

## PROTEKTIVNA ULOGA LIPOPROTEINA HDL U PATOGENEZI ATEROSKLEROZE

Edis Gašanin, Elmedina Daglar, Lazar Bralušić  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

## THE PROTECTIVE ROLE OF HDL LIPOPROTEINS IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Edis Gasanin, Elmedina Daglar, Lazar Bralusic  
Medical Faculty, University of Kragujevac

### SAŽETAK

HDL su lipoproteini velike gustine. Transport holesterola od perifernih ćelija do jetre posredovan je HDL partikulama. HDL čestica ima snažan uticaj na oksidativne procese, inflamaciju, aktivaciju endotela, koagulaciju i trombocitnu agregaciju. Uloga HDL-a je transport holesterola iz perifernih tkiva do jetre što se označava kao reverzni transport holesterola i sastoji se iz četiri faze. HDL čestica jedina je od svih lipoproteinskih molekula koja ima antiaterogeno svojstvo. Kako oksidovani LDL ima primarnu ulogu u nastanku ateroskleroze, ispitivanja su potvrdila inhibitorno dejstvo HDL-a na migraciju monocita indukovanu oksidovanim LDL, citotoksičnost prouzrokovanu LDL oksidovanim partikulom. HDL je pokazao inhibiciju vezivanja monocita i neutrofila za endotelne ćelije u kulturi. Antitrombogeni efekti HDL-a prikazuju se u vidu smanjenja ekspresije tkivnih faktora i selektina, nishodne regulacije trombina koji nastaju preko ciklusa proteina C, kao i uticajem na direktnu i indirektnu inhibiciju aktivacije trombocita. Dokazana je nedvosmislena povezanost između koncentracije, ali i veličine HDL partikula i učestalosti koronarne bolesti srca, pa su savremene terapijske strategije usmerene ka povećanju koncentracije HDL-a u serumu.

**Cljučne reči:** lipoproteini, HDL; biološki transport; endotel, vaskularni; ateroskleroza; bolest koronarnih arterija.

### UVOD

#### Struktura HDL lipoproteina

HDL (high density lipoproteins) su lipoproteini velike gustine. HDL sadrži 50% apolipoproteina i ima najveću gustinu. Glavni apolipoproteini HDL čestice su apo A-I i apo A-II. Približno 60% HDL-a sadrži apo A-I i apo A-II, a ostatak sadrži samo apo A-I. HDL je najmanja i najgušća lipoproteinska čestica jer proteini čine 50% ukupne mase HDL-a. Postoje dve klase HDL-a, i to: HDL2 i HDL3. HDL2 je veća i sadrži više lipida nego HDL3 (1, 2).

HDL partikula se sastoji od površnog sloja koji čine slobodni holesterol, fosfolipidi i nekoliko apolipoproteina (apo A-I, apo A-II, C, E, A-IV, J i D), kao i od hidrofobnog jezgra bogatog trigliceridima i

### ABSTRACT

HDL are high density lipoproteins. The transport of cholesterol from peripheral cells to the liver is mediated by HDL particles. HDL particles have a strong influence on the oxidative processes, inflammation, endothelial activation, coagulation and platelet aggregation. The role of HDL is to transport cholesterol from peripheral tissues to the liver, which is referred to as the reverse cholesterol transport and which consists of four phases. HDL particles are the only of all lipoprotein molecules that have antiatherogenic properties. Since oxidized LDL has the primary role in the genesis of atherosclerosis, the studies confirmed the inhibitory effect of the HDL molecule on migration of monocytes induced by oxidized LDL, cytotoxicity caused by the oxidized LDL particle. HDL has showed inhibition to the binding of monocytes and neutrophils to endothelial cells in the culture. Antithrombotic effects of HDL appear in the form of reduced expression of tissue factor and selectin, down-regulation of thrombin produced through the cycles of protein C, as well as the impact on direct and indirect inhibition of platelet activation. The unambiguous correlation between the concentration and size of HDL particles on one and the frequency of coronary heart disease on the other side has been proved and therefore modern therapeutic strategies have the primary aim to elevate the concentration of HDL in the serum.

