



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Fármacos hipolipemiantes y PCSK9

Jesús Millán Núñez-Cortés^{a,*} y José M. Mostaza Prieto^b

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

PCSK9;
Estatinas;
Fibratos;
Fármacos
hipolipemiantes

Resumen

PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es una proteasa producida principalmente en el hígado, que promueve la degradación del receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) y, consecuentemente, disminuye su cuantía favoreciendo el aclaramiento de las partículas de LDL. Las estatinas son fármacos que inhiben la enzima HMG-CoA-reductasa, una enzima que cataliza un paso importante en la biosíntesis hepática de colesterol. El descenso del colesterol intracelular hepático producido por estos fármacos se acompaña de un aumento de la actividad del factor de transcripción SREBP2, que conduce al incremento de la expresión génica del rLDL. Al mismo tiempo, este efecto provoca un incremento de PCSK9. El objetivo del presente trabajo es señalar el efecto de los distintos fármacos hipocolesterolemiantes sobre las concentraciones plasmáticas de PCSK9. En términos generales, las estatinas provocan una regulación al alza de PCSK9 y la ezetimiba incrementa este efecto. Por el contrario, otros fármacos como los fibratos y la niacina pueden disminuir los valores de PCSK9.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

PCSK9;
Statins;
Fibrates;
Lipid-lowering drugs

Lipid-lowering drugs and PCSK9

Abstract

PCSK9 is a protease, synthesized mainly in the liver, which promotes the hepatic degradation of the LDL receptor and consequently decreases LDL receptor density and clearance of LDL particles. Statins inhibit HMG-CoA-reductase activity, an enzyme that catalyses an important step in hepatic cholesterol biosynthesis. The decrease of the hepatic intracellular cholesterol pool produced by these drugs upregulates the activity of the SREBP2 transcription factor, which subsequently stimulates the expression of the LDL receptor gene, an effect that is followed by an increase in the serum concentration of PCSK9. This article aims to review the effects of different lipid-lowering drugs on plasma PCSK9 concentrations. Overall, statins increase blood PCSK9 levels, an effect that is enhanced by ezetimibe. In contrast, others drugs, such as fibrates and niacin, could decrease PCSK9 levels.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millán Núñez-Cortés).

Introducción

PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es una serín proteasa encargada de la regulación del número de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (rLDL) disponibles en la superficie celular y, por tanto, de la concentración plasmática de colesterol. PCSK9 se une al dominio homólogo al precursor de crecimiento epidérmico del rLDL, favoreciendo su degradación. De esta forma, el incremento de la concentración plasmática de PCSK9 reduce la disponibilidad de dichos receptores y favorece el desarrollo de hipercolesterolemia. Diversos ensayos clínicos han demostrado la gran eficacia hipolipemiente de los inhibidores de PCSK9, los cuales producen reducciones de los valores de colesterol de LDL (cLDL) > 50%.

Numerosos fármacos hipolipemiantes modifican la concentración plasmática de PCSK9¹⁻⁵. La trascendencia que este hecho pudiera tener en la eficacia hipolipemiente de estos fármacos es desconocida.

Estatinas

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más utilizados. En la mayoría de estudios realizados con inhibidores de PCSK9, los participantes recibían también tratamiento con estatinas; por ello, es interesante conocer la influencia recíproca entre ambas familias de fármacos hipolipemiantes. En un reciente metaanálisis, no se observó que existieran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reducción del cLDL cuando los inhibidores de PCSK9 se utilizaban en monoterapia o cuando se utilizaban en combinación con estatinas¹. Existía, sin embargo, una tendencia a una mayor reducción del colesterol cuando se asociaban a estatinas, sobre todo cuando se empleaban dosis elevadas de estas. En dicho estudio se demostró que la eficacia era independiente de la utilización de ezetimiba, y se consideró que el efecto de ambos fármacos era aditivo.

