble statinbehandlet og fulgt i inntil 24 måneder, ble økning i HDL-kolesterol funnet å være signifikant korrelert med aterosklerose regresjon (37).

Rimonabant

Rimonabant er et vektreduserende medikament, klassifisert som en cannabinoid-1-reseptorantagonist. I studier over ett år med overvektige personer med dyslipidemi og pasienter med diabetes ble det funnet at medikamentet økte HDL-kolesterolnivået med ca. 8% og reduserte triglyseridnivået med 12–13%. Det er hevdet at omtrent halvparten av denne effekten er relatert til vektreduksjonen og at halvparten skyldes andre, ukjente mekanismer (38, 39). Studier

Tabell 1 Grad av HDL-kolesterolnivåøkning ved ulike tiltak og mulig virkemåte

Tiltak	HDL-økning (%)	Mulig virkemåte
<i>Livsstil</i>		
Fysisk trening	6–10	Stimulerer flere komponenter i reversert kolesteroltransport
Røykeslutt	10	Via enzymene LCAT og CETP
Reduksjon av overvekt	0,9/kg	Økt esterifisering av kolesterol og økt revers kolesteroltransport
Alkohol	10	Økt effluks av cellulært kolesterol, økt esterifisering av kolesterol
<i>Medikamenter</i>		
Niacin	opptil 30	Hemming av lipolyse. Stimulering av ABCA1-mediert transport av kolesterol fra makrofager
Fibrater	5–18	Genregulering via PPAR- α -aktivering, oppregulering av apo A1-syntese
PPAR- γ -agonister	8–10	Genregulering via PPAR- γ -aktivering
Statiner	2–15	Økt apo A1-syntese. Også andre komplekse effekter på HDL-metabolismen
Rimonabant	8	?
CETP-hemming	50–70	Hemmer utveksling av triglyserider fra VLDL/LDL mot kolesterollester i HDL

med kardiovaskulære endepunkter foreligger ikke for rimonabant.

Kombinasjoner

av lipidsenkende medikamenter

Kombinasjon av lavdose simvastatin 10–20 mg daglig og høydose niacin 2–4 g daglig har vært prøvd mot placebo i en studie (40). Deltakerne hadde koronarsykdom og lavt HDL-kolesterolnivå. Koronare stenoser bedømt ved angiografi ble redusert med 0,4% i behandlingsgruppen, mens det var en økning på 3,9% i placebogruppen i løpet av en tre års periode ($p < 0,001$). Studien var ikke egnet til å vurdere forskjell i forekomst av kliniske hendelser.

I en annen studie ble 1 g niacin daglig gitt i tillegg til konvensjonell statinbehandling til personer med etablert koronarsykdom og lavt HDL-kolesterolnivå ($< 1,1$ mmol/l). Etter ett år var det økt intima-media-tykkelse (IMT) i carotisarteriene i statin-placebogruppen, men ikke i statin-niacin gruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (41).

Kombinasjonsbehandling med fibrat og niacin og med fibrat og statin har vært prøvd, men den kliniske nytten er usikker (13).

CETP-hemmere

Enzymet CETP utveksler triglyserider i LDL- og VLDL-partiklene mot kolesterollester i HDL-partiklene (fig 1). Ulike genotyper gir ulik grad av CETP-aktivitet. Høye nivåer av HDL-kolesterol kan skyldes fullstendig eller delvis CETP-mangel. Mutasjoner som gir CETP-mangel finnes særlig i den japanske befolkningen. Assosiasjonen mellom CETP-genotype og risiko for koronarsykdom er uklar. Delvis CETP-mangel med HDL-kolesterol 1–2 ganger over nor-

malnivå og samtidig lavt LDL-kolesterolnivå, er antatt å beskytte mot aterosklerotisk sykdom. Total CETP-mangel gir svært høye HDL-kolesterolnivåer, 3–4 ganger over normalnivå, og medfører muligens dysfunksjonelle HDL-partikler (42, 43).

Den kraftige CETP-hemmeren torcetrapib ble i desember 2006 trukket fra videre utprøving etter at det i en fase 3-studie (ILLUMINATE) med 15 000 deltakere randomisert til enten atorvastatin eller atorvastatin/torcetrapib, ble påvist 1,6 ganger overdødelighet i atorvastatin/torcetrapib-gruppen (93 versus 59 døde, $p = 0,006$) etter en median oppfølgingstid på 1 ½ år. Det var økning både av kardiovaskulær og ikke-kardiovaskulær dødelighet. I torcetrapib/atorvastatingruppen var det 25% flere kardiovaskulære hendelser ($p = 0,001$) til tross for at HDL-kolesterolnivået økte med 72% og LDL-kolesterolnivået sank med 25%. Systolisk blodtrykk økte med 5,4 mm Hg og det var økt aldosteronnivå i serum i gruppen som fikk torcetrapib (44).

Det er nylig publisert resultater fra tre aterosklerosestudier med torcetrapib. Studiene viste ingen signifikant reduksjon i progresjon av aterosklerose bedømt ved ultralydmåling av intima-media-tykkelse i halskar og heller ikke reduksjon av aterosklerosevolum i koronararterier etter to år (45–47).

Det er uavklart om den skadelige effekten av torcetrapib skyldes ikke-tilsiktete virkninger av medikamentet eller om det skyldes selve CETP-hemmingen. HDL-kolesterolpartiklene som dannes ved CETP-hemming blir store og kolesterolrike og det er mulig at disse partiklene er dysfunksjonelle.

Hemming av CETP vil kanalisere mer av revers kolesteroltransport via SR-B1 (scavenger receptor class B, type 1) i lever og

mindre via VLDL- og LDL-kolesterol, der opptaket skjer via LDL-kolesterolreseptorene i levercellene (fig 1). Dette forutsetter at SR-B1 har kapasitet til økt opptak. Det kan tenkes at CETP-hemming og tilsvarende hemming av LDL-reseptorveien reduserer den samlede reverserte kolesteroltransporten. Mindre resirkulering av lipidfattig apo A1 kan også være en medvirkende årsak (48).

Det er sannsynlig at den blodtrykkøkende effekten av torcetrapib bidrar til ugunstig resultat. Andre CETP-hemmere som ikke har blodtrykkøkende effekt, er under utprøving.

Apo A1

Hos en italiensk slekt er det funnet en spesiell mutasjon i genet for apo A1, noe som resulterer i at det dannes det såkalte apo A1-Milano (49). Personer med denne mutasjonen har lavt HDL-kolesterol, men betydelig mindre aterosklerose enn forventet i forhold til sitt HDL-kolesterolnivå.

Infusjon av komplekser som inneholder Apo A1-Milano har i en studie gitt regresjon av aterosklerose i koronarark, og bruk av slike komplekser kan åpne for en ny terapeutisk tilnærming (50).

Andre terapeutiske angrepspunkt

Agens rettet mot virkningen av hepatisk lipase, lipoproteinlipase, fosfolipidtransportprotein og lever-X-reseptor er under utforskning. Orale apo A1-mimetiske peptider, som bl.a. kan fremme ABCA1-medierte kolesterol-effluks fra cellene, blir også undersøkt (29).

Avslutning

HDL-kolesterol er nyttig for vurdering av risiko for kardiovaskulær sykdom. HDL-kolesterol under 1,0 mmol/l for menn og under 1,2 mmol/l for kvinner oppfattes som indikatorer for økt risiko i norske og europeiske retningslinjer (5, 51). Som behandlingsmål er HDL-kolesterol per i dag ikke egnet. Til å fastsette behandlingsmål ved dyslipidemier brukes totalkolesterol og LDL-kolesterol. I de amerikanske retningslinjene (The National Cholesterol Education Program, NCEP) fra 2001, med et tillegg fra 2004, anbeføres at ved lavt HDL-kolesterol, < 1 mmol/l, er det særlig viktig å nå behandlingsmål for LDL-kolesterol. Ved samtidig metabolsk syndrom understrekes betydningen av livsstilstiltak, vektreduksjon og økt fysisk aktivitet (52, 53).

Lipidsenkende medikamenter angriper flere prosesser i lipidmetabolismen. Heving av HDL-kolesterolnivå er en av flere potensielt gunstige effekter. HDL-metabolismen er kompleks. Trolig er det de spesifikke mekanismene som fører til HDL-økning og funksjonen til HDL-kolesterolet, ikke HDL-økningen i seg selv, som kan gi gunstig klinisk effekt. Data fra statinstudier og fra befolkningsstudier kan tyde på at særlig høye

nivåer av HDL-kolesterol ikke har beskyttende effekt.

Oppgitte interessekonflikter: Gisle Langslet har mottatt reisestøtte fra MSD og Schering samt foredragshonorar og honorar for skrivearbeid i opplysningsheftene Smart Living fra Pfizer. Åsmund Reikvam har mottatt honorar for foredrag, møteledelse og rådgiving og/eller reisestøtte fra AstraZeneca, Aventis, MSD, Novartis, Nycomed og Pfizer.

Litteratur

1. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; 85: 1234–41.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
3. Genest JJ, Bard JM, Fruchart JC et al. Familial hypoalphalipoproteinemia in premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 1728–37.
4. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (suppl 2): E1–40.
6. Miller NE, Thelle DS, Forde OH et al. The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1: 965–8.
7. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 737–41.
8. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–33.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
10. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1252–60.
11. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13–27.
12. Wang M, Briggs MR. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. *Chem Rev* 2004; 104: 119–37.
13. Hersberger M, von Eckardstein A. Low high-density lipoprotein cholesterol: physiological background, clinical importance and drug treatment. *Drugs* 2003; 63: 1907–45.
14. Shah PKM, Kaul SM, Nilsson JM et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming. Part I. *Circulation* 2001; 104: 2376–83.
15. Kodama S, Tanaka S, Saito K et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 999–1008.
16. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003; 37: 283–90.
17. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1093–103.

18. Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM et al. Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2004; 147: 529–35.
19. Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–8.
20. van der Gaag MS, van Tol A, Vermunt SH et al. Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 2001; 42: 2077–83.
21. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N et al. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 992–1000.
22. 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 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 441–9.
23. Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146–55.
24. Slyper A, Jurva J, Pleuss J et al. Influence of glycaemic load on HDL cholesterol in youth. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 376–9.
25. Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146–55.
26. Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocyte cells by niacin. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 411–9.
27. Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–55.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
29. Nicholls SJ, Nissen SE. New targets of high-density lipoprotein therapy. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 421–6.
30. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.
31. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
32. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585–91.
33. 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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
34. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
35. The FIELD study. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.
36. Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 415–20.
37. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.

>>>

38. Despres JP, Golay A, Sjoström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121–34.
39. Scheen AJ, Finer N, Hollander P et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660–72.
40. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–92.
41. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al. 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.
42. Barter PJ, Brewer HB jr., Chapman MJ et al. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 160–7.
43. Brewer HB jr. Increasing HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2004; 350: 1491–4.
44. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
45. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1620–30.
46. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304–16.
47. Bots ML, Visseren FL, Evans GW et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 153–60.
48. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 257–60.
49. Shah PK, Yano J, Reyes O et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-I (Milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 3047–50.
50. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–300.
51. Statens legemiddelverk. Behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom. *Nytt om legemidler* 2003; nr. 5: 10–7.
52. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
53. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.

Manuskriptet ble mottatt 29.9. 2007 og godkjent 27.3. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.