**Key words:** lipoproteins, HDL; biological transport; endothelium,vascular; atherosclerosis; coronary artery disease.

esterifikovanim holesterolom. Osnovni protein partikule jeste apolipoprotein A-I. U čestici se nalaze i enzimi: paraoksonaza, aktivirajući faktor trombocita - acetilhidrolaza, LCAT i CETP. HDL čestice se mogu izolovati u dva podtipa pomoću ultracentrifugiranja, elektroforeze ili nuklearne magnetne rezonance, a ovi podtipovi uključuju HDL-2 i HDL-3. Razlike u veličini čestice uglavnom zavise od broja apolipoproteinskih molekula i zapremine holesterolskih estara u jezgru (3).

#### Fiziološki značaj HDL-a

Transport holesterola od perifernih ćelija do jetre posredovan je HDL partikulama. Holesterol je veoma bitan gradivni element ćelijske membrane, a reguliše i njenu funkciju. On kontroluje propustljivost

fosfolipidnog dvosloja, i što je još važnije, zajedno sa sfingolipidima formira medijum kroz koji se prostiru membranski proteini (1, 2). Takođe je neophodan prekursor sinteze steroidnih hormona i žučnih kiselina, ali nema energetski potencijal. Biosinteza holesterola odvija se u jetri, ali i u ostalim somatskim ćelijama; u taj proces je uključeno više od 20 enzima (4).

S obzirom na to da sadrži veliki broj lipidnih i proteinskih komponenti, HDL lipoprotein ima vredan biološki potencijal. Naime, mnoge supstance koje su u njemu prisutne, iako u veoma malim koncentracijama, biološki su aktivne. Upravo to je razlog što HDL čestica ima snažan uticaj na oksidativne procese, inflamaciju, aktivaciju endotela, koagulaciju i trombocitnu agregaciju (2).

#### **Reverzni transport holesterola (metabolizam HDL-a)**

Uloga HDL-a je transport holesterola iz perifernih tkiva u jetru, što se označava kao reverzni transport holesterola. Postoje četiri faze u reverznom transportu:

*I faza:* reverzni transport holesterola počinje vezivanjem HDL čestica za apo A-I receptore u perifernom tkivu. Jetra i intestinum sekretuju nascentni, diskoidalni HDL koji sadrži apo A i apo E. Neke diskoidalne forme sadrže i apo C koje su nastale iz VLDL-a i hilomikrona posle hidrolize triglicerida. Nascentni HDL vezuje se putem apo A-I za odgovarajuće receptore na perifernim ćelijama bogatim holesterolom (između ostalih i za penaste ćelije) i dolazi do transfera slobodnog intracelularnog holesterola najpre do ćelijske membrane, a zatim i do HDL-a. Važnu ulogu u efluksu holesterola iz ćelije u ekstracelularni prostor koje preuzimanju od HDL-a ima **ABCA1 transporter** (ATP-binding cassette protein 1)(1, 2).

*II faza:* u ovoj fazi dolazi do esterifikacije slobodnog holesterola vezanog za HDL u estere holesterola. Kada je holesterol prenet od perifernih ćelija ili plazme prema nascentnom HDL-u na njega deluje enzim **lecitin-holesterol-aciltransferaza (LCAT)** koji se vezuje za ove čestice. Ovaj enzim ima važnu ulogu u rastu i sazrevanju HDL-a. LCAT katalizuje esterifikaciju holesterola iz slobodnog holesterola i acil-ostataka fosfolipida HDL-a. To dovodi do konverzije nascentnog diskoidnog HDL-a, siromašnog lipidima u veću formu HDL2. Apo A-I i apo A-II su kofaktori LCAT-a. Isto tako LCAT je inhibirana estrima holesterola. HDL3 čestica koja je još uvek diskoidna, ali i većih dimenzija obogaćuje se postepeno estrima holesterola iz periferije i menja svoj oblik u sfernu HDL2a formu. Novo formirani estri holesterola mogu se ili transportovati do jetre ili preneti na čestice bogate trigliceridima, tako da postoje dva puta daljeg metabolizma estara holesterola: indirektni i direktni (1, 2).

*III faza:* indirektni transport holesterola u jetri obavlja se transferom na lipoproteine koji su bogati trigliceridima. Transfer estara holesterola u zamenu za trigliceride, na VLDL i hilomikronske ostatke odvija se pomoću enzima **transfer protein holesterolskih estara (CETP)**. Trigliceridi u HDL partikulama su veoma nestabilni, te veoma brzo podležu dejstvu hepatične lipaze u jetri. Posle toga preostaju HDL čestice malih dimenzija koje se ponovo uključuju u proces reverznog transporta (1, 3).

