

INIBIDOR DA MTP NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA

ADRIANA BERTOLAMI¹, MARCELO CHIARA BERTOLAMI²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(4):24-29
RSCESP (72594)-2147

A MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein* - Proteína Microsomal de Transferência de Triglicérides) é uma proteína chave envolvida na formação e secreção das lipoproteínas que contêm apo B no fígado e intestino. Mutações no gene que codifica a MTP são a base molecular da abetalipoproteinemia e da hipobetalipoproteinemia, doenças caracterizadas, respectivamente, pela ausência total ou parcial de lipoproteínas que contêm apo B de origem intestinal e hepática. Após a descoberta da causa molecular da abetalipoproteinemia no início dos anos 90, a MTP tornou-se potencial alvo terapêutico tanto para a hipercolesterolemia como para a quilomicronemia. Entre os vários fármacos desenvolvidos com esse propósito, apenas a lomitapida chegou ao mercado, tendo sido aprovada, até o momento, para uso exclusivo na hipercolesterolemia familiar homozigótica. A restrição de seu uso a esse grupo de pacientes se deve aos efeitos colaterais que dela decorrem: esteatose hepática, diarreia, elevações das transaminases. Estudos de fase 2 e 3 mostraram sua capacidade de reduzir o LDL-colesterol em uso isolado ou em associação com outras terapias hipolipemiantes. Espera-se que sua utilização em portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica possa produzir, paralelamente à melhora do perfil lipídico, os eventos cardiovasculares graves e precoces a que esta população de pacientes está sujeita. São necessários mais estudos para que eventualmente o emprego da lomitapida possa ser estendido para outros grupos, como os intolerantes às estatinas ou os que não atingem as metas terapêuticas apesar de doses máximas dos medicamentos ora disponíveis.

Descritores: hipercolesterolemia, hipolipoproteinemias, inibidores do colesterol, proteínas de transporte.

INHIBITOR OF MTP IN HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

The microsomal triglyceride transfer protein (MTP) is a key protein in the assembly and secretion of apolipoprotein (apo) B-containing lipoproteins in the liver and intestine. Mutations in the gene encoding for MTP are the molecular basis of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia, diseases characterized, respectively, by the complete and partial absence of apo B containing lipoproteins from hepatic or intestinal origin. Following the discovery of the molecular cause of abetalipoproteinemia in the early 1990s, MTP became a potential therapeutic target for the treatment of both hypercholesterolemia as well as chylomicronemia. Among the various products developed for this purpose, only lomitapide reached the market, having been approved, till the present moment for exclusive use in homozygous familial hypercholesterolemic patients. The restriction of its use for this group of patients is due to the side effects caused by it: hepatic steatosis, diarrhea, transaminasis elevations. Phase 2 and 3 studies showed its capability of reducing LDL-cholesterol levels in isolated use or in combination with other therapies commonly used to reduce cholesterol levels. It is awaited that its use in homozygous familial hypercholesterolemic patients can produce, in parallel to the improved lipid profile, reduction of the severe and precocious cardiovascular events that this population is exposed. More studies are needed to eventually extend the lomitapide use for other groups of patients, as the statins intolerants or those who do not reach therapeutic targets despite maximal doses of today's available medications.

Descriptors: carrier proteins, cholesterol inhibitors, hypercholesterolemia, hypolipoproteinemias.

¹ Médica das Seções Médicas de Dislipidemias e do Sono - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Diretor de Divisão Científica - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço para correspondência:

Marcelo Chiara Bertolami. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, n° 500, Diretoria Científica - Torre - 13º andar. Ibirapuera. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 04012-180.
E-mail: bertolami@uol.com.br

A MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein* - Proteína Microsomal de Transferência de Triglicérides) é uma proteína chave envolvida na formação e secreção das lipoproteínas que contêm apo B no fígado e intestino¹. Mutações no gene que codifica a MTP (MTTP) são a base molecular da abetalipoproteinemia, doença rara autossômica recessiva caracterizada pela ausência de lipoproteínas que contêm apo B de origem intestinal e hepática². Após a descoberta da causa molecular da abetalipoproteinemia no início dos anos 90^{3,4}, a MTP tornou-se potencial alvo terapêutico tanto para a hipercolesterolemia como para a quilomicronemia¹.