Estudios iniciales⁶ ya demostraron que las estatinas aumentaban los valores de PCSK9 en plasma, un hallazgo que se ha repetido posteriormente de manera constante. Tanto en los ensayos clínicos con un solo brazo de tratamiento con estatinas como en los ensayos clínicos aleatorizados (comparados con placebo) se constataba un incremento significativo de las concentraciones de PCSK9 después del tratamiento, con independencia del tipo de estatina utilizado⁴. El efecto también parecía independiente del sexo y de la etnia, según se ha demostrado en el Dallas Heart Study⁷. Se ha sugerido que este incremento de PCSK9 sería responsable del escaso efecto hipolipemiente de las estatinas observado al incrementar su dosis, que sería motivado por la modulación a la baja de la expresión de los rLDL en la superficie celular. En la práctica, la moderada correlación existente entre la concentración de cLDL y PCSK9 en situación basal desaparece después del tratamiento con estatinas, al mismo tiempo que se comprueba que no existe una correlación entre las modificaciones de PCSK9 inducidas por la estatina y la reducción del cLDL⁶.

Como es bien conocido, la inhibición de la HMGCoA-reductasa reduce los valores intracelulares de colesterol, favoreciendo la activación de SREBP2 (*sterol-regulatory element binding proteins*), un factor de transcripción que

contribuye a la homeostasis de colesterol, con el consiguiente incremento de la transcripción de rLDL, pero también, y simultáneamente, de PCSK9. El efecto de las estatinas sobre la concentración plasmática de PCSK9 es rápido, se puede comprobar a las 24 h de la administración, se mantiene en el tiempo y es dependiente de la dosis³.

En consecuencia, en el momento actual hemos de considerar un eventual tratamiento con estatinas como un condicionante mayor de la concentración plasmática de PCSK9. De hecho, en más de 1.300 pacientes incluidos en los ensayos en fase II con inhibidores de PCSK9, y al margen de la variabilidad en sus valores basales, se ha observado una elevación significativa de los mismos que es proporcional a la intensidad de las dosis de estatina empleadas y de su potencia hipocolesterolemizante⁸.

Un importante metaanálisis publicado muy recientemente con el objetivo de conocer si el efecto de las estatinas es dependiente de la estatina en sí misma, del tipo de estatina, de la duración del tratamiento o de la magnitud en la rLDL, no deja lugar a dudas⁴. Los datos recogidos a partir de 15 ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2008 y 2014, mostraron un aumento de PCSK9 con el empleo de estatinas cuando se analizaban globalmente los resultados (magnitud del incremento de pre a postestatina: 40,72 ng/ml), así como en todos los subgrupos (atorvastatina: 47,55 ng/ml, simvastatina: 58,92 ng/ml, rosuvastatina: 26,44 ng/ml), si bien las estatinas lipofílicas se acompañaban de una mayor elevación (50,02 ng/ml) que las hidrofílicas (29,15 ng/ml). Las modificaciones en PCSK9 se asociaban a la duración del tratamiento (relación inversa, dado que la magnitud en la elevación de PCSK9 es mayor al inicio y se reduce con el tiempo) y a la magnitud en la reducción de LDL (relación directamente proporcional).

Parece evidente que la respuesta de PCSK9 a las estatinas se encuentra influenciada por distintos motivos de diferente naturaleza, los cuales pueden condicionar una variabilidad interindividual. De esta forma se ha planteado si quizás el valor basal individual de PCSK9 pudiera condicionar la respuesta, no solo sobre la propia PCSK9 sino también sobre la reducción del cLDL provocado por la estatina. Según la concentración basal de PCSK9 es posible comprobar cómo el efecto hipolipemiente de las estatinas es diferente. Normalmente hay una tendencia moderada a una mayor respuesta hipolipemiente en los sujetos con concentraciones basales de PCSK9 más altas⁶. Sin embargo, y de forma contraria, en un trabajo reciente se ha identificado que mayores valores basales de PCSK9 se asociaban a una falta de respuesta hipocolesterolemizante a la estatina y, además, los respondedores a la estatina incrementaban significativamente más los valores de PCSK9 a los 6 meses de tratamiento⁹. En la práctica, ello significa que, aunque la estatina pudiera estimular de forma general la transcripción de PCSK9, tal y como se ha señalado, algunos alelos de PCSK9 que se pueden considerar variantes funcionales y que son condicionantes de las concentraciones de esta, podrían asociarse a una mayor o menor respuesta a las estatinas, y esto podría acompañarse de diferentes respuestas inducidas por las estatinas en relación con la concentración de colesterol total, cLDL y la apo B¹⁰. En algún estudio se ha podido identificar alguna de esas variantes. Así, en un análisis prospectivo del estudio Rotterdam se han podido identificar polimorfismos de PCSK9 asociados a una menor respuesta en el colesterol