*IV faza:* direktni transport estara holesterola u jetri i razlaganje pomoću hepatične lipaze. HDL2b čestica se transportuje do jetre i dejstvom hepatične lipaze dalje razlaže. Selektivno preuzimanje holesterola u hepatocitima posredovano je **SR B-I receptorom** ("scavenger receptor B-I"). Hepatična lipaza sintetiše se u hepatocitima i sekretuje u ekstracelularni matriks endotelijalnih ćelija koje oblažu sinusoide jetre. Ovaj enzim deluje na HDL2b i, pre svega, na trigliceride, tako da posledično nastaju: estri holesterola, glicerol, slobodne masne kiseline, apoA-I i diskoidni HDL3. Apo A-I odlazi na periferiju i ponovo se uključuje u reverzni transport holesterola (1, 5, 6).

### **ULOGA HDL U PATOGENEZI ATEROSKLEROZE**

Poznato je da visoke koncentracije HDL-holesterola imaju kardioprotektivnu ulogu, dok su niske koncentracije vezane sa povećanim rizikom od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Protektivni efekat HDL-a primarno je vezan za HDL2 subfrakciju. HDL čestica jedina je od svih lipoproteinskih molekula koja ima antiaterogeno svojstvo (1, 2).

Postoji nekoliko karakteristika HDL molekula koje mu obezbeđuju protektivni potencijal u razvoju ateroskleroze. Najbolje opisana je sposobnost efluksa holesterola iz ćelija arterijskog zida (1, 2, 5). Osim nje, moguća antiaterogena svojstva su:

- antioksidativno;
- antiinflamatorno;
- antitrombocitno;
- pospešuje korekciju oštećenja endotela i
- pospešuje endotelnu funkciju.

**Antiaterogena funkcija HDL** čestice odnosi se na sposobnost preuzimanja (efluksa) holesterola iz ćelija, što je prvenstveno uloga apo A-I. Primarna funkcija HDL jeste efluks holesterola iz vaskularnih makrofaga i penastih ćelija, kao i iz drugih perifernih tkiva, sa posledičnim transportom holesterolskih estara u plazmu ili do odgovarajućih receptora na hepatocitima. Ovo preuzimanje odvija se na tri načina:

a) pasivnom difuzijom slobodnog holesterola iz makrofaga, praćenom esterifikacijom pomoću enzima

LCAT, gde se stvara koncentracioni gradijent koji omogućava dalji efluks holesterola u HDL česticu (7);

b) transport holesterola do HDL čestice preko SR B-I receptora na površini zida krvnog suda, pri čemu je takođe neophodan koncentracioni gradijent neesterifikovanog holesterola u "donor" i "akceptor" ćeliji (8) i

c) najznačajnije, vezivanje apo A-I za transporter ABCA1 u zidu krvnog suda, koji zatim prihvata slobodni holesterol, formirajući pre-beta HDL, a koji sazreva procesom esterifikacije u alfa migrirajući HDL (9).

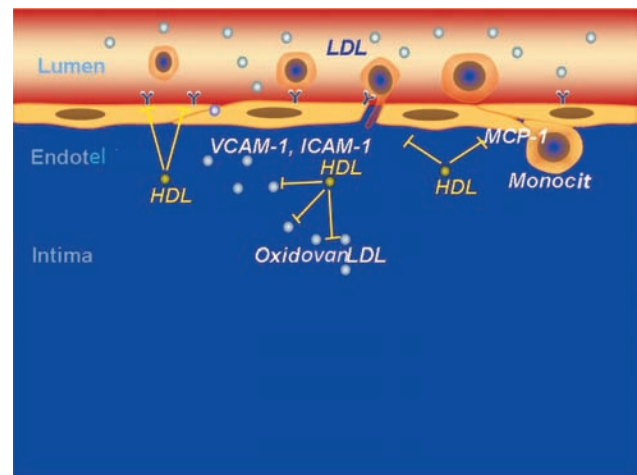
U literaturi se opisuje i efluks holesterola pomoću ABCG1 transportera, čija uloga još uvek nije dovoljno razjašnjena.

**Antioksidativno svojstvo** HDL čestice potvrđeno je u mnogobrojnim istraživanjima (2, 10, 11). Kako oksidovani LDL ima primarnu ulogu u nastanku ateroskleroze, ispitivanja *in vitro* potvrdila su inhibitorno dejstvo HDL-a na migraciju monocita indukovanu oksidovanim LDL (10), citotoksičnost prouzrokovanu LDL oksidovanom partikulom (11), kao i na ateziju monocita za endotelne ćelije (12). Mehanizmi ovakve inhibicije nisu u potpunosti razjašnjeni. Jedan od mogućih jeste delovanje enzima paraoksonaza koji se prenosi preko HDL-a (13), iako je utvrđeno da neki od apolipoproteina imaju antioksidativne osobine nezavisno od ovog enzima (14). Preostaje ispitivanje antioksidativnog svojstva HDL-a i uticaj na aterosklerozu u *in vivo* uslovima.

Inflamacija je ključni proces u razvoju, progresiji i smanjenju stabilnosti aterosklerotskog plaka. Postoje brojni dokazi da HDL poseduje potencijal inhibitornog dejstva na inflamaciju (slika 1). Jedan od njih je inhibicija citokin-indukovane ekspresije receptora VCAM1, ECAM1 i E selektina u kulturi endotelnih ćelija, a intenzitet delovanja je pokazao direktnu zavisnost od koncentracije HDL u plazmi (15). HDL inhibira enzim sfingozin-kinazu koji se nalazi u endotelnim ćelijama (16), pa je tako kompromitovan celokupan proces transkripcije RNA i stvaranja adhezionih proteina na površini endotelnih ćelija. HDL je pokazao inhibiciju vezivanja monocita i neutrofila za endotelne ćelije u kulturi (2, 12, 30).

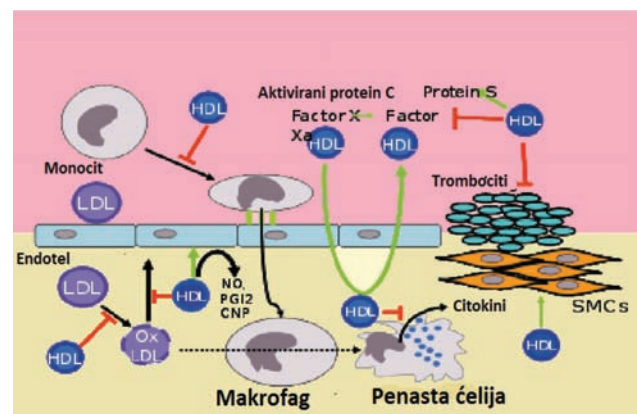
Ispitivanja *in vivo* takođe idu u prilog antiinflamatornog delovanja HDL molekula. Intravenska infuzija HDL smanjuje ekspresiju endotelnih adhezionih molekula kod apo E *knock-out* miševa (17). U drugoj studiji, zečevima je indikovana ateroskleroza ordiniranjem visokih doza holesterola u trajanju od 17 nedelja, a u poslednjoj nedelji date su samo dve injekcije HDL u maloj dozi, što je kod ovih eksperimentalnih životinja izazvalo značajnu inhibiciju inflamatornog procesa u aorti (18).

Posle subkutane administracije interleukina-1 i istovremene injekcije HDL dolazi do inhibicije stvaranja lokalnog infiltrata (19), a davanje HDL pre eksperimentalno izazavanog moždanog udara kod miševa znatno redukuje ishemičnu i nekrotičnu zonu (20). Značajno je napomenuti da se u stanjima hiperhomocisteinemije redukuje antiinflamatorno delovanje HDL-a. To se, pre svega, ogleda u slabijim efektima na interleukin-6 i TNF-alfa. Takođe, smanjuje se i efikasnost enzima paraoksonaza. Klinička ispitivanja su utvrdila da ovi pacijenti imaju disfunkciju HDL čestice sa znatno smanjenim antiaterogenim potencijalom, čime se objašnjava povećana učestalost koronarne bolesti srca u toj populaciji (21).



Slika 1. - Antiinflamatorni efekat HDL čestice (modifikovano prema referenci br. 31)

Kod humane populacije, u studiji Woodman-a i sar. pacijentima sa hiperholesterolemijom ordiniran je HDL intravenski i došlo je do normalizacije endotelne vazodilatacije, verovatno usled povećanja NO (22). Drugo ispitivanje je pokazalo da injekcija HDL koriguje endotelnu disfunkciju udruženu sa niskim koncentracijama HDL-a kod heterozigota za ABCA1 (23).



Slika 2. - Antiaterogeni efekti lipoproteina HDL

Međutim, dalja istraživanja treba da ukažu na eventualni značaj antiinflamatornog potencijala HDL u okviru protektivnog dejstva na proces ateroskleroze.

**Antitrombogeni efekti HDL-a** prikazuju se u vidu smanjenja ekspresije tkivnih faktora i selektina, nishodne regulacije trombina koji nastaju preko ciklusa proteina C, kao i uticajem na direktnu i indirektnu inhibiciju aktivacije trombocita. Dokazan je protektivni efekat HDL u odnosu na arterijsku i vensku trombozu, u procesima koji uključuju aktivaciju sinteze prostaciklina (24).

**Protektivna uloga** je rezultat prethodno navedenih karakteristika HDL partikule (slika 2). Deponovanje lipida u aorti je u obrnutom odnosu sa koncentracijom HDL-C. Studija je pokazala nedvosmislenu povezanost između koncentracije, ali i veličine HDL partikula i učestalosti koronarne bolesti srca. Osim ove, postoji i indirektna povezanost sa mnogobrojnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti, posebno sa metaboličkim sindromom (25). Radi procene protektivne uloge HDL-a potrebno je određivati koncentraciju HDL-holesterola ili koncentraciju apo A-I.

Četiri primarna terapijska cilja u okviru antiaterogene funkcije metabolizma HDL jesu: stimulacija sinteze i sekrecije apo A-I, stimulacija ekspresije ABCA1, inhibicija transfer proteina holesterol estara (CETP) i ushodna regulacija SR B-I receptora. Ove, ali i neke druge modulacije metabolizma HDL lipoproteina čine ih veoma zanimljivim istraživačkim ciljevima u pogledu razvoja novih terapijskih protokola za lečenje ateroskleroze (26-28).

Postoje dokazi da merenje subfrakcija HDL2 i HDL3 ima veći značaj za utvrđivanje kardiovaskularnog rizika od merenja koncentracije ukupnog HDL-holesterola. Gojaznost, pušenje i dijabetes tipa II snižavaju HDL-holesterol, dok higijensko-dijetetski režim i povećana fizička aktivnost mogu direktno da utiču na povećanje koncentracije HDL-C i da znatno smanje rizik od vaskularnih bolesti, a takođe mogu biti udruženi sa većim antioksidativnim potencijalom HDL-a (29-31).

## ZAKLJUČAK

Dobro je poznato da koncentracija holesterola u HDL čestici predstavlja značajan prediktivni faktor u patogenezi aterosklerotskog procesa. Veliki broj eksperimentalnih dokaza ukazuju na to da koncentracija i funkcija HDL i njegovih apolipoproteina mogu imati značajne protektivne efekte, pre svega, u smislu prevencije nastanka, ali i stabilizacije i regresije

aterosklerotskog plaka. Čak se i klinička ispitivanja sve više baziraju na ispitivanju strukture, funkcije i terapijskog potencijala HDL lipoproteina.

Najbolje proučena antiaterogena funkcija HDL je njegova sposobnost uklanjanja holesterola iz perifernih ćelija. Aterosklerotska regresija direktno zavisi od preuzimanja depozita holesterola iz aterosklerotskog plaka u procesu reverznog transporta holesterola ili nekih drugih mehanizama, uključujući migraciju makrofaga, inhibiciju inflamacije i endotelnu regeneraciju.

Osim toga, ova čestica ima antioksidativno, antiinflamatorno i antitrombogeno dejstvo. Pokazano je da na proces aterogeneze HDL utiče lipidnom peroksidacijom, izaziva smanjenje ekspresije citokina, moduliše adheziju monocita, a direktno utiče i na druge endotelne funkcije. Paradoks je da HDL može imati i proinflamatorne i proaterogene karakteristike, posebno u akutnim fazama hroničnih sistemskih inflamatornih bolesti.

## SKRAĆENICE

**HDL** - lipoprotein velike gustine

**Apo A-I** - apolipoprotein A I

**Apo A-II** - apolipoprotein A II

**LCAT** - lecitin-holesterol-acetiltransferaza

**CETP** - transfer protein holesterol estra

**ABCA 1** - ATP-vezujući protein

## LITERATURA

1. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M and Fonarow GC. High-Density Lipoprotein Function: Recent Advances, Journal of the American College of Cardiology 2005, 46 (10): 1792-8.
2. Fielding CJ. High-Density Lipoproteins. Wiley-VCH, Washington DC, 2006: 492-6.
3. Syvanne M, Ahola M, Lahdenpera S *et al.*, High density lipoprotein subfractions in non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease, *J Lipid Res* 2005, 36: 573-82.
4. Yokoyama S. Assembly of High-Density Lipoprotein, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:20-7.
5. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G and von Eckardstein A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport, *Atherosclerosis* 2002, 161: 1-16.
6. Spasić S, Jelić Ivanović Z, Spasojević Kalimanovska V. Medicinska biohemija, Beograd, 2003, 4-12
7. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Yamashita S, Miller M, Franceschini G, Calabresi L. Role of

- LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *J Lipid Res.* 2007, 48(3):592-9.
8. Cucuianu M, Coca M, Hâncu N. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis. A mini review. *Rom J Intern Med.* 2007;45(1):17-27.
  9. Brewer Jr HB. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 387-91.
  10. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):63-71.
  11. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J.* 2001 15(12):2073-84.
  12. Rye KA, Barter PJ. Antiinflammatory actions of HDL: a new insight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(11):2071-7.
  13. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases (PON1, PON2, PON3) analyses in vitro and in vivo in relation to cardiovascular diseases. *Methods Mol Biol.* 2008; 477:259-76.
  14. Charlton-Menys V, Durrington P. Apolipoproteins AI and B as therapeutic targets. *J Intern Med.* 2006 May; 259(5): 462-72.
  15. Ahmed W, Orasanu G, Nehra V, Asatryan L, Rader DJ, Ziouzenkova O, Plutzky J. High-density lipoprotein hydrolysis by endothelial lipase activates PPARalpha: a candidate mechanism for high-density lipoprotein-mediated repression of leukocyte adhesion. *Circ Res.* 2006 98(4):490-8.
  16. Keul P, Sattler K, Levkau B. HDL and its sphingosine-1-phosphate content in cardioprotection. *Heart Fail Rev.* 2007 12(3-4):301-6.
  17. Ma K, Forte T, Otvos JD, Chan L. Differential additive effects of endothelial lipase and scavenger receptor-class B type I on high-density lipoprotein metabolism in knockout mouse models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005, 25(1):149-54.
  18. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits, *Nature* 2000; 406: 203-7.
  19. Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, Werman A, Harari A, Gonen A, Voronov E, Grosskopf I, Sharabi Y, Grossman E, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN, Harats D. Differential role and tissue specificity of interleukin-1alpha gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis.* 2007;195(1):31-8.
  20. Paternò R, Ruocco A, Postiglione A, Hubsch A, Andresen I, Lang MG. Reconstituted high-density lipoprotein exhibits neuroprotection in two rat models of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17(2-3):204-11.
  21. Holven KB, Aukrust P, Retterstol K, Otterdal K, Bjerkeli V, Ose L, Nenseter MS and Halvorsen B. The Antiatherogenic function of HDL is impaired in hyperhomocysteinemic subjects. *J. Nutr.* 2008; 138: 2070-5.
  22. Woodman RJ, Playford DA, Watts GF. Basal production of nitric oxide (NO) and non-NO vasodilators in the forearm microcirculation in Type 2 diabetes: associations with blood pressure and HDL cholesterol. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 71(1):59-67. Epub 2005 Jul 18.
  23. Piehler AP, Haug KB, Wenzel JJ, Kierulf PB, Kaminski WE. ABCA-transporters: regulators of cellular lipid transport, *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007;127(22):2930-3.
  24. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res.* 2006; 98(11):1352-64.
  25. El Harchaoui K, Arsenaault BJ, Franssen R, Després JP, Hovingh GK, Stroes ES, Otvos JD, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med.* 2009; 150(2):84-93.
  26. Hersberger M, von Eckardstein A. Modulation of high-density lipoprotein cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 170:537-561
  27. Fogelman AM. When good cholesterol goes bad, *Nat Med* 2004; 10: 902-3.
  28. Chachaj A, Drozd K, Szuba A. Reverse cholesterol transport processes and their role in atherosclerosis regression. *Postepy Biochem.* 2008; 54(3):301-7.
  29. N. Ferre, J. Camps and J. Fernandez-Ballart *et al.*, Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population, *Clin Chem* 2003, 49: 1491-7.
  30. Tabet F, Rye KA. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. *Clin Sci (Lond).* 2009; 116(2):87-98.
  31. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 [available on-line].
  32. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hdl1.svg>