MTP, ABETALIPOPROTEINEMIA E HIPOBETALIPO-PROTEINEMIA

A MTP é responsável pela transferência de lípidos neutros, principalmente triglicérides e fosfolípidos para a síntese de partículas de quilomicrons e VLDL no intestino e no fígado, respectivamente^{5,6}. Na ausência de MTP funcional, como observado na abetalipoproteinemia, a apo B não é adequadamente ligada a lípidos no retículo endoplasmático e é direcionada para degradação proteossômica⁷. Como consequência, quilomicrons e VLDL não são montados ou secretados na circulação, levando à ausência no plasma de lipoproteínas que contêm apo B. A VLDL serve como precursor metabólico da LDL e a incapacidade dos hepatócitos de secretar VLDL resulta na ausência de LDL no sangue.

Os sintomas mais proeminentes da abetalipoproteinemia, doença rara, causada pela ausência completa da MTP são diretamente atribuíveis à falência de secreção de lipoproteínas que contêm apo B, o que leva à deficiência de crescimento, esteatorreia, alterações oftalmológicas e neurológicas, deficiência de vitaminas lipossolúveis e concentrações extremamente baixas ou indetectáveis das lipoproteínas que contêm apo B (quilomicrons e seus remanescentes, VLDL, IDL e LDL)⁸. Ocorre progressiva degeneração retiniana e espinocerebelar causada pela deficiência de vitamina E (porque a produção diminuída de VLDL causa incapacidade de mobilização dos depósitos hepáticos de vitamina E)^{2,5}. Na hipobetalipoproteinemia, as concentrações das lipoproteínas que contêm apo B são baixas, mas não aparecem os problemas encontrados na abetalipoproteinemia. Assim, a inibição da MTP potencialmente é um método terapêutico potente para reduzir a produção de lipoproteínas que contêm apo B, especialmente da VLDL, precursora direta da LDL⁹.

Em adição ao fígado e intestino, a MTP é expressa em outros locais, onde seu papel ainda não está esclarecido, como rins, coração, retina, placenta⁶ e em células envolvidas no processo de imunidade, como as dendríticas^{10,11}.

INIBIDORES DA MTP

Vários fármacos inibidores da MTP foram desenvolvidos, mas pela frequência de efeitos colaterais intestinais e aumento da gordura hepática, somente a lomitapida, inicialmente chamada como BMS-201038 e AEGR-733, continuou a ser avaliada.

A lomitapida foi desenvolvida pela Bristol-Myers Squibb para tratamento da hipercolesterolemia e da quilomicronemia. Entretanto, em decorrência dos efeitos colaterais observados, os estudos foram interrompidos. Posteriormente, o composto foi doado para a Universidade da Pensilvânia para estudos especificamente em portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica. Após avaliação bem sucedida, o produto foi licenciado para a indústria farmacêutica Aegerion¹². Atualmente, encontra-se aprovado pelo FDA e pelo EMEA para tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica e está em análise pela ANVISA.

LOMITAPIDA

A lomitapida é o primeiro inibidor da MTP que chegou ao mercado com a proposta de reduzir o LDL-colesterol em portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica. A inibição dessa enzima ocorre nas células intestinais e hepáticas levando à redução da síntese e, consequentemente, das taxas séricas, respectivamente de quilomicrons e de VLDL, precursoras das LDL (Figura 1).

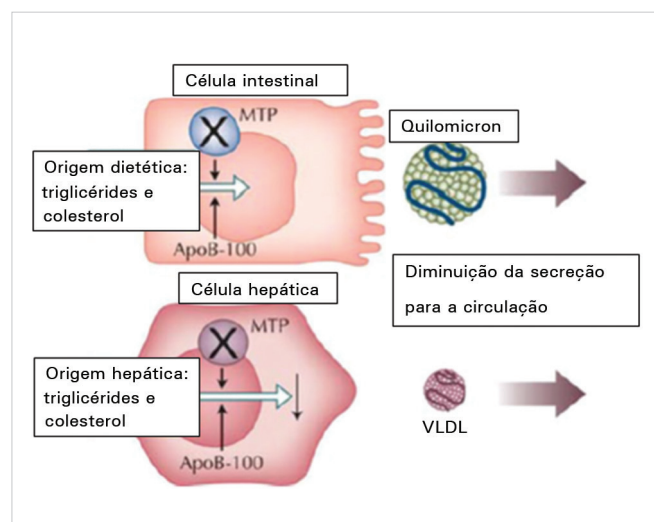


Figura 1. A lomitapida inibe a MTP, bloqueando a transferência de triglicérides para a apolipoproteína B-100 (apo B-100), precursora das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de baixa densidade (LDL). Modificada de Davidson¹³.

