

Ghid de management al dislipidemiei 2016 (elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea Europeană de Ateroscleroză)

Grupul de Lucru pentru managementul dislipidemiilor al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Societății Europene de Ateroscleroză (EAS)

Alcătuit cu contribuția specială a: Asociației Europene pentru Prevenție și
Recuperare Cardiovasculară

Authori/ Membrii Grupului de Lucru: Alberico L. Catapano* (Președinte) (Italia), Ian Graham* (Președinte) (Irlanda), Guy De Backer (Belgia), Olov Wiklund (Suedia), M. John Chapman (Franța), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (Olanda), Catriona S. Jennings (Marea Britanie), Ulf Landmesser (Germania), Terje R. Pedersen (Norvegia), Zeljko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italia), Marja-Riita Taskinen (Finlanda), Lale Tokgozoglou (Turcia), W. M. Monique Verschuren (Olanda), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), David A. Wood (Marea Britanie), Jose Luis Zamorano (Spania)

Colaboratori: Marie-Therese Cooney (Irlanda)

Recenzia manuscrisului: Lina Badimon (CPG Review Coordinator) (Spania), Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (Franța), Stefan Agewall (Norvegia), Gonzalo Baron-Esquivias (Spania), Jan Boren (Suedia), Eric Bruckert (Franța), Alberto Cordero (Spania), Alberto Corsini (Italia), Pantaleo Giannuzzi (Italia).

Adaptat după Ghidul ESC de management al dislipidemiilor (European Heart Journal 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw272)

* Autor corespondent: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italia. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it; Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Irlanda. Tel: +353 1 6459715, Fax: +353 1 6459714, E-mail: ian@grahams.net

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CGP) și documentul Societății Naționale de Cardiologie: se regăsește în Appendix.

Entitățile ESC care au participat la elaborarea prezentului document: **Asociațiile ESC:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Asociația Europeană de Prevenție Reabilitare Cardiovasculară (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EACPI), Heart Failure Association (HFA). **Consiliile ESC:** Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension Working Groups: Atherosclerosis & Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology & Microcirculation, E-cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases, Peripheral Circulation, Thrombosis.

Conținutul acestor ghiduri ale European Society of Cardiology (ESC) a fost publicat pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată utilizarea comercială. Nicio parte a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nici o formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permișiunea poate fi obținută pe baza prezentării unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul European Heart Journal sau de la părți autorizate să se ocupe de astfel de permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

Declarație. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost realizate după o analiză atentă a dovezilor științifice și medicale disponibile în momentul în care au fost scrise. ESC nu sunt responsabile în eventualitatea unei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între ghidurile ESC și alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de alte autorități în sănătate, mai ales cu privire la îngrijirile medicale și la strategiile terapeutice. Medicii sunt încurajați să ia în considerare pe deplin ghidurile ESC atunci când își exercită judecata lor clinică, ca de altfel și în cursul implementării programelor de prevenție, de diagnostic și de terapie; cu toate acestea, ghidurile nu se suprapun peste responsabilitatea individuală a specialiștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate în circumstanțe individuale în consultarea pacienților. De asemenea, ESC recomandă specialiștilor în sănătate de a lua în considerare recomandările oficiale și ghidurile elaborate de autoritatea publică competentă, pentru a judeca fiecare caz în parte conform datelor științifice disponibile, luând în considerare obligațiile morale și profesionale. Este, de asemenea, responsabilitatea medicilor de a verifica normele și reglementările aplicabile la medicamente și dispozitive în momentul prescripției. Publicat cu suportul European Society of Cardiology. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiune: journals.permissions@oup.com.

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză, Președinte Prof. Dr. Florin Mitu, Secretar Dr. Mircea Iurciuc, efectuată de Dr. Floria Mariana, Dr. Savlovschi Dumitrița și Dr. Birzu Iulia.