total y en el cLDL tras el tratamiento con estatina, ajustados los datos por edad, sexo y tiempo de seguimiento¹¹. Este efecto estaba más firmemente ligado al sexo femenino y al empleo de altas dosis de estatina.

No obstante, las evidencias más numerosas apuntan a que la respuesta a las estatinas no se encuentra claramente influenciada por las variantes de PCSK9. Es el caso de trabajos recientemente publicados, analizando variantes genéticas de PCSK9 y del receptor de LDL, que demuestran cómo dichas variantes no influyen en la respuesta al tratamiento prolongado con atorvastatina¹², ni al tratamiento con atorvastatina tras un síndrome coronario agudo¹³. Todos los estudios han mostrado una distribución equilibrada de las diferentes variantes funcionales potencialmente condicionantes de la respuesta a las estatinas, tanto en la población hipercolesterolémica como en la normocolesterolémica¹⁴.

Particularmente interesantes resultan los estudios con pacientes portadores de dislipemias familiares. Estos pacientes tienen una reducción/ausencia de rLDL o de su función, y cuando no se encuentran tratados con estatinas pueden presentar valores elevados de PCSK9 con relación a individuos controles, tanto si se trata de pacientes con hipercolesterolemia familiar como con hiperlipemia familiar combinada. En estos últimos, el tratamiento con estatinas provoca un incremento adicional en los valores de PCSK9, que es posible encontrarlo con dosis medias y a las 8 semanas de tratamiento¹⁵. Por otra parte, en individuos con hipercolesterolemia familiar, el incremento es más pronunciado cuando se emplean altas dosis de estatina, especialmente si son pacientes con formas homocigóticas comparados con heterocigóticos, o se comparan estos últimos con los controles¹⁶. En estos pacientes existe una correlación lineal positiva entre PCSK9 y los valores de cLDL, correlación que desaparece cuando se tratan con altas dosis de estatina, como consecuencia de un mayor descenso de LDL con un incremento de PCSK9¹⁷. Como ya se ha comentado, este aumento de PCSK9 podría ser responsable de que también en los sujetos con hipercolesterolemia familiar se perdiera una parte del efecto potencial de la estatina, lo que se podría evitar mediante el empleo de inhibidores de PCSK9 o, como se ha comprobado en ocasiones, de forma espontánea en el caso de variantes concretas de PCSK9, cuya mutación se demuestra que se acompaña de un deterioro de su actividad, con la consiguiente reducción del catabolismo del rLDL¹⁸.

En estudios con datos procedentes de grandes ensayos clínicos con estatinas, así como en estudios experimentales básicos, se han recogido datos concordantes con lo señalado previamente. En un subestudio del ensayo clínico TNT, en el que se incluyeron más de 1.600 pacientes, los valores circulantes de PCSK9 fueron predictores de enfermedad coronaria y de complicaciones cardiovasculares mayores¹⁹, aunque esta capacidad predictora desapareció cuando se empleaban altas dosis de atorvastatina. En un subanálisis del estudio JUPITER²⁰, con unos 1.000 pacientes incluidos, los individuos tratados con rosuvastatina tenían, paralelamente a descensos significativos de colesterol total, cLDL, triglicéridos y PCR de alta sensibilidad, y a un modesto incremento de HDL (lipoproteínas de alta densidad), un incremento en las concentraciones de PCSK9 del 35% en mujeres y del 28% en varones, con una relación significativa entre la magnitud del descenso de LDL y el incremento de PCSK9.

Desde el punto de vista experimental, los hallazgos son superponibles a los encontrados en el entorno clínico. Así, el tratamiento con diferentes estatinas es capaz de provocar un incremento significativo de PCSK9 en las células epiteliales (HepG2), ya a las 24 h de su infusión, incrementando 1,5 veces la expresión de PCSK9 en el caso de lovastatina, atorvastatina, simvastatina y pitavastatina, y 3 veces para la cerivastatina²¹, demostrándose una vez más que es un efecto dependiente de la dosis. Además se trata de un efecto ligado directamente a la inhibición de la síntesis intracelular de colesterol, por cuanto es reversible con mevalonato²¹, reversibilidad del efecto que también se observa con respecto al aumento de la expresión de los rLDL. Como dato singular, en el mismo trabajo se constata que el efecto sobre la expresión de PCSK9 es 2 veces mayor que el observado sobre la expresión de rLDL.

Ezetimiba

En relación con la inducción potencial de cambios en PCSK9 cuando se emplea ezetimiba, un trabajo interesante demostró que la variabilidad en la proporción de PCSK9 libre tiene cierto poder predictor del incremento de la respuesta hipocolesterolémica al doblar la dosis de estatina, pero no al añadir ezetimiba²², lo que induce a pensar que el efecto sobre PCSK9 podría ser distinto comparado con el incremento promovido por las estatinas. De hecho, los datos sobre la acción de ezetimiba en los valores de PCSK9 son contradictorios y, aunque algunos trabajos han observado que no modifica su concentración²³⁻²⁵, otros han mostrado su elevación^{3,26}, incluso más marcada cuando se emplea la combinación de estatina con ezetimiba²⁷.

En un trabajo en el que se ha evaluado el efecto de simvastatina, ezetimiba o la combinación de ambos fármacos²⁴, se demostró que la ezetimiba no modificaba los valores de PCSK9 tal y como hacía la simvastatina, y que el efecto de esta última era neutralizado cuando se empleaban los 2 fármacos en combinación²⁵. El aumento de PCSK9 se encontraba inversamente relacionado con las concentraciones basales de la enzima y con el porcentaje de cambio en las concentraciones de cLDL. Otros parámetros que no tenían influencia en la modificación de PCSK9 inducida por fármacos fueron: edad, índice de masa corporal, función tiroidea y renal, parámetros del metabolismo de la glucosa y adipocinas. En pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia en los que puede existir un aumento de las concentraciones basales de PCSK9²³, el tratamiento con ezetimiba no mostró modificaciones significativas, al margen de los descensos del cLDL, triglicéridos y lipoproteínas remanentes.

Estos datos contrastan con los de otros estudios²⁶ en los que se ha evaluado el efecto de ezetimiba, rosuvastatina y ezetimiba combinada con rosuvastatina sobre la expresión de PCSK9. Cualquiera de los regímenes terapéuticos provocaba un descenso del colesterol plasmático e inducía, asimismo, la expresión de PCSK9, con un aumento de sus concentraciones plasmáticas, y el mecanismo de producción fue el mismo señalado para las estatinas, esto es, el aumento de la biosíntesis hepática de SREBP2. El incremento inducido por la estatina resultó ser de 2 veces la concen-

tración basal, y hasta de 4 veces cuando se empleaba la combinación de ezetimiba y rosuvastatina²⁶; y lo que es más importante, eran efectos reversibles interfiriendo la transcripción de PCSK9.

Fibratos

El efecto de los fibratos sobre los valores circulantes de PCSK9 ha mostrado, también, resultados contradictorios. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que indica que dicho tratamiento eleva su concentración y es independiente del tiempo de tratamiento⁵, si bien existen trabajos que demuestran específicamente lo contrario. Quizás estas contradicciones explican por qué el mecanismo de acción permanece todavía con aspectos inexplicados.

Al menos en teoría, los fibratos, como agonistas de los PPAR- α , son capaces de promover el aclaramiento de las LDL por diferentes mecanismos: *a*) un muy moderado efecto sobre la expresión de rLDL; *b*) facilitando la capacidad de unión de las LDL al receptor mediante la transformación de las partículas de LDL a formas con menor densidad y de mayor tamaño, y *c*) a través de la conversión de PCSK9 a formas menos activas o inactivas merced al aumento de furina y de PC5/6A²⁸. Este último efecto se presenta como dependiente de la dosis y está nítidamente seguido de un descenso en los valores de ARNm para PCSK9, lo que explicaría por qué en estudios experimentales con hepatocitos humanos inmortalizados, el ácido fenofibrato es capaz de neutralizar el ascenso de PCSK9 provocado por las estatinas. La consecuencia final del estudio señalado es que si la estatina (pravastatina) es capaz de incrementar la unión de LDL a receptores en un 500% y el ácido fenofibrato en un 170%, la adición del fibrato mejoraría en un 30% el efecto de la estatina.

Niacina

El efecto de la niacina sobre los valores de PCSK9 parece bien distinto al de los demás fármacos hipolipemiantes. En un estudio, cuyo objetivo fue investigar el efecto de la niacina en pacientes dislipémicos tratados con estatina o con la asociación estatina-fibrato²⁹, se compararon los efectos de la adición del fármaco. En 71 pacientes con aterosclerosis carotídea y dislipemia, tratados con simvastatina en monoterapia (20/80 mg) o simvastatina (20 mg) asociada a niacina (2 g), se comprobó un incremento del 37% en la concentración de PCSK9 asociado al empleo de 80 mg de simvastatina, mientras que se demostraba una reducción del 17% en su concentración cuando se empleaba la asociación de estatina y niacina. Adicionalmente, cuando se comparaba un tratamiento de atorvastatina (10 mg) combinado con ácido fenofibrato (150 mg) se encontraba un incremento del 21% en PCSK9, mientras que si se añadía niacina a la doble terapia se producía un descenso del 20% en PCSK9. Estos datos son bastante sugerentes de que puede encontrarse un efecto reductor de PCSK9 no descrito previamente cuando se emplea niacina y que, en consecuencia, una parte del efecto hipocolesterolemia de dicho fármaco se podría deber a este efecto.

Inhibidores de la CETP

Recientemente se ha demostrado también que una parte de la eficacia del anacetrapib, un inhibidor de la CETP (*cholesterol ester transfer protein*), para reducir la concentración de cLDL se podría deber a la inhibición de la expresión de PCSK9 y a la subsiguiente reducción de los valores plasmáticos de esta proteína³⁰. Actualmente se desconoce si es un efecto restringido al anacetrapib o se trata de un efecto compartido por el resto de los inhibidores de la CETP. Asimismo, no conocemos en profundidad el mecanismo responsable de la reducción de los valores plasmáticos de PCSK9 pero, en todo caso, parece ser independiente de la inhibición de la CETP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
2. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-c lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-c lowering agents. *Lipids Health Dis.* 2011;10:38.
3. Guo YL, Zhang W, Li JJ. PCSK9 and lipid lowering drugs. *Clin Chim Acta.* 2014;437:66-71.
4. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Guerrero-Romero F, Golledge J, Watts GF. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1042-55.
5. Sahebkar A. Circulating levels of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 are elevated by fibrate therapy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiol Rev.* 2015;22:306-12.
6. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51:2714-21.
7. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537-43.
8. Civerira Otermin F, Raal F, Stein EA, Schou MB, Basart DC, Koren MJ, et al. Statin therapy is a major determinant of PCSK9 plasma concentration. Data from four clinical trials with AMG145. *Eur Heart J.* 2013;34:135.
9. Taylor BA, Panza G, Pescatello LS, Chipkin S, Gipe D, Shao W, et al. Serum PCSK9 levels distinguish individuals who do not respond to high-dose statin therapy with the expected reduction in LDL-c. *J Lipids.* 2014;2014:140723.
10. Theusch E, Medina MW, Rotter JL, Krauss RM. Ancestry and other genetic associations with plasma PCSK9 response to simvastatin. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24:492-500.
11. De Keyser CE, Becker ML, Hofman A, Lous JJ, Uitterlinden AG, Visser LE, et al. The rs13064411 polymorphism in the WDR52 gene, associated with PCSK9 levels, modifies statin-induced changes in serum total and LDL cholesterol levels. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25:134-42.

12. Zambrano T, Hirata MH, Cerda A, Dorea EL, Pinto GA, Gusukuma MC, et al. Impact of 3'UTR genetic variants in PCSK9 and LDLR genes on plasma lipid traits and response to atorvastatin in Brazilian subjects: a pilot study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:5978-88.
13. Kallel A, Omar S, Ben Achour W, Sbai M, Mechmeche R, Jemaa R, et al. The proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) R46L gene polymorphism and statin response in a Tunisian coronary artery disease population. *Atherosclerosis*. 2015;241:e206
14. Anderson JM, Cerda A, Hirata MH, Rodrigues AC, Dorea EL, Bernik MM, et al. Influence of PCSK9 polymorphisms on plasma lipids and response to atorvastatin treatment in Brazilian subjects. *J Clinical Lipidol*. 2014;8:256-64.
15. Brouwers MC, Van Greevenbroek MM, Troutt JS, Bonner Freeman A, Lu A, Schaper NC, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is a heritable trait of familial combined hyperlipidaemia. *Clin Sci*. 2011;121:397-403.
16. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e00028.
17. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *JEMDSA*. 2013;18:46
18. Kawashiri MA, Ikewaki K, Tada H, Noguchi T, Nohara A, Inazu A, et al. Statin therapy improves fractional catabolic rate of LDL without affecting impaired VLDL remnant catabolism in homozygous FH patients due to PCSK9 gene mutation: evidence from kinetic study with stable isotope. *Circulation*. 2012;126:21.
19. Huijgen R, Boekholdt SM, Arsenault BJ, Bao W, Davaine JM, Tabet F, et al. Plasma PCSK9 levels and clinical outcomes in the TNT (Treating for the New Targets) trial: a nested case-control study. *Am J Coll Cardiol*. 2012;59:1778-84.
20. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem*. 2012;58:183-9.
21. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1454-59.
22. Takaaki T, Kazinami K, Kitayama M, Kawai Y, Tuchiya T, Akao H, et al. Circulating PCSK9 levels and additional LDL cholesterol-lowering after standard dose atorvastatin therapy: comparison with doubling dose and ezetimibe combination. *Eur Heart J*. 2012;33:282.
23. Miyoshi T, Nakamura K, Doi M, Ito H. Impact of ezetimibe alone or in addition to a statin on plasma PCSK9 concentrations in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia: A pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:213-9.
24. Berthold HK, Seidah NG, Benjannet S, Gouni-Berthold I. Evidence from a randomized trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulated circulating PCSK9 levels. *PLoS One*. 2013;8:e60095.
25. Gouni-Berthold I, Berthold H, Benjannet S, Seidah NG. Simvastatin but not ezetimibe upregulates circulating PCSK9 levels: evidence from a randomized trial. *Endocr Rev*. 2013;34:3.
26. Ason B, Tep S, Davis HR Jr, Xu Y, Tetzloff G, Galinski B, et al. Improved efficacy for ezetimibe and rosuvastatin by attenuating the induction of PCSK9. *J Lipid Res*. 2011;52:679-87.
27. Dubuc G, Tremblay, Pare G, Jacques H, Hamelin J, Benjannet S, et al. A new method of measurement of total plasma PCSK9: clinical implications. *J Lipid Res*. 2010;51:140-9.
28. Kourimate A, Le May C, Langhl C, Jamoux AL, Ouguerram K, ZairY, et al. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Biol Chem*. 2008;283:9666-73.
29. Qamar A, Usman H, Reilly M, Dunbar R, Rader D. Niacin reverses increased plasma PCSK9 induced by statin and fibrate therapy: a novel mechanism for further LDL reduction. *Circulation*. 2012;126:21.
30. Van der Tuin SJL, Kühnast S, Berbée JFP, Verschuren L, Pieterman EJ, Havekes LM, et al. Anacetrapib reduces (V)LDL-cholesterol by inhibition of CETP activity and reduction of plasma PCSK9. *J Lipid Res*. 2015;56:2085-93.