A lomitapida é apresentada em comprimidos de 5 mg e pode ser usada até a dose de 60 mg ao dia. A dose média alcançada em diferentes estudos é de 40 mg ao dia.

Estudos clínicos

Fase 3

Após 26 semanas, a média do LDL-colesterol foi 40,1% menor do que no basal em 29 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica que receberam lomitapida em adição à terapia de base (dezoito deles inclusive fazendo LDL aférese) em estudo de fase 3. Nesse estudo aberto,

de braço único, os pacientes foram levados gradativamente, de acordo com a tolerabilidade, até o máximo de 60 mg ao dia. O LDL-colesterol basal era de 336 mg/dL. Dados adicionais mostraram que na semana 26 a redução média da trigliceridemia foi de 33%. Dados na semana 56 evidenciaram redução do LDL-colesterol de 44% e redução média dos triglicérides de 33%. Treze dos 29 pacientes foram capazes de reduzir a terapia hipolipemiante basal entre as semanas 26 e 56. A dose média diária de lomitapida na semana 26 e 56 foi de 44,6 e 40,2 mg, respectivamente¹⁴⁻¹⁷. Oitenta por cento dos pacientes apresentaram efeitos colaterais gastrointestinais e 30% tiveram elevações das enzimas hepáticas maiores de três vezes em uma ou mais ocasiões. Houve aumento de oito vezes na gordura hepática, de 1% no basal para aproximadamente 9% ao final da semana 26¹⁷.

Fase 2

Em três estudos de fase 2 delineados para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de doses baixas da lomitapida isolada ou em combinação com outros agentes redutores de lípidos, atorvastatina, ezetimiba ou fenofibrato em portadores de dislipidemia (n = 460), a lomitapida levou a significativa redução do LDL-colesterol. Ela foi administrada por via oral uma vez ao dia nas doses variando de 2,5 a 10 mg. Na maior dose, a lomitapida, em monoterapia, levou a reduções do LDL-colesterol de 35% do basal e até o máximo de 66% do basal quando administrada em combinação com a atorvastatina. Foram também observadas reduções das taxas séricas de triglicérides de até 50% e do peso corpóreo de até 3% após 12 semanas da terapia. A porcentagem média de gordura hepática após 12 semanas de exposição às doses da lomitapida de 2,5 a 10 mg/dia foi de aproximadamente 7%, com nenhum braço excedendo os 10%¹⁵.

Achados de estudo fase 2 (n = 85) mostraram que a lomitapida em associação com a ezetimiba após 12 semanas reduziu as taxas de LDL-colesterol de forma mais importante do que quando esses medicamentos foram utilizados isoladamente (46% versus 30% e 20%, respectivamente). Lomitapida mais ezetimiba e lomitapida isoladamente foram também associadas a significativas reduções das partículas de LDL em comparação com ezetimiba isolada (-34% e -29% versus -10%, respectivamente)¹⁸.

Redução de 35% das taxas de LDL-colesterol foi observada após 4 semanas de tratamento com lomitapida e ezetimiba em estudo duplo cego, de fase 2, em pacientes portadores de hipercolesterolemia. Os pacientes (n = 75) foram randomizados para um dos três braços de tratamento (n = 25 em cada braço): lomitapida isoladamente, ezetimiba 10 mg/dia isoladamente ou lomitapida mais ezetimiba 10 mg/dia. Os pacientes randomizados para a lomitapida receberam 5 mg do produto nas primeiras 4 semanas e depois foram aumentados para 7,5 mg por mais 4 semanas seguidas de outras 4 semanas na dose de 10 mg/dia até o total de 12 semanas de tratamento. Após 4 semanas, observou-se redução do LDL-colesterol de 35% nos

pacientes tratados com lomitapida 5 mg em combinação com ezetimiba, em comparação com 20% de redução em pacientes tratados com ezetimiba isoladamente. Reduções do LDL-colesterol de 19% e 28% foram verificadas após monoterapia com lomitapida 5mg e 7,5 mg, respectivamente. Nos resultados finais, pacientes que receberam a combinação de lomitapida e ezetimiba, 10 mg de cada composto, apresentaram redução do LDL-colesterol de 46%. Essa diminuição foi comparada com a redução de 20% com a ezetimiba isolada. Reduções significativamente maiores do colesterol total, colesterol não HDL, Lp(a) e apo B foram também observadas com o tratamento combinado. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes que receberam ezetimiba isolada, lomitapida isolada e terapia combinada apresentaram perdas de peso de 0,2 kg, 0,7 kg e 1,4 kg, respectivamente. A redução do peso verificada com a terapia combinada foi significativa quando comparada com o basal¹⁸⁻²¹.

Em outro estudo de fase 2, a lomitapida reduziu as taxas de LDL-colesterol em 51% em comparação com o basal em portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica (n = 6). Os pacientes receberam lomitapida em quatro doses diferentes, cada uma por quatro semanas e retornaram para visita final. Houve redução do colesterol total de 58%, dos triglicérides de 65% e da apolipoproteína B de 56% em comparação com as taxas basais²¹.

Resultados combinados de três estudos de fase 2 (733-003, 733-004 e 733-006) em 461 pacientes com sobrepeso e hipercolesterolemia mostraram que a lomitapida isolada ou em associação com outros agentes hipolipemiantes levou a moderada perda de peso (objetivo secundário). Nos três estudos, a lomitapida (2,5 a 10 mg) foi administrada isoladamente ou em combinação com atorvastatina, fenofibrato ou ezetimiba por 8 a 12 semanas. O uso da lomitapida isolada ou em combinação resultou em 0,8 a 3,5% de redução do peso e do índice de massa corpórea em comparação com o basal. A perda de peso foi tempo e dose dependente. As maiores reduções ocorreram nos grupos da lomitapida 10 mg/dia em monoterapia (perda de peso de 3,2 a 3,5% do basal; $p < 0,005$)²².

Efeitos colaterais

Como esperado, pelo seu mecanismo de ação, a inibição da MTP pela lomitapida é associada à presença de efeitos adversos gastrointestinais, que incluem náusea, flatulência, indigestão, dor abdominal, refluxo, diarreia ou obstipação. Interessante salientar que esses sintomas podem ser parcial ou completamente controlados com o aumento gradual da dose empregada, bem como com a aderência à dieta pobre em gorduras e a tomada do medicamento fora do horário das refeições^{17,23,24}.

Podem aparecer, também:

- Aumento da gordura hepática - o que tem sido historicamente o maior problema com essa classe de medicamentos. Em estudo de fase 2 com lomitapida em portadores de hipercolesterolemia familiar

homozigótica, a gordura hepática foi medida por espectroscopia por ressonância nuclear magnética no período basal e ao final de cada 4 semanas em que se aumentava a dose do fármaco: em dois dos seis pacientes avaliados, a gordura hepática ao final do tratamento era minimamente aumentada, isto é, menos de 10%; em dois outros, a gordura hepática aumentou entre 18 e 24% e nos últimos dois aumentou mais de 30%²⁴. Durante estudo de fase 3 em hipercolesterolemia familiar homozigótica tratados com lomitapida, o conteúdo da gordura hepática aumentou de 1% no basal para 8,6% no final da fase de eficácia (semana 26) durante o qual a dose foi aumentada, se tolerada, até o máximo de 60 mg ao dia. A gordura hepática estabilizou nesse patamar até o final do estudo (8,3% na semana 78)¹⁷. As alterações hepáticas foram negativamente correlacionadas com a variação das taxas séricas de LDL-colesterol¹⁷.

- Elevações das transaminases de 5 a 11 vezes o limite superior da normalidade foram observadas. Elas retornaram aos valores normais com a suspensão do produto, em geral não havendo necessidade da interrupção do tratamento em função disso²⁴.

Existe marcada variabilidade inter-individual no grau de acúmulo de gordura no fígado com o tratamento com a lomitapida. Assim, as maiores elevações das transaminases e da gordura hepática em portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica tratados com lomitapida foram observadas em pacientes que faziam grande consumo de álcool^{17,24,25}. *In vitro*, o álcool é sabidamente um inibidor da atividade da MTP²⁵.

A consequência clínica do aumento da gordura hepática induzido pela inibição da MTP é desconhecida. Em outros cenários, a esteatose hepática tem sido associada ao desenvolvimento de outras doenças, variando desde a esteatohepatite não alcoólica e cirrose até a resistência à insulina. A completa deficiência da MTP, a abetalipoproteinemia, é variavelmente associada a algum grau de esteatose hepática²⁶⁻²⁹; entretanto, a fibrose hepática é rara e tem sido geralmente observada quando da suplementação com triglicérides de cadeia média (para fornecimento de ácidos graxos essenciais), que tem sido implicada como possível contribuinte para doença hepática progressiva^{30,31}. A esteatose hepática está associada à insulinoresistência; entretanto, essa associação não é necessariamente causal, uma vez que muitos fatores predisõem tanto à esteatose como à resistência à insulina. Em pacientes com hipobetalipoproteinemia, condição que resulta em aumento da gordura hepática similarmente ao que ocorre com a inibição da MTP, a esteatose não é associada à insulinoresistência^{32,33}. Estudo com *clamp* de insulina em pacientes antes e depois do tratamento com lomitapida será necessário para resolver essa importante questão³⁴.

No momento, não é possível antecipar as consequências em longo prazo do aumento da gordura hepática observada com a lomitapida e os pacientes devem ser acompanhados com bastante cuidado. Para evitar as consequências hepáticas dos inibidores sistêmicos da MTP, inibidores específicos da MTP intestinal têm sido desenvolvidos, com alguns já entrando em avaliação clínica³⁵⁻³⁷.

Nos estudos clínicos, determinações das concentrações séricas das vitaminas lipossolúveis têm sido estudadas. Não há evidências de que a inibição farmacológica parcial da MTP possa levar à deficiência de vitaminas lipossolúveis^{17,23,24}. As taxas séricas das vitaminas A, D e K não foram significativamente reduzidas pela lomitapida. Como a vitamina E é carregada na circulação nas partículas de LDL, não é surpresa que suas taxas circulantes diminuam, refletindo a redução do LDL-colesterol. Entretanto, a relação vitamina E/lípidos totais permanece na faixa de normalidade, no contexto da suplementação diária de vitamina E (400 Unidades Internacionais por dia) durante as 78 semanas de duração de estudo de fase 3¹⁷.

De modo similar, não foram observadas alterações significativas dos ácidos graxos essenciais durante estudo de fase 3, durante o qual os pacientes foram instruídos a tomar suplementação desses ácidos graxos¹⁷.

Farmacocinética

In vitro, lomitapida mostrou-se capaz de inibir a MTP e a secreção de apolipoproteína B, levando a reduções significativas da colesterolemia³⁸. A lomitapida sofre significativo metabolismo hepático via citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4 para seus principais metabólitos, M1 e M3, que são inativos e não têm efeito de inibição da MTP. As isoenzimas 1A2, 2B6, 2C8 e 2C19 também têm mínimo envolvimento no metabolismo da lomitapida para M1. Mais de 50% da dose de lomitapida (primariamente o metabólito M1) é excretada na urina, enquanto aproximadamente 35% (principalmente lomitapida) são excretados nas fezes³⁹.

Interações medicamentosas

Como a lomitapida é metabolizada via citocromo CYP3A4, não deve ser usada com inibidores fortes dessa via (por exemplo: claritromicina, antifúngicos conazóis, alguns antirretrovirais). Estudos avaliando possíveis interações com outras terapias hipolipemiantes têm mostrado que a lomitapida pode ser usada com segurança em combinação com a maior parte delas, incluindo fenofibrato e estatinas¹⁹. Entretanto, a lomitapida levou ao aumento de quase o dobro da concentração de sinvastatina; assim, a dose desta, quando em combinação com a lomitapida, deverá ser reduzida em 50%³⁴. Além disso, a lomitapida aumenta as concentrações plasmáticas de varfarina em aproximadamente 30% e pacientes anticoagulados com esse produto devem submeter-se a controle rigoroso do RNI³⁴.

CONCLUSÕES

A inibição sistêmica da MTP em humanos reduz significativamente as taxas séricas de LDL-colesterol, bem como diminui substancialmente o aumento posprandial da trigliceridemia. Entretanto, ela também produz os efeitos colaterais previstos pelo mecanismo de ação com distúrbios gastrintestinais e aumento da gordura hepática de importância incerta em longo prazo. O inibidor da MTP foi aprovado pelo FDA e EMEA em 2012 para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, condição ameaçadora da vida, com aumento importante do LDL-colesterol e que leva à morte usualmente antes dos 40 anos de vida. As reduções do LDL-colesterol de aproximadamente 50% com a lomitapida são consideradas como proporcionando benefícios que ultrapassam o aumento da gordura hepática nessa população portadora de doença tão grave. Agora que um inibidor da MTP está finalmente no mercado, será de grande interesse observar como a lomitapida se comporta na clínica e se algum outro inibidor da MTP será desenvolvido.

Embora tenha sido descrita redução do LDL-colesterol com a lomitapida, o teste maior para qualquer terapia de modificação lipídica é a redução de eventos cardiovasculares e aumento da sobrevida, como tem sido observado com a terapia com estatinas⁴⁰⁻⁴². Assim, é possível que a adição da lomitapida poderá melhorar a sobrevida em portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica, mas seu uso será limitado por sua estreita janela terapêutica e a necessidade de adequar a dose individualmente. Isto poderá restringir o uso da lomitapida a pacientes com essa rara, mas devastadora doença⁹. Estudos adicionais são necessários para avaliar o emprego desse fármaco em situações clínicas mais frequentes como para os pacientes que não atingem meta terapêutica, apesar do emprego de doses máximas das terapias disponíveis ou para aqueles que não toleram tais doses.

REFERÊNCIAS

1. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1345(2):136-50. PMID: 9106493 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2760\(96\)00168-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2760(96)00168-3)
2. Kane JP, Havel RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p.2717-52.
3. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992;258(5084):999-1001. PMID: 1439810 DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1439810>
4. Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienle B, Ricci B, Wager-Smith K, et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature*. 1993;365(6441):65-9. PMID: 8361539 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/365065a0>
5. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:663-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.663>
6. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-9-14>
7. Ginsberg HN, Fisher EA. The ever-expanding role of degradation in the regulation of apolipoprotein B metabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:S162-6. PMID: 19050312
8. Di Leo E, Lancellotti S, Penacchioni JY, Cefalù AB, Aversa M, Pisciotto L, et al. Mutations in MTP gene in abeta- and hypobeta-lipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):311-8. PMID: 15910857 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.004>
9. Raal FJ. Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2013;381(9860):7-8. PMID: 23122767 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61845-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61845-5)
10. Dougan SK, Salas A, Rava P, Agyemang A, Kaser A, Morrison J, et al. Microsomal triglyceride transfer protein lipidation and control of CD1d on antigen-presenting cells. *J Exp Med*. 2005;202(4):529-39. PMID: 16087713 DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20050183>
11. Zeissig S, Dougan SK, Barral DC, Junker Y, Chen Z, Kaser A, et al. Primary deficiency of microsomal triglyceride transfer protein in human abetalipoproteinemia is associated with loss of CD1 function. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2889-99. PMID: 20592474 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI42703>
12. University of Pennsylvania School of Medicine. Penn researchers demonstrate ability of new therapy to treat patients with severely elevated cholesterol levels. [Cited 2014 July 10]. Available from: <http://www.uphs.upenn.edu/news/newsrelease/jan07/MTP-inhibition-reduce-high-cholesterol.htm>
13. Davidson MH. Novel nonstatin strategies to lower low-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(1):67-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-009-0011-0>
14. Aegerion Pharmaceuticals. Aegerion pharmaceuticals announces additional lomitapide (AEGR-733) phase III data demonstrates significant lowering of LDL cholesterol with promising hepatic safety profile. [Cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.aegerion.com/releasedetail.cfm?>
15. Aegerion Pharmaceuticals. Aegerion pharmaceuticals announces additional lomitapide (AEGR-733) phase II data demonstrates significant lowering of LDL cholesterol with promising hepatic safety profile. [Cited 2014 Aug 22]. Available from: <http://www.aegerion.com/releasedetail.cfm?>
16. Aegerion Pharmaceuticals. Aegerion pharmaceuticals announces phase III 56-week data in HoFH patients taking investigational lomitapide is consistent with 26-week data. [Cited 2014 Aug 22]. Available from: <http://www.aegerion.com>
17. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al.; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6. PMID: 23122768 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0)
18. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(8):497-505. PMID: 18506154 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/npcardio.1250>
19. Aegerion Pharmaceuticals. Aegerion Pharmaceuticals presents final results of phase ii clinical trials for AEGR-733. Drugs affecting lipid metabolism (DALM) 2007 conference. [Cited 2014 July 10]. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/aegerion-pharmaceuticals-inc-presents-final-results-of-phase-ii>
20. Aegerion Pharmaceuticals. Aegerion study shows combination treatment with AEGR-733 and Zetia(R) reduces LDL levels by 35% after four weeks of therapy. [Cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://www.aegerion.com>
21. Aegerion Pharmaceuticals. Aegerions lead compound reduces LDL By 51% in patients with a severe form of hypercholesterolemia. [Cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://www.aegerion.com>
22. Bays HE, Davidson M, Schwartz SL, Price C, Sasiela WJ, Parris M, et al. Bodyweight reductions with low dose lomitapide (AEGR-733), a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor: results from three phase 2 trials. American Diabetes Association's 69th Scientific Sessions. 2009. Poster presentation. 2009 Jun 5 New Orleans, USA.

23. Chandler CE, Wilder DE, Pettini JL, Savoy YE, Petras SF, Chang G, et al. CP-346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans. *J Lipid Res.* 2003;44(10):1887-901. PMID: 12837854 DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M300094-JLR200>
24. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356(2):148-56. PMID: 17215532 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061189>
25. Lin MC, Li JJ, Wang EJ, Princiler GL, Kauffman FC, Kung HF. Ethanol down-regulates the transcription of microsomal triglyceride transfer protein gene. *FASEB J.* 1997;11(13):1145-52. PMID: 9367349
26. Avigan MI, Ishak KG, Gregg RE, Hoofnagle JH. Morphologic features of the liver in abetalipoproteinemia. *Hepatology.* 1984;4(6):1223-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840040621>
27. Dullaart RP, Speelberg B, Schuurman HJ, Milne RW, Havekes LM, Marcel YL, et al. Epitopes of apolipoprotein B-100 and B-48 in both liver and intestine: expression and evidence for local synthesis in recessive abetalipoproteinemia. *J Clin Invest.* 1986;78(5):1397-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112727>
28. Collins JC, Scheinberg IH, Giblin DR, Sternlieb I. Hepatic peroxisomal abnormalities in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 1989;97(3):766-70.
29. Hegele RA, Angel A. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. *Can Med Assoc J.* 1985;132(1):41-4. PMID: 2981135
30. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: Evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology.* 1974;67(1):107-18. PMID: 4135110
31. Illingworth DR, Connor WE, Miller RG. Abetalipoproteinemia. Report of two cases and review of therapy. *Arch Neurol.* 1980;37(10):659-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1980.00500590083015>
32. Amaro A, Fabbri E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 2010;139(1):149-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.039>
33. Della Corte C, Fintini D, Giordano U, Cappa M, Brufani C, Majó F, et al. Fatty liver and insulin resistance in children with hypobetalipoproteinemia: the importance of aetiology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):49-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04498.x>
34. Cuchel M, Rader DJ. Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(3):246-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e32836139df>
35. Mera Y, Odani N, Kawai T, Hata T, Suzuki M, Hagiwara A, et al. Pharmacological characterization of diethyl-2-({3-dimethylcarbamoyl-4-[(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)amino]phenyl}acetyloxymethyl)-2-phenylmalonate (JTT-130), an intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(2):321-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.173807>
36. Robinson RP, Bartlett JA, Bertinato P, Bessire AJ, Cosgrove J, Foley PM, et al. Discovery of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitors with potential for decreased active metabolite load compared to dirlotapide. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(14):4150-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.099>
37. Kim E, Campbell S, Schueller O, Wong E, Cole B, Kuo J, et al. A small-molecule inhibitor of enterocytic microsomal triglyceride transfer protein, SLx-4090: biochemical, pharmacodynamic, pharmacokinetic, and safety profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(3):775-85. PMID: 21406547 DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.177527>
38. Robl JA, Sulsky R, Sun CQ, Simpkins LM, Wang T, Dickson JK Jr, et al. A novel series of highly potent benzimidazole-based microsomal triglyceride transfer protein inhibitors. *J Med Chem.* 2001;44(6):851-6. PMID: 11300866 DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/jm000494a>
39. Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(12):1001-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp130592>
40. Grundy SM. Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention. *Circulation.* 2008;117(4):569-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720300>
41. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. PMID: 16214597 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
42. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. PMID: 21067804