CUPRINS

Preambul	53	6.4.2 Eficiența în studiile clinice	83
1. Ce este prevenția bolilor cardiovasculare	54	6.4.3 Efecte adverse și interacțiuni	83
1.1 Definiție și rațiuni fundamentale	54	6.5 Acidul nicotinic	83
1.2 Dezvoltarea ghidurilor de către Grupul de Lucru	55	6.6 Combinații de medicamente	84
1.3 Cost-eficiența prevenției	55	6.6.1 Statine și inhibitori ai absorbției colesterolului	84
2. Riscul cardiovascular total	56	6.6.2 Statine și secheștranzii ai acizilor biliari	84
2.1 Estimarea riscului cardiovascular total	56	6.6.3 Alte combinații	84
2.1.1 Necesitatea evaluării riscului CV total	56	7. Medicamentele utilizate pentru tratamentul hipertrigliceridemiei	84
2.1.2 Cum se folosesc diagramele de risc	61	7.1 Trigliceridele și riscul cardiovascular	84
2.2 Nivelurile de risc	63	7.2 Definiția hipertrigliceridemiei	85
2.2.1 Strategii bazate pe evaluarea riscului	64	7.3 Strategii de menținere sub control a trigliceridelor plasmatice	85
3. Evaluarea nivelului lipidelor și a parametrilor apolipoproteinei	64	7.4 Statinele	85
3.1 A jeun sau non-à jeun?	65	7.5 Fibratii	86
3.2 Variațiile intraindividuale	66	7.5.1 Mecanism de acțiune	86
3.3 Analiza lipidelor și a lipoproteinelor	66	7.5.2 Eficacitatea în trialurile clinice	86
3.3.1 Colesterolul total	67	7.5.3 Efecte adverse și interacțiuni	86
3.3.2 LDL-Colesterolul	67	7.6 Acidul nicotinic	86
3.3.3 Non-HDL-Colesterolul	67	7.6.1 Mecanism de acțiune	86
3.3.4 HDL-Colesterolul	67	7.6.2 Eficacitatea în trialurile clinice	87
3.3.5 Trigliceridele	68	7.7 Acizii grași n-3	87
3.3.6 Apolipoproteinele	68	7.7.1 Mecanism de acțiune	87
3.3.7 Lipoproteina (a)	68	7.7.2 Eficacitatea în trialurile clinice	87
3.3.8 Dimensiunea particulei lipoproteice	69	7.7.3 Siguranță și interacțiuni	87
3.3.9 Genotipul	69	8. Medicamentele care influențează lipoproteinele cu densitate înalță (HDL-colesterolul)	88
4. Ținte terapeutice	69	8.1 Statinele	88
5. Modificări ale stilului de viață cu scopul de a îmbunătăți profilul lipidelor plasmatice	71	8.2 Fibratii	88
5.1 Influența stilului de viață asupra colesterolului total și a LDL-C	72	8.3 Acidul nicotinic	88
5.2 Influența stilului de viață asupra nivelului trigliceridelor	74	8.4 Inhibitorul proteinei de transfer a colesterol-esterului (CETP)	89
5.3 Influența stilului de viață asupra nivelului HDL-C	74	8.5 Perspective de viitor	89
5.4 Recomandări legate de stilul de viață pentru îmbunătățirea profilului lipidelor plasmatice	74	9. Managementul dislipidemiei în diferite situații clinice	89
5.4.1 Masa corporală și activitatea fizică	75	9.1 Dislipidemiile familiale	89
5.4.2 Grăsimile în dietă	75	9.1.1 Hiperlipidemia familială combinată	90
5.4.3 Carbohidrații și fibrele în dietă	75	9.1.2 Hipercolesterolemia familială	90
5.4.4 Alcoolul	76	9.1.3 Disbetalipoproteinemia familială	92
5.4.5 Fumatul	76	9.1.4 Cauze genetice de hipertrigliceridemie	92
5.5 Suplimentele alimentare și alimentele funcționale pentru tratarea dislipidemiilor	76	9.1.5 Alte tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor (Tabelul 23)	93
5.5.1 Fitosterolii	76	9.2 Copiii	93
5.5.2 Monocolină și drojdia din orez roșu	76	9.3 Femeile	93
5.5.3 Fibrele din dietă	77	9.3.1 Prevenția primară	93
5.5.4 Proteine din soia	77	9.3.2 Prevenția secundară	94
5.5.5 Policonasolul și berberina	77	9.3.3 Medicamente hipolipemice altele decât statinele	94
5.5.6 Acizi grași nesaturați n-3	77	9.3.4 Terapie hormonală	94
5.6 Alte elemente ale unei nutriții sănătoase care contribuie la prevenția bolilor cardiovasculare	77	9.4 Vârștncii	94
6. Medicamente folosite în tratamentul hipercolesterolemiei	78	9.4.1 Prevenția primară	95
6.1 Statine	78	9.4.2 Prevenția secundară	95
6.1.1 Mecanism de acțiune	78	9.4.3 Efectele adverse, interacțiunile și aderența	95
6.1.2 Eficacitatea prevenției bolilor cardiovasculare în studii clinice	78	9.5 Diabetul zaharat și sindromul metabolic	96
6.1.3 Efectele secundare ale statinelor	80	9.5.1 Caracteristici specifice ale dislipidemiei în insulinorezistență și în diabet zaharat tip 2 (Tabelul 25)	96
6.1.4 Interacțiuni	81	9.5.2 Dovezi în favoarea tratamentului hipolipemiant	97
6.2 Secheștranzii ai acizilor biliari	82	9.5.3 Strategiile de tratament la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și sindrom metabolic	97
6.2.1 Mecanism de acțiune	82	9.5.4 Diabetul zaharat tip 1	97
6.2.2 Eficiența în studiile clinice	82	9.6 Pacienții cu sindrom coronarian acut și cei ce suferă o intervenție coronariană percutanată	98
6.2.3 Efecte adverse și interacțiuni	82	9.6.1 Probleme particulare de management al profilului lipidic în sindromul coronarian acut	98
6.3 Inhibitori ai absorbției colesterolului	82	9.6.2 Probleme de management al profilului lipidic la pacienții ce suferă o intervenție coronariană percutanată	98
6.3.1 Mecanism de acțiune	82	9.7 Insuficiența cardiacă și bolile valvulare	99
6.3.2 Eficiența în studiile clinice	82	9.7.1 Prevenirea insuficienței cardiace la pacienții cu boală coronariană	99
6.3.3 Efecte adverse și interacțiuni	83		
6.4 Inhibitori de PCSK9	83		
6.4.1 Mecanism de acțiune	83		

9.7.2	Insuficiența cardiacă cronică.....	99
9.7.3	Bolile valvulare.....	99
9.8	Bolile autoimune.....	100
9.9	Boala cronică de rinichi.....	100
9.9.1	Profilul lipoproteinelor în boala cronică de rinichi..	100
9.9.2	Dovezi privind managementul lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi.....	101
9.9.3	Siguranța managementului lipidelor la pacienții cu boală cronică de rinichi.....	101
9.9.4	Recomandări privind managementul profilului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi.....	101
9.10	Transplantul.....	102
9.11	Boala arterială periferică.....	102
9.11.1	Boala arterială periferică a membrilor inferioare.	103
9.11.2	Boala arterială carotidiană.....	103
9.11.3	Boala vasculară retiniană.....	103
9.11.4	Prevenția secundară la pacienții cu anevrism de aortă abdominală.....	103
9.11.5	Ateroscleroza renovasculară.....	103
9.12	Accidentul vascular cerebral.....	104
9.12.1	Prevenția primară a accidentului vascular cerebral..	104
9.12.2	Prevenția secundară a accidentului vascular cerebral.....	104
9.13	Pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV).....	104
9.14	Tulburările psihiatrice.....	105
10.	Monitorizarea lipidelor și enzimelor la pacienții sub tratament hipolipemiant.....	107
11.	Strategii de încurajare a adoptării unui stil de viață sănătos și a aderenței la tratament.....	107
11.1	Adoptarea și aderența la un stil de viață sănătos.....	107
11.2	Aderența la medicație.....	110
12.	Recomandările ghidului (Mesaje finale ale ghidului).....	113

PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate informațiile disponibile, legată de o anumită problemă, existente până la momentul publicării acestora, cu scopul de a asista personalul medical în selectarea celei mai bune strategii de management pentru un pacient, ce prezintă un anumit set de diagnostice, luând în considerare impactul asupra evoluției pacientului, precum și raportul risc-beneficiu. Acestea ajută personalul medical în deciziile lor în practica de zi cu zi, dar, deciziile finale cu impact asupra pacientului trebuie luate de medicul

curant, doar în urma consultărilor cu pacientul sau, în anumite situații, cu reprezentantul său legal.

Un număr mare de ghiduri au fost publicate recent de către *Societatea Europeană de Cardiologie* și *Societatea Europeană de Ateroscleroză*, precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului acestora asupra activității practice, a fost necesară adoptarea unor criterii de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor, cu scopul de a face deciziile transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și dezvoltarea ghidurilor Societății Europene de Cardiologie (*European Society of Cardiology, ESC*), pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>).

Astfel ghidurile ESC reprezintă abordarea oficială a ESC asupra unui anumit subiect, acestea fiind revizuite regulat.

Membrii acestui Grup de Lucru au fost selectați de ESC, incluzând reprezentanți ai Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară (*European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR*), și ai Societății Europene de Ateroscleroză (*European Atherosclerosis Society, EAS*), pentru a reprezenta personalul implicat în tratarea pacientului cu aceste patologii. Aceștia au întreprins un studiu și o evaluare comprehensivă a dovezilor publicate pentru managementul unei patologii (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și reabilitarea) în conformitate cu politica Comitetului ESC pentru Ghiduri Practice (*ESC Committee for Practice Guidelines, CPG*) și aprobat de EAS. Astfel, a fost efectuată o evaluare critică a diagnosticului, a procedurilor terapeutice, cât și o apreciere a raportului risc-beneficiu. Estimări ale rezultatelor aplicării la scară largă au fost incluse, acolo unde acestea erau posibile. Dovezile aduse de studii și soliditatea recomandărilor a unei opțiuni particulare

Clase de recomandări	Definiție	Formularea sugerată de folosire
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefică, util, eficient	Este recomandat/Este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficiența unui tratament sau proceduri	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența sunt mai puțin stabilite de dovezi/opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura nu este util/eficient și în unele cazuri poate fi dăunător	Nu este recomandat

Nivel de evidență A	Date obținute din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii ample nerandomizate.
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

de management, au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite, prezentate în tabelele 1 și 2.

Experții din grupul de lucru au semnat declarații, pentru toate legăturile ce pot fi considerate surse de conflict de interese. Acestea au fost compilate într-un singur document și poate fi găsit pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) iar orice modificare a acestora ce apare simultan cu perioada în care se evaluează un aspect, trebuie menționată către ESC și EAS. Grupul de Lucru își are sursa de finanțare din ESC și EAS, fără nici o implicare a industriei medicale și farmaceutice.

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice supervizează și coordonează dezvoltarea noilor ghiduri de către Grupurile de Lucru, Grupurile de Experți sau a Grupurilor de Consens. Comitetul este de asemenea responsabil de procesul de aprobare a acestor ghiduri. Acestea sunt supuse unor evaluări ample de către Comitetul pentru Ghiduri Practice și de experți externi, și, în acest caz, de experți indicați de EAS. După revizuire adecvate ghidurile sunt aprobate de toți experții din grupul de lucru. Documentul astfel rezultat, este aprobat de CPG și de EAS pentru publicare în Jurnalul European de Inimă și Ateroscleroză (*European Heart and Atherosclerosis Journal*). Ghidurile au fost dezvoltate, având în atență considerare cunoștințele medicale și dovezile existente la acea dată.

Activitatea de dezvoltare a ghidurilor ESC și EAS nu doar integrează studiile cele mai recente, ci și creează metode educaționale și programe de implementare a recomandărilor. Pentru a le implementa, sunt create ghiduri condensate, de buzunar, slide-uri cu sinteze pentru non-specialiști, precum și versiuni electronice pentru aplicații digitale. Toate aceste versiuni sunt totuși abreviate, așadar, la nevoie, trebuie făcute referințe la versiunea completă, disponibilă gratuit pe site-ul ESC. Societățile naționale ale ESC sunt încurajate să susțină traducerea și implementarea ghidurilor, deoarece este demonstrat faptul că evoluția afecțiunilor poate fi influențată într-un mod favorabil prin aplicarea recomandărilor medicale.

Sondajele și monitorizarea sunt necesare pentru a verifica faptul că în clinici sunt respectate recomandările din ghiduri, completând astfel bucla dintre cer-

cetarea clinică, realizarea ghidurilor, diseminarea lor și implementarea lor în practică.

Personalul medical este încurajat să ia în considerare ghidurile ESC și EAS, în timpul luării deciziilor medicale, precum și în prevenirea, diagnosticarea și implementarea strategiilor medicale. Totuși, aceste ghiduri nu trebuie să înlocuiască responsabilitatea individuală a personalului medical, pentru a lua decizii corecte, având în vedere fiecare pacient individual, cu particularitățile acestuia și în concordanță cu dorințele pacientului sau ale reprezentantului legal. De asemenea, este de datoria personalului medical să verifice regulile și regulamentele cu privire la medicație și la dispozitive medicale, la momentul prescripției acestora.

I. CE ESTE PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE

I.1 Definiție și rațiuni fundamentale

Bolile cardiovasculare (BCV)ucid peste 4 milioane de oameni în Europa în fiecare an. Acestea afectează preponderent femeile [2.2 milioane (55%)], comparativ cu bărbații [1.8 milioane (45%)], deși mortalitatea

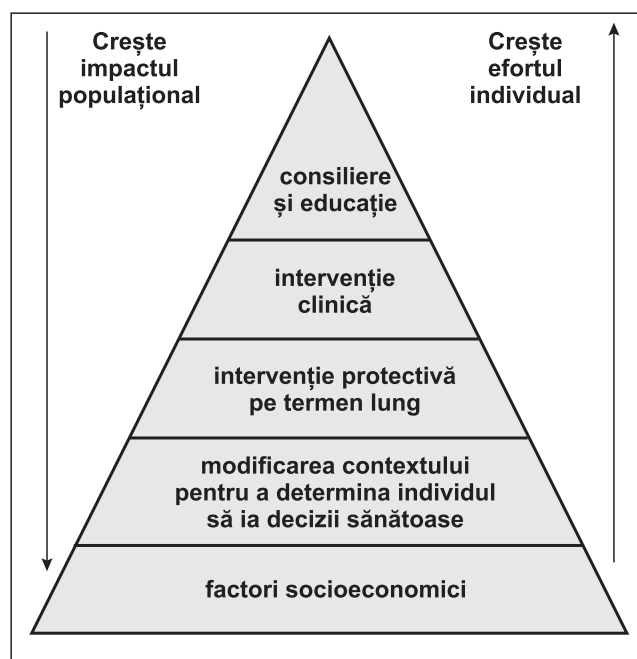


Figura 1. Piramida impactului asupra sănătății.

Tabel 3. Sugestii pentru implementarea unui stil de viață sănătos

Recomandări	Clasă de recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Măsurile care vizează implementarea unui stil de viață sănătos la nivel populațional sunt mai eficiente din punct de vedere al costului decât administrarea de medicamente	Ila	B	7

cardiovasculară înainte de 65 de ani este mai ridicată în rândul bărbaților (490 000 vs. 193 000).

Prevenția este definită ca un set de acțiuni coordonate, la nivel populațional sau țintită pe individ, ce vizează eradicarea, eliminarea sau minimalizarea impactului bolilor cardiovasculare, cât și a dizabilităților asociate. Bolile cardiovasculare rămân cauza principală de mortalitate și morbiditate, în ciuda progresului important în domeniul medical, observându-se faptul că tot mai mulți pacienți supraviețuiesc unui prim episod CV, dar, prezentând astfel un risc crescut de recurență. Adicional, se poate observa creșterea prevalenței unor anumiți factori de risc, precum diabetul și obezitatea. De aceea, importanța prevenției BCV rămâne de nedisputat și ar trebui realizată la diferite niveluri: (i) în populația generală prin promovarea unui stil de viață sănătos și (ii) la nivel individual, la cei cu risc cardiovascular moderat și ridicat sau la pacienți cu patologie cardiovasculară stabilită, prin contracararea comportamentelor nesănătoase (ex.: dietă nesănătoasă, sedentarismul, fumatul) și prin reducerea anumitor factori de risc cardiovasculari (hipertensiunea arterială, dislipidemia). Astfel, eliminarea comportamentelor nesănătoase face posibilă prevenția a cel puțin 80% din BCV și a cel puțin 40% din cancere.

1.2 Dezvoltarea ghidurilor de către Grupul de Lucru

Acest ghid reprezintă un consens bazat pe dovezi al tuturor *Societăților Europene*, incluzând *Societatea Europeană de Cardiologie* și *Societatea Europeană de Ateroscleroză*. Prin evaluarea datelor cunoscute, cât și identificarea lacunelor existente cu privire la prevenția dislipidemiilor Grupul de Lucru a formulat anumite recomandări pentru a ghida acțiunile de prevenire a BCV-urilor în practica clinică prin controlul nivelului plasmatic al lipidelor. Acest Grup de Lucru a folosit criterii calitative de dezvoltare a ghidurilor, care pot fi găsite pe site-ul <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/Writing-ESC-Guidelines>.

Recomandările sunt gradate în clase (Tabel 1) și în nivele de evidență (Tabel 2).

Acest document a fost realizat pentru cei din domeniul medical pentru a facilita comunicarea informată cu pacientul despre riscul său cardiovascular, cât și despre beneficiul adoptării unui stil de viață sănătos. Adicional, ghidul oferă instrumente pentru promovarea celor mai recente strategii de intervenție și integrarea acestora la nivel național sau regional și transmiterea la nivelul serviciilor de asistență de sănătate locale, în conformitate cu „Raportul privind Starea Globală a Bolilor

Netransmisibile, 2010” al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

O abordare pe viață este necesară în ceea ce privește riscul CV. Acest lucru implică faptul că este necesară implementarea unor comportamente sănătoase și reducerea anumitor factori de risc nu doar în cazul pacienților cu BCV stabilită sau a celor cu risc crescut de dezvoltare a BCV, ci și în cazul persoanelor sănătoase indiferent de vârstă.

1.3 Cost-eficiența prevenției

Caseta 1. Mesaje cheie

- Prevenția BCV, atât prin modificarea stilului de viață sau medicație, este eficientă din punct de vedere a costurilor în orice context, incluzând abordarea la nivel populațional și la nivelul indivizilor ce prezintă risc crescut
- Cost-eficiența depinde de mulți factori, precum riscurile CV, costul medicamentelor sau al altor intervenții, al procedurilor de rambursare și asimilarea strategiilor de prevenire

CV=cardiovascular; BCV=boli cardiovasculare.

În 2009, costurile generate de BCV în Europa au ajuns la suma de 106 miliarde de Euro, reprezentând aproximativ 9% din totalul costurilor generate de sănătate în Uniunea Europeană. În SUA, costurile directe ale BCV-urilor sunt prevăzute a se tripla între 2010 și 2030. Astfel, BCV-urile reprezintă o povară pentru societate, astfel necesitând o abordare eficientă a prevenției. Există o abordare unanimă în ceea ce privește combinarea strategiilor pentru îmbunătățirea sănătății CV în întreaga populație, începând din copilărie, cu acțiuni individuale la persoanele cu risc crescut de BCV, sau care sunt deja diagnosticate.

Cele mai multe studii ce evaluează cost-eficiența prevenției BCV, combină dovezile cercetării clinice cu abordările statistice, pe când trialurile randomizate sunt relativ rare. Rezultatele cost-eficienței depind de parametri cum ar fi vârsta populației, riscul total al BCV, precum și de costul intervențiilor. Astfel, rezultatele obținute într-o țară ar putea să nu fie valide în alta. Mai mult, schimbările cum ar fi introducerea medicației generice poate schimba cost-eficiența radical. În general, schimbările asupra stilului de viață pot fi mai eficiente din punct de vedere al costurilor, la nivelul populației, comparativ cu tratamentele medicale (tabelul 3).

Peste jumătate din reducerea mortalității CV în ultimele 3 decade este atribuită schimbărilor realizate la nivel populațional în ceea ce privește riscurile CV, în principal reducerea colesterolului, a fumatului și a nivelului tensiunii arteriale. Această tendință favorabilă este parțial compensată de creșteri ale altor factori de risc majori, cum ar fi obezitatea, diabetul de tip 2, cât

și îmbătrânirