

HDL – Quo vadis

Arnold von Eckardstein¹, Winfried März², Ulrich Laufs³

¹ Institut für klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Medizinische Fakultät der Universität Zürich

² Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, MedUni Graz und Medizinische Klinik V, Universitätsmedizin Heidelberg, Universität Heidelberg und Synlab Akademie Mannheim

³ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig



Vortrag
und Foliensatz
zum Thema



Niedrige Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin (HDL-C) sind in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) assoziiert. In Zellkultur- und Tiermodellen üben HDL-Partikel potenziell antiatherogene Wirkungen aus. Alle bisher getesteten Medikamente zur HDL-C-Erhöhung waren nicht in der Lage, zusätzlich zu Statinen kardiovaskuläre Ereignisse zu verhüten. Auch Ergebnisse genetischer Studien stellten die kausale Rolle von für ASCVD in Frage. Allerdings reflektiert HDL-C nicht die Funktionalität von HDL-Partikeln.

Einleitung

Niedrige Plasmaspiegel von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) sind mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD), insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK), verbunden [1, 2]. HDL-Partikel vermitteln biologische Aktivitäten, von denen viele als antiatherogen gelten: Beispielsweise vermitteln sie den reversen Transport von Cholesterin aus Makrophagen zur Leber, fördern sie die endotheliale Integrität und Funktion, hemmen sie Entzündungen durch Unterdrückung der Myelopoese, der Transmigration von Leukozyten durch das Endothel und der Aktivierung von Makrophagen, reduzieren sie die Lipidoxidation und inaktivieren sie oxidierte Lipide [1, 3] (Abb. 1). Darüber hinaus wurde die Atherosklerose in mehreren Tiermodellen durch transgene Überexpression oder exogene Applikation von Apolipoprotein (ApoA1), dem am häufigsten vorkommenden Protein von HDL, vermindert oder sogar rückgängig gemacht [4]. Jedoch haben in randomisierten kontrollierten Studien HDL-C-erhöhende Medikamente wie Fibrate, Nikotinsäure (Niacin) oder Inhibitoren des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) nicht die Rate kardiovaskulärer Ereignisse vermindert [1, 3] und Infusionen von rekonstituiertem HDL (rHDL) führten nicht zu einer Rückbildung der Atherosklerose in Koronararterien oder Halschlagadern [1, 5]. Zudem waren bei mehreren angeborenen Störungen des HDL-Stoffwechsels des Menschen oder genetischer Manipulation des HDL-Stoffwechsels in Mausmodellen niedrige oder hohe HDL-C-Spiegel nicht immer mit den Unterschieden im kardiovaskulären Risiko bzw. der atherosklerotischen Plaquebelastung verbunden, die aufgrund der epidemiologischen Daten erwartet wurden [1, 4]. Zum Beispiel erhöht der Verlust der Scavenger-Rezeptor-BI-Funktion (SR-BI) trotz erhöhter HDL-C-Spiegel das Risiko von ASCVD-Ereignissen bei Trägern von SCARB1-Mutationen und das Ausmaß der Atherosklerose bei SCARB1-Knock-out-Mäusen [4, 6]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Daten werden die kausale Rolle von HDL bei der Atherosklerose sowie

ABKÜRZUNGEN

AD	Alzheimer-Krankheit
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ApoA1	Apolipoprotein
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen
CEK	Cholesterin-Efflux-Kapazität
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
rHDL	rekonstituiertes HDL
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SR-BI	Scavenger-Rezeptor-BI
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein

die Eignung von HDL-C als therapeutisches Ziel heute angezweifelt [1]. Allerdings leiden sowohl die frühere Euphorie als auch die aktuelle Skepsis in der Diskussion über die Rolle von HDL bei ASCVD unter mehreren Missverständnissen.

Fehlende Kausalität und U-förmige Assoziation von HDL-Cholesterin mit atherosklerotischen vaskulären Erkrankungen

Menschen mit HDL-C-Spiegeln unterhalb der aus epidemiologischen Assoziationen abgeleiteten Risikoschwelle von 1,0 mmol/l oder 40 mg/dl haben häufig auch andere Risikofaktoren für ASCVD, insbesondere Hypertriglyceridämie, einen latenten oder manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), Übergewicht oder Adipositas, Rauchen oder chronische Entzündungen wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung oder rheumatische Erkrankungen [1]. Trotz

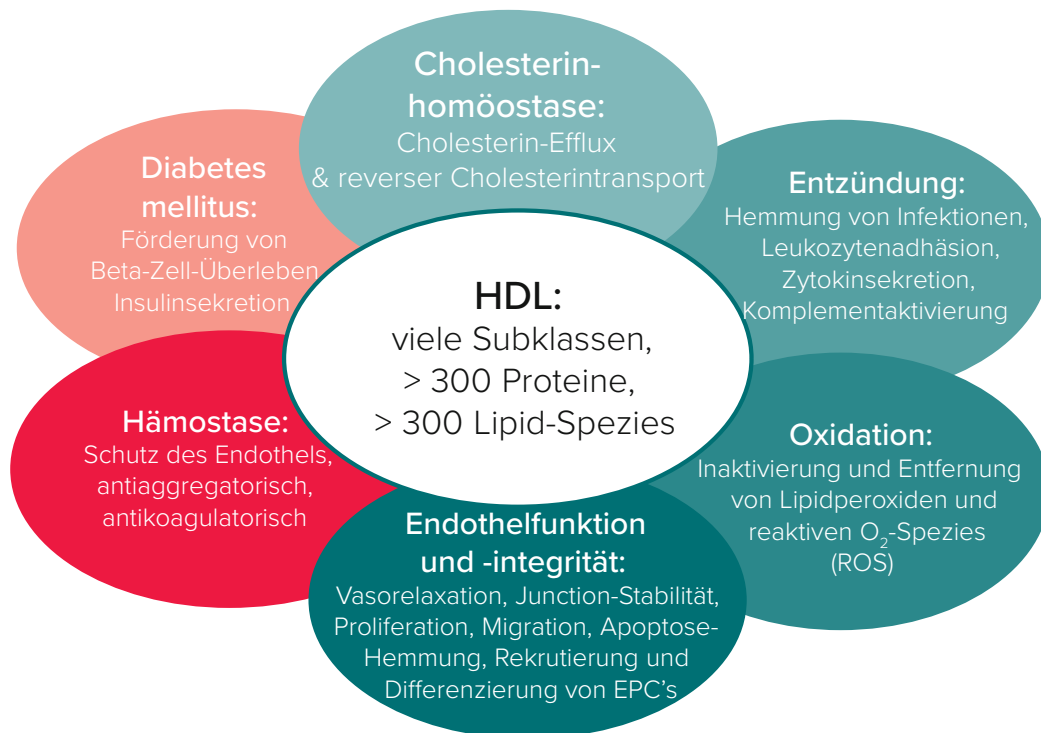


Abb. 1 Pleiotrope Funktionen von High-Density-Lipoprotein (HDL). EPC: endotheliale Progenitorzellen.

statistischer Unabhängigkeit ist HDL-C möglicherweise nur ein indirekter Marker dieser atherogenen Bedingungen. So wird insbesondere wegen der engen Stoffwechselbeziehungen zwischen HDL und triglyzeridreichen Lipoproteinen postuliert, dass ein niedriges HDL-C ein indirekter Langzeitindikator für postprandiale Hypertriglyzeridämie und deren Atherogenität ist – ähnlich wie erhöhtes glykieretes Hämoglobin A1c ein Langzeitmarker für einen gestörten Glukosestoffwechsel, aber kein kausaler Faktor für die diabetischen Endorganschäden ist [1, 7].

Die Assoziation von HDL-C mit dem Risiko von ASCVD-Ereignissen wird traditionell als invers beschrieben. Hieraus resultierte die weit verbreitete Rezeption von HDL-C als „gutes Cholesterin“ und die Anwendung von „Je höher, desto besser“-Strategien, sowohl in der Patientenberatung als auch in der Arzneimittelentwicklung. Anders als beim Low-Density-Lipoprotein (LDL-C) ist die Beziehung zwischen HDL-C und dem kardiovaskulären Risiko jedoch nicht kontinuierlich. Bereits eine Metaanalyse von 68 Populationsstudien mit mehr als 300.000 Teilnehmern und 2.785 Myokardinfarkten durch die „Emerging Risk Factors Collaboration“ ergab, dass das für Confounder adjustierte Risiko eines Myokardinfarkts vom 1.–6. Dezil allmählich abnimmt (d.h. bis etwa 1,3 mmol/l oder 50 mg/dl), nicht aber darüber hinaus [8]. Ähnliche Beobachtungen wurden bei mehr als 110.000 und 630.000 Teilnehmern dänischer bzw. kanadischer Bevölkerungsstudien gemacht [1]. Bemerkenswerterweise sind die Assoziationen von HDL-C mit gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalitäten, einschließlich kardiovaskulärer Mortalität, sogar parabolisch (U-förmig): Sowohl in der dänischen als auch in der kanadischen Studie erreichten die inversen Assoziationen von HDL-C mit der Gesamtmortalität ihre Tiefpunkte bei 1,8–

1,9 mmol/l (70–75 mg/dl) und 2,3–2,4 mmol/l (90–95 mg/dl) bei Männern bzw. Frauen. Jenseits dieser Schwellenwerte stieg das Sterberisiko mit weiter steigenden HDL-C-Spiegeln allmählich an [2].

Die Mehrzahl der Studien zu Fibraten, Niacin oder CETP-Inhibitoren definierte jedoch keine Obergrenze von HDL-C [9]. Auch die Mendelsche Randomisierung geht fälschlicherweise von kontinuierlichen „Je höher, desto besser“-Beziehungen zwischen HDL-C und klinischem Endpunkt aus [1, 10].

Merke

Niedrige HDL-C-Spiegel weisen auf ein erhöhtes ASCVD-Risiko hin, oft als Folge metabolischer oder entzündlicher Erkrankungen. Hohe HDL-C-Serumkonzentrationen bedeuten hingegen kein vermindertes ASCVD-Risiko. Quotienten aus HDL-C und LDL-C sind obsolet.

Limitationen von HDL-modifizierenden Medikamenten

Das Scheitern der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu Fibraten (s. Zusatzinfo 1), Nikotinsäure und CETP-Inhibitoren (s. Zusatzinfo 2) [1, 9, 11, 12] wird häufig als Argument verwendet, um die Kausalität von HDL in der Pathogenese der Atherosklerose infrage zu stellen. Allerdings bewirkt keines dieser Medikamente – mit Ausnahme des ebenfalls nicht effektiven CETP-Inhibitors Dalcetrapib – spezifisch eine HDL-C-Erhöhung. Zum Teil üben sie stärkere Wirkungen auf Triglyzeride (Fibrate, Nikotinsäure), LDL-C und Lipoprotein(a) (Nikotinsäure) als auf HDL-C aus. Daher zeigen die Studien

Tab. 1 Medikamenten-Entwicklungen mit Auswirkungen auf den HDL-Stoffwechsel (Zusammenfassung nach [1, 3, 5, 9, 12, 13, und 16]).

Wirkstoff	Wirkprinzip	Erhoffte Wirkweise	Effekte auf HDL-Stoffwechsel	Klinische Prüfung
Dalcetrapib	CETP-Hemmung	Plaqueregression bei Trägern eines bestimmten ADCY9 Allels	HDL-C Anstieg um 30%	Pharmakogenetische Phase III Studie (Dal-GenE)
Obicetrapib	CETP-Hemmung	LDL-Rezeptor-unabhängige Senkung von LDL-C und triglyzeridreichen Lipoproteinen	HDL-C Anstieg um mehr als 100%	Phase III (PREVAIL)
Rekonstituierte HDL (MDCO-216, Cer001, CSL112)	HDL-Analog	Plaqueregression	Verbesserte HDL-Funktion, intensivierter RCT	MDCO-216 und Cer001 nach Phase II gestoppt; CSL112 in Phase 3 Studie (AEGIS II)
ApoA-I mimetische Peptide	HDL-Analog	Plaqueregression	Verbesserte HDL-Funktion, anti-inflammatorische Effekte	Klinische Erprobung von FX-5A geplant
rekombinante LCAT (MEDI6012)	Enzymersatztherapie	Verhinderung von LpX und Hemmung Nephropathie bei familiärem LCAT-Mangel Plaques-Regression	HDL-C Anstieg um 60-100%	Phase-III-Studie REAL-TIMI 63B
Apabetalone	BET Inhibitor	HDL-C-Erhöhung und Plaqueregression	Geringe HDL-C Erhöhung	Keine Ereignisreduktion bei Pat. mit ACS und Diabetes
Evinacumab	Antikörper gegen ANGPTL3, einem Hemmer der LPL und EL	LDL-Rezeptor-unabhängige Senkung von LDL-C und triglyzeridreichen Lipoproteinen	HDL-C Senkung um 20-30%	Zugelassen für homozygote Familiäre Hypercholesterinämie
Vupanorsen	Antisense-Nukleotid gegen ANGPTL3			Entwicklung wegen Hepatopathie gestoppt
MEDI5884	Antikörper gegen EL	HDL-C-Erhöhung und Plaqueregression	HDL-C Erhöhung um 100%	Phase II
Volanesorsen	Antisense-Nukleotid gegen APOC3, einem Regulator der Lipoprotein-Lipase	Senkung von triglyzeridreichen Lipoproteinen und ihren Remnants	HDL-C Erhöhung um 40%. Hemmung der von ApoC-III vermittelten HDL-Dysfunktion	Zugelassen für Familiäres Chylomikronämie-Syndrom

ACS: akutes Koronarsyndrom, ADCY: Adenylatcyclase, AEGIS II: ApoA1 Event Reducing in Ischemic Syndrome II, ANGPTL3: Angiopoietin-ähnliches Protein 3, BET: Bromodomänen- und extraterminale Proteine, Apo: Apolipoprotein, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, EL: endotheliale Lipase, HDL: High Density Lipoprotein, HDL-C: HDL-Cholesterin, LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, LDL: Low Density Lipoprotein, LDL-C: LDL-Cholesterin, LPL: Lipoproteinlipase, LpX: Lipoprotein X, ein atypisches, potenziell nephrotoxisches Lipoprotein, das bei LCAT-Defizienz und Cholestase gebildet wird, RCT: reverser Cholesterintransport

die fehlende Wirksamkeit der untersuchten Medikamente zur ASCVD-Prävention, beweisen jedoch nicht zwingend, dass HDL nicht therapeutisch nutzbar wären.

Nach dem Versagen von CETP-Inhibitoren wurden nur wenige Medikamenten-Entwicklungen gegen HDL fortgesetzt oder neu begonnen. Bei einigen neuen lipidmodifizierenden Medikamenten ist die Änderung des HDL-C-Spiegels nicht Ziel ihrer Entwicklung, sondern eine unbeabsichtigte Begleiterscheinung (Tab. 1).

Einen direkten Beweis für die antiatherogene Wirkung von HDL beim Menschen erhofft man sich von Infusionen mit künstlich aus ApoA1 und Phosphatidylcholin rekonstituiertem HDL (rHDL), welche in hypercholesterinämischen Tiermodellen wirksam waren [5]. Erste ermunternde Ergebnisse von intrakoronaren Ultraschallstudien, die Plaques-Regression bei ACS-Patienten unter Behandlung mit rHDL anzeigten,

wurden in größeren Studien nicht bestätigt. Derzeit wird nur einer von 3 Ansätzen – CSL112 – in einer großen randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndrome II = AEGIS II) weiterverfolgt. 17.400 Patienten mit Myokardinfarkt werden innerhalb von 5 Tagen nach dem Ereignis auf 4 wöchentliche Infusionen von entweder 6g CSL112 oder Placebo randomisiert [13]. Das primäre Ergebnis ist die Zeit bis zum ersten Auftreten der Kombination aus Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt oder Schlaganfall über 90 Tage. Sekundäre Endpunkte umfassen die Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte für koronare, zerebrale oder periphere Ischämie über 90 Tage und die Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten primären Endpunkts über 180 und 365 Tage. Die Ergebnisse werden voraussichtlich 2023 vorliegen.

ZUSATZINFO 1

Fibrate

Zwei alte Studien mit Gemfibrozil – ohne Statine – waren die einzigen, die signifikante Reduktionen von ASCVD-Ereignissen durch die Fibrate zeigten [15]. Gemfibrozil ist aufgrund seiner ausgeprägten Arzneimittelinteraktion allerdings für die Patientenversorgung nicht gut geeignet. Post-hoc-Analysen dieser und der übrigen Fibratstudien zeigten relative Risikoreduktionen für Untergruppen von Patienten mit HDL-C- und Triglyzerid-Spiegeln $< 35\text{mg/dl}$ ($0,9\text{mmol/l}$) und $> 200\text{mg/dl}$ ($2,3\text{mmol/l}$) im Bereich von 27–65%. Allerdings fand die kürzlich publizierte PROMINENT-Studie selbst in einer nach diesen Kriterien selektierten Population von Diabetikern keine Wirksamkeit über die von Statinen hinaus [11]. Somit werden Fibrate heute nicht mehr als präventive Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen. Offen ist die Frage, ob Fibrate andere mit Hypertriglyzeridämie assoziierte Krankheiten, z. B. akute Pankreatitis oder Steatohepatitis, verhüten.

ZUSATZINFO 2

CETP-Hemmer

CETP vermittelt den Austausch von Cholesterinestern von HDL gegen Triglyzeride von VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein) und LDL [12]. Die CETP-Inhibitoren Torcetrapib, Evacetrapib und Anacetrapib vermitteln einen Anstieg von HDL-C um 75–130% und eine Abnahme von LDL-C um 25–40% [12]. Der schwächere CETP-Inhibitor Dalcatrapib erhöht HDL-C um 30%, ohne einen LDL-C-Abfall zu verursachen [12]. CETP-Inhibitoren senken Lipoprotein(a) durch einen bisher unbekanntem Mechanismus um bis zu 35% [12]. Trotz ihrer positiven Auswirkungen auf die Lipoproteinspiegel wurden 3 Studien vorzeitig wegen erhöhter Mortalität (ILLUMINATE) oder Wirkungslosigkeit abgebrochen. Nur die Kombination von Statin mit Anacetrapib in der REVEAL-Studie zeitigte eine geringe Risikoreduktion, welche auf die Abnahme von LDL-C zurückgeführt wurde [9, 12, 15]. Möglicherweise hängt die Antiatherogenität der CETP-Hemmung von der Kapazität des LDL-Rezeptorwegs ab: Wenn dieser durch eine Statinbehandlung voll funktionsfähig ist, fördert CETP den reversen Cholesterintransport und sollte nicht blockiert werden [1, 9, 16]. Die durch CETP-Hemmung verlängerte Lebensdauer macht HDL-Partikel anfälliger für potenzielle pathologische Modifikationen. Aktuell ist keiner der CETP-Hemmer zur Patientenbehandlung zugelassen [1]. Ein neuer CETP-Hemmer, Obicetrapib, ist aktuell in klinischer Prüfung [14].

Biomarker für die Funktion von High-Density-Lipoprotein

Die weitere Entwicklung von HDL als therapeutisches Ziel ist vor allem durch das Fehlen von Biomarkern begrenzt, welche die funktionelle und kausale Rolle von HDL in der Pathogenese der Atherosklerose widerspiegeln. Das Cholesterin der HDL (d.h. HDL-C) vermittelt keine der potenziell antiatherogenen Aktivitäten von HDL. HDL-C stellt einen Surrogatmarker zur Abschätzung der HDL-Poolgröße dar, ohne die heterogene Zusammensetzung und damit die Funktionalität von HDL zu entschlüsseln [1, 3]. Auch die Ergebnisse zu Anzahl und Größe von HDL-Partikeln sind widersprüchlich [9, 17]. Weiterhin wurden Bioassays für die HDL-Funktion entwickelt. Unter ihnen wurde die Cholesterin-Efflux-Kapazität (CEK) am ausführlichsten untersucht. Eine

aktuelle Metaanalyse berichtet eine signifikante inverse und von HDL-C unabhängige Assoziation von CEK mit ASCVD und Mortalität [18]. Als arbeitsaufwendiger Bioassay ist CEK eher ein Forschungs- als ein diagnostisches Werkzeug. Zudem ist nicht bewiesen, dass die Vermittlung von Cholesterin-Efflux die relevanteste atheroprotektive Funktion von HDL ist. So führt die Behandlung mit CETP-Inhibitoren zu einem Anstieg der CEK von apoB-freien Seren oder Plasmen, ohne aber die kardiovaskulären Ereignisraten zu senken [9].

HDL sind heterogen zusammengesetzt. Zusammen transportieren die verschiedenen Subklassen von HDL hunderte verschiedener Proteine und Lipide, von denen viele biologisch aktiv sind [1, 3, 9] (s. **Abb. 1**). Zum Beispiel zeigen ApoA1- oder Cholesterin-Konzentrationen in ApoC-III-freien Partikeln, aber nicht in Partikeln, die ApoC-III enthielten, die erwarteten inversen Assoziationen mit ASCVD-Ereignissen [19]. Mehrere massenspektrometrische Studien fanden starke Veränderungen im Lipidom oder Proteom von HDL bei Patienten mit akuter oder chronischer KHK oder als Reaktion auf eine Statintherapie [1, 3, 9]. Andere Studien fanden bei Patienten mit terminaler diabetischer Nephropathie, Herzinsuffizienz oder KHK, dass die Anreicherung von HDL mit pulmonalem Surfactantprotein B oder Serum-Amyloid-Protein A mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [20]. Weiterhin spielt das inflammatorische Milieu im Serum eine Rolle für die HDL-Funktion, welches über die Serumkonzentrationen von Serumamyloid A [21] oder symmetrischem Dimethylarginin [22] ermittelt werden kann. Bisher hat sich jedoch keines dieser Verfahren für die Patientenversorgung durchgesetzt.

Merke

Nicht der Cholesteringehalt (also HDL-C), sondern die Zahl oder die Protein- und Lipidzusammensetzung der HDL-Partikel definieren die Funktion von HDL. Bislang sind aber entsprechende Messmethoden für den klinischen Einsatz nicht ausreichend validiert.

Mögliche Therapieziele jenseits von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen

Während der Evolution der Arten entstanden HDL als erste Lipoproteine. Als spät im Leben einsetzende Krankheiten limitieren ASCVD nicht das Überleben einer Spezies. Deswegen werden ASCVD-unabhängig Schutzfunktionen von HDL postuliert, die in **Abb. 2** zusammengefasst sind [1, 2]. Bitte beachten Sie die unterschiedlichen Richtungen der Assoziationen von HDL-C, die von invers (Diabetes, Autoimmunerkrankungen) über parabolisch (Infektionen, chronische Nierenerkrankungen, Mortalität) bis positiv (Alzheimer-Krankheit, altersbedingte Makuladegeneration) reichen.

Diabetes

Niedrige HDL-C-Spiegel sind bei Patienten mit T2DM häufig und gehen der Manifestation einer Hyperglykämie voraus. Aufgrund der vielfältigen Auswirkungen von Insulin auf den HDL-Stoffwechsel, von denen die meisten indirekt über freie Fettsäuren oder triglyzeridreiche Lipoproteine erfolgen, wurden diese Zusammenhänge lange Zeit durch um-

Erkrankungen	Assoziationen in Beobachtungsstudien	Klinischer Nutzen in Interventionsstudien	Genetische Kausalität	Tierexperimentelle Plausibilität
ASCVD	Parabolisch	Nein (CETP-Inhibitoren)	Nein (Gen-Scores)	Gen-abhängig
Diabetes	Invers	(ja) (post-hoc: CETP-Inhibitoren, akut: rHDL)	Ja (Gen-Scores) Nein (Kandidatengene)	Ja (ABCA1, APOA1)
Chronische Nierenkrankheit	Parabolisch	Nicht untersucht	Ja (Gen-Scores, genetische Syndrome)	Ja (LCAT)
Infektionen	Parabolisch	Nicht untersucht	Ja (Gen-Scores)	Ja (APOA1, rHDL)
Autoimmunkrankheit	Invers	Nicht untersucht	Nicht untersucht	Ja (APOA1, SCARB1)
Altersbedingte Makuladegeneration	Positiv	Nicht untersucht	Ja (Kandidatengene, GWAS)	Ja (ABCA1)
Alzheimer-Krankheit	Parabolisch?	Nicht untersucht	Nein (Gen-Scores) Ja (GWAS, eg ABCA1)	Ja (ABCA1)

Abb. 2 Beziehungen von HDL-Cholesterin zu verschiedenen Erkrankungen (nach Daten aus [9]). ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, rHDL: rekonstituiertes HDL.

gekehrte Kausalität erklärt: Ein niedriges HDL-C ist Folge und nicht Ursache eines Diabetes und Prädiabetes [23]. In-vitro- und In-vivo-Studien deuten jedoch darauf hin, dass HDL Schutzfunktionen auf die Funktion und das Überleben von Betazellen der Bauchspeicheldrüse sowie auf die Empfindlichkeit von Zielzellen gegenüber Insulin ausübt [24]. Beim Menschen bewirkt die Infusion von künstlichem rHDL eine akute Senkung des Glukosespiegels. Post-hoc-Analysen der CETP-Inhibitor-Studien fanden eine verbesserte Glykämiekontrolle bei den mit CETP-Inhibitoren behandelten Patienten sowie eine geringere Inzidenz von Diabetes im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kontrollen [25]. Mendelsche Randomisierungsstudien lieferten allerdings widersprüchliche Ergebnisse zur genetischen Kausalität von HDL-C bei Diabetes [1].

Chronische Niereninsuffizienz

HDL-C zeigt eine parabolische Assoziation mit einer um > 30 % sinkenden geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) oder der Inzidenz von eGFR < 60ml/min und lieferte auch Hinweise auf eine genetische Kausalität [1]. Mutationen in APOA1, APOE, APOL1 und LCAT sind Ursachen für genetische Nephropathien [26]. Subgruppenanalysen aus klinischen Studien sind nicht konklusiv. Derzeit sind keine Mechanismen bekannt, durch die HDL nephroprotektiv wirkt. Da kleine HDL-Partikel glomerulär filtrierte und tubulär mittels Megalin/Cubilin-Co-Rezeptoren wieder aufgenommen werden, könnte HDL schützende Moleküle an die Niere abgeben, z. B. Sphingosin-1-Phosphat [26].

Infektionen

Die Copenhagen-General-Population-Studie fand U-förmige Zusammenhänge zwischen HDL-C und der Inzidenz von Infektionen [2]. Die Assoziationen mit bakteriellen Infektionen waren stärker als die mit Virusinfektionen. Eine limitierte Mendelsche Randomisierungsanalyse mit 2 Loci (CETP und

LIPC) lieferte erste Hinweise auf eine genetische Kausalität [2]. Genetische Kausalität existiert auch für die Assoziation von niedrigem HDL-C mit der Inzidenz und Letalität von Sepsis [27]. Mechanistisch werden die Bindung von Lipopolysacchariden, der Schutz epithelialer und endothelialer Barrieren oder modulatorische Effekte auf Leukozyten-Funktionen beschrieben [2]. In vitro hemmen HDL oder ApoA1 den Eintritt von Viren in Zielzellen [28]. HDL weisen schützende Eigenschaften gegenüber Protozoen auf. Ein besonders imponantes Beispiel ist der Schutz des Menschen vor Trypanosoma brucei durch ApoL1, welches durch eine Subfraktion von HDL transportiert wird und den Einzeller nach zellulärer Aufnahme des HDL-Komplexes durch lysosomale Schwellung tötet [29].

Autoimmunkrankheiten

Bei mehr als 110000 Teilnehmern dänischer Bevölkerungsstudien waren niedrige HDL-C-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Autoimmun-Erkrankung assoziiert [1, 2]. Unter den 42 untersuchten Krankheiten waren die Assoziationen von HDL-C mit Zöliakie, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Morbus Sjögren, Diabetes mellitus Typ 1, entzündlichen Darmerkrankungen und Morbus Basedow am stärksten [2]. Die zugrunde liegenden Mechanismen beruhen womöglich auf immunmodulatorischen und organprotektiven Effekten von HDL [3]. Beispielsweise können die antiapoptotischen Wirkungen von HDL auf Betazellen den Verlust der Insulinproduktion im Verlauf eines fortschreitenden Typ-1-Diabetes verzögern [24]. Darmentzündung ist bei ApoA1-Knock-out-Mäusen erhöht, nimmt jedoch bei Mäusen ab, die humanes ApoA1 überexprimierten oder mit ApoA1-mimetischen Peptiden gefüttert wurden [9].

Krebs

Mehrere epidemiologische Studien fanden inverse Zusammenhänge zwischen HDL-C und Krebs insgesamt sowie spezifischen Krebsarten wie Brustkrebs oder Darmkrebs [1, 9]. Derzeit gibt es keine Hinweise auf Kausalität. Möglicherweise ist niedriges HDL-C nur ein indirekter Hinweis auf das Vorliegen anderer kausaler Krebsrisikofaktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Übergewicht und Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes oder chronisch-entzündliche Erkrankungen. Selbst wenn HDL nicht ursächlich mit Krebs zusammenhängt, bietet es Möglichkeiten zur therapeutischen oder diagnostischen Nutzung: Wahrscheinlich, um ihren hohen Bedarf an Cholesterin für das Wachstum zu decken, zeigen viele Krebsarten eine hohe Expression von Lipoproteinrezeptoren, einschließlich SR-BI [30]. Dies kann potenziell durch die Verwendung von rHDL für die Verabreichung von Krebsmedikamenten oder Tracern für die Bildgebung ausgenutzt werden [31].

Alzheimer-Krankheit und altersbedingte Makuladegeneration

In den Kopenhagener Studien wurden hohe HDL-C-Spiegel > 95. Perzentile mit erhöhten Risiken für Demenz und Alzheimer-Krankheit (AD) assoziiert [1, 10]. Auch das Risiko für altersbedingte Makuladegeneration (AMD) steigt mit HDL-C und noch mehr mit ApoA1-Spiegeln [1, 9]. Mendelsche Randomisierungsstudien fanden Hinweise auf genetische Kausalität von höherem HDL-C für das höhere Risiko von AMD, aber nicht AD [1]. CETP, APOE und LIPC waren wichtige Treiber der genetischen Assoziation zwischen HDL-C und AMD [10]. Kandidatengen-Ansätze sowie genomweite Assoziationsstudien fanden zudem ABCA1 als genetische Determinante von AD- und AMD-Risiken [1]. Ebenso deuten gewebespezifische Knock-out-Experimente an Mäusen darauf hin, dass der Verlust der ABCA1-Funktion in Neuronen und retinalen Pigment-Epithelzellen die neurokognitiven bzw. retinalen Funktionen beeinträchtigt [32, 33]. ABCA1 ist limitierend für Cholesterin-Efflux und HDL-Bildung. Der auf den ersten Blick bestehende Widerspruch zwischen den Assoziationen von AD und AMD mit hohen HDL-C-Spiegeln im peripheren Blut, aber lokal reduziertem Cholesterin-Efflux im Gehirn und in der Netzhaut kann durch die enge Trennung dieser Kompartimente durch die Blut-Hirn-Schranke aufgelöst werden. Dies bedeutet aber auch, dass systemische HDL-C-erhöhende Therapien, z. B. CETP-Hemmer, nicht notwendigerweise AMD und AD begünstigen, zumindest nicht, wenn diese Medikamente nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren und dadurch auch lokale Effekte haben.

Merke

Experimentelle, epidemiologische, genetische und klinische Befunde weisen auf kausale Effekte der HDL für etliche Erkrankungen über ASCVD hinaus. Aktuell ergeben sich aus diesen Befunden keine klinischen Implikationen.

Implikationen für die klinische Praxis

Niedriges HDL-Cholesterin

Im Gegensatz zu LDL-C ist HDL-C kein Behandlungsziel [34]. HDL-C ist jedoch weiterhin Teil der ASCVD-Risikoschätzung, sowohl direkt als auch indirekt durch die Verwendung von

HDL-C zur Berechnung von Non-HDL-Cholesterin oder sogar LDL-Cholesterin [35]. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten ohne lipidmodifizierende Behandlung gilt ein niedriger HDL-C-Spiegel weiterhin als Risikofaktor für die Entwicklung von ASCVD. Schließlich ist ein niedriges HDL-C weiterhin Bestandteil der Definitionen für das metabolische Syndrom, was auf erhöhte Risiken nicht nur für ASCVD, sondern auch für Diabetes und andere mit Fettleibigkeit zusammenhängende Krankheiten hinweist. Der Nachweis niedriger HDL-C-Spiegel sollte Ärzte und Patienten dazu veranlassen, die Kontrolle anderer Risikofaktoren zu optimieren [1]. Die abgeschwächte Assoziation von niedrigem HDL-C mit dem ASCVD-Risiko bei intensiver Statintherapie [9] zeigt die Bedeutung einer konsequenten LDL-C-Senkung bei diesen Patienten. Weitere wichtige Maßnahmen sind die Raucherentwöhnung, die Korrektur von Fettleibigkeit und Übergewicht sowie die Behandlung von Bluthochdruck und der Ausschluss von systemischen inflammatorischen Erkrankungen.

Hohes HDL-Cholesterin

Von großer klinischer Bedeutung ist die Verabschiedung von hohen HDL-C-Spiegeln als Schutzfaktor. Hohe HDL-C-Spiegel bedeuten kein geringeres ASCVD-Risiko als mittlere Spiegel, aber höhere Risiken für Infektionen und frühere Sterblichkeit. Hohe HDL-C-Spiegel bedeuten somit keine Entwarnung beim Vorliegen anderer Risikofaktoren, z. B. LDL-Hypercholesterinämie. Klinische Laboratorien sowie Kliniker und Praktiker sollten die immer noch weit verbreitete klinische Praxis zur Berechnung von Gesamtcholesterin/HDL-C- oder LDL-C/HDL-C-Ratios beenden, um nicht das Risiko von Personen mit hohem HDL-C zu unterschätzen. Leider berücksichtigen auch die Algorithmen für die Schätzung des ASCVD-Risikos nicht die diskontinuierliche Beziehung von HDL-C mit dem Risiko, sondern deeskalieren das Risiko bei (sehr) hohen HDL-C-Spiegeln. Auch hier sind Anpassungen nötig.

Die Diskussion um die therapeutischen Folgen hoher HDL-C-Spiegel steckt noch in den Kinderschuhen. Es ist nicht klar, ob die Assoziationen von hohem HDL-C mit erhöhter Mortalität und Risiken für chronische Niereninsuffizienz, Infektionskrankheiten, AD oder AMD kausal sind. Ein wichtiger potenzieller Einflussfaktor ist übermäßiger Alkoholkonsum [2]. In Ermangelung von HDL-C-senkenden Behandlungen mit nachgewiesener Wirksamkeit ist es ratsam, sich auch bei Patienten mit hohem HDL-C auf die Kontrolle anderer kausaler Risikofaktoren zu konzentrieren, wie bei Patienten mit niedrigem HDL-C beschrieben.

KERNAUSSAGEN

- Niedriges HDL-C ist ein Risikomarker; hohes HDL-C ist nicht protektiv; der HDL/LDL-Quotient ist obsolet.
- Eine lebensstilassoziierte HDL-C-Erhöhung durch Nichtrauchen und körperliche Aktivität ist mit einer Reduktion von ASCVD assoziiert.
- HDL-C ist, anders als LDL-C oder Non-HDL-C, kein Ziel für medikamentöse Therapien zur Reduktion des ASCVD-Risikos.
- Aktuelle Forschungsergebnisse zur Bestimmung der HDL-Funktion sind interessant, aber aktuell noch ohne klinische Konsequenz.
- Dasselbe gilt für die epidemiologischen und genetischen Beziehungen von HDL-C zu nicht kardiovaskulären Erkrankungen.

Interessenskonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autoren

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsspitals Zürich. Forschungsschwerpunkte: Risikofaktoren und Biomarker für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie Struktur, Funktion, Stoffwechsel und Regulation von HDL und Sphingolipiden. Cheferausgeber von Atherosclerosis.

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

Universitätsprofessor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. Schwerpunkte: Genetik, Pathophysiologie

und Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen sowie Genetik von Herz-, Gefäß- und Nierenerkrankungen. Direktor der SYNLAB-Akademie. Etablierung von CaReHigh.

Prof. Dr. med Ulrich Laufs

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am UK Leipzig. Medizinstudium in Bochum und Hamburg. Facharztausbildung an der Klinik für Innere Medizin III des UKs des Saarlandes: FA für Innere Medizin 2003, Kardiologie 2005, Angiologie 2007 und Internistische Intensivmedizin 2009, Habilitation 2004, Professur für Klinisch-Experimentelle Medizin 2008. Seit 2017 W3-Professur für Kardiologie der Universität Leipzig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein
Universitäres Zentrum für Labormedizin und Pathologie,
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100
8092 Zürich Schweiz
arnold.voneckardstein@usz.ch

Literatur

1. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;ehac605. doi: 10.1093/eurheartj/ehac605. Epub ahead of print. PMID: 36337032
2. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel Insights From Human Studies on the Role of High-Density Lipoprotein in Mortality and Noncardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):128-140. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314050. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232200
3. Rohatgi A, Westerterp M, von Eckardstein A, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation*. 2021 Jun 8;143(23):2293-2309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34097448; PMCID: PMC8189312
4. Hoekstra M, Van Eck M. Mouse models of disturbed HDL metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:301-36. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0_9. PMID: 25522993
5. He H, Hong K, Liu L, Schwendeman A. Artificial high-density lipoprotein-mimicking nanotherapeutics for the treatment of cardiovascular diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2021 Nov;13(6):e1737. doi: 10.1002/wnan.1737. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34263549.
6. Zaroni P, Khetarpal SA, Larach DB, Hancock-Cerutti WF, Millar JS, Cuchel M, DerOhannessian S, Kontush A, Surendran P, Saleheen D, Trompet S, Jukema JW, De Craen A, Deloukas P, Sattar N, Ford I, Packard C, Majumder Aa, Alam DS, Di Angelantonio E, Abecasis G, Chowdhury R, Erdmann J, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Tybjaerg-Hansen A, Schmidt RF, Kuulasmaa K, Liu DJ, Perola M, Blankenberg S, Salomaa V, Männistö S, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Müller-Nurasyid M, Ferrario M, Kee F, Willer CJ, Samani N, Schunkert H, Butterworth AS, Howson JM, Peloso GM, Stitzel NO, Danesh J, Kathiresan S, Rader DJ; CHD Exome+ Consortium; CARDIOGRAM Exome Consortium; Global Lipids Genetics Consortium. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016 Mar 11;351(6278):1166-71. doi: 10.1126/science.aad3517. PMID: 26965621; PMCID: PMC4889017
7. Langsted A, Jensen AMR, Varbo A, Nordestgaard BG. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Monitor Long-Term Average Increased Triglycerides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz265. doi: 10.1210/clinem/dgz265. PMID: 31822888
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619. PMID: 19903920; PMCID: PMC3284229
9. von Eckardstein A. High Density Lipoproteins: Is There a Comeback as a Therapeutic Target? 2021 Sep 1. In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. PMID: 36122121
10. Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease - Insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022 Jan;1867(1):159063. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.159063. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34637926
11. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. doi:10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113
12. Nicholls SJ, Ray KK, Nelson AJ, Kastelein JJP. Can we revive CETP-inhibitors for the prevention of cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol*. 2022 Dec 1;33(6):319-325. doi: 10.1097/MOL.0000000000000854. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36345867
13. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, Aylward PE, Yee MK, Tendera M, Nicholls SJ, Pocock S, Goodman SG, Alexander JH, Lincoff AM, Bode C, Duffy D, Heise M, Berman G, Mears SJ, Tricoci P, Deckelbaum LI, Steg PG, Ridker P, Mehran R. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2021 Jan;231:121-127. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.052. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065120
14. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014 Jul 18;349:g4379. doi: 10.1136/bmj.g4379. PMID: 25038074; PMCID: PMC4103514
15. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):947-956. doi: 10.1001/jama.2017.11467. PMID: 28846118; PMCID: PMC5710502
16. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, Alp NJ, Davidson MH. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1672-1678. doi: 10.1038/s41591-022-01936-7. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35953719
17. Quesada JA, Bertomeu-González V, Orozco-Beltrán D, Cordero A, Gil-Guillén VF, López-Pineda A, Nouni-García R, Carratalá-Munuera C. The benefits of measuring the size and number of lipoprotein particles for cardiovascular risk prediction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler*. 2022 Dec 13;S0214-9168(22)00134-6.. doi: 10.1016/j.arteri.2022.11.001. Epub ahead of print. PMID: 36522243
18. Soria-Florido MT, Schröder H, Grau M, Fitó M, Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020 Jun;302:36-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32438197
19. Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ, Furtado JD, Post WS, Tsai MY, Tjønneland A, Polak JF, Rimm EB, Overvad K, McClelland RL, Sacks FM. High-Density Lipoprotein Subspecies Defined by Presence of Apolipoprotein C-III and Incident Coronary Heart Disease

- se in Four Cohorts. *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1364-1373. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031276. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162611; PMCID: PMC5871573
20. Frey K, von Eckardstein A. HDL, heart disease, and the lung. *J Lipid Res*. 2022 Jun;63(6):100217. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100217. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35487261; PMCID: PMC9131245
21. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, Dressel A, Riffel J, Triem S, Lehmann M, Kopecky C, Säemann MD, Lepper PM, Silbernagel G, Scharnagl H, Ritsch A, Thorand B, de las Heras Gala T, Wagenpfeil S, Koenig W, Peters A, Laufs U, Wanner C, Fliser D, Speer T, März W. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):3007-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehv352. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26248570
22. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, Lehmann M, Triem S, Jennings RT, Petrakis I, Dressel A, Lepper PM, Scharnagl H, Ritsch A, Thorand B, Heier M, Meisinger C, de Las Heras Gala T, Koenig W, Wagenpfeil S, Schwedhelm E, Böger RH, Laufs U, von Eckardstein A, Landmesser U, Lüscher TF, Fliser D, März W, Meinerz A, Speer T. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2017 May 21;38(20):1597-1607. doi:10.1093/eurheartj/ehx118. PMID: 28379378
23. Vollenweider P, von Eckardstein A, Widmann C. HDLs, diabetes, and metabolic syndrome. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:405-21. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_12. PMID: 25522996
24. Manandhar B, Cochran BJ, Rye KA. Role of High-Density Lipoproteins in Cholesterol Homeostasis and Glycemic Control. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 7;9(1):e013531. doi: 10.1161/JAHA.119.013531. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31888429; PMCID: PMC6988162.
25. Dangas K, Navar AM, Kastelein JJP. The effect of CETP inhibitors on new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Sep 3;8(6):622-632. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac025. PMID: 35441656; PMCID: PMC9729761.
26. Strazzella A, Ossoli A, Calabresi L. High-Density Lipoproteins and the Kidney. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):764. doi: 10.3390/cells10040764. PMID: 33807271; PMCID: PMC806587026
27. Trinder M, Wang Y, Madsen CM, Ponomarev T, Bohunek L, Daisely BA, Julia Kong H, Blauw LL, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Wurfel MM, Russell JA, Walley KR, Rensen PCN, Boyd JH, Brunham LR. Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein Preserves High-Density Lipoprotein Cholesterol and Improves Survival in Sepsis. *Circulation*. 2021 Mar 2;143(9):921-934. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048568. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33228395.
28. Meilhac O, Tanaka S, Couret D. High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers. *Biomolecules*. 2020 Apr 12;10(4):598. doi: 10.3390/biom10040598. PMID: 32290632; PMCID: PMC7226336
29. Friedman DJ, Pollak MR. *APOL1* and Kidney Disease: From Genetics to Biology. *Annu Rev Physiol*. 2020 Feb 10;82:323-342. doi: 10.1146/annurevphysiol-021119-034345. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31710572.
30. Velagapudi S, Schraml P, Yalcinkaya M, Bolck HA, Rohrer L, Moch H, von Eckardstein A. Scavenger receptor BI promotes cytoplasmic accumulation of lipoproteins in clear-cell renal cell carcinoma. *J Lipid Res*. 2018 Nov;59(11):2188-2201. doi: 10.1194/jlr.M083311. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30173145; PMCID: PMC6210910.
31. Morin EE, Li XA, Schwendeman A. HDL in Endocrine Cancers: Biomarker, Drug Carrier, and Potential Therapeutic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 30;9:715. doi: 10.3389/fendo.2018.00715. PMID: 30555417; PMCID: PMC6283888.
32. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Kumar A, Uddin MS, Bungau S. The Interplay of ABC Transporters in A β Translocation and Cholesterol Metabolism: Implicating Their Roles in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2021 Apr;58(4):1564-1582. doi: 10.1007/s12035-020-02211-x. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33215389.
33. Storti F, Klee K, Todorova V, Steiner R, Othman A, van der Velde-Visser S, Samardzija M, Meneau I, Barben M, Karademir D, Pauzulyte V, Boye SL, Blaser F, Ullmer C, Dunaief JL, Hornemann T, Rohrer L, den Hollander A, von Eckardstein A, Fingerle J, Maugeais C, Grimm C. Impaired ABCA1/ABCG1-mediated lipid efflux in the mouse retinal pigment epithelium (RPE) leads to retinal degeneration. *Elife*. 2019 Mar 13;8:e45100. doi: 10.7554/eLife.45100. PMID: 30864945; PMCID: PMC6435327.
34. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
35. Martins J, Rossouw HM, Pillay TS. How should low-density lipoprotein cholesterol be calculated in 2022? *Curr Opin Lipidol*. 2022 Aug 1;33(4):237-256. doi: 10.1097/MOL.0000000000000833. PMID: 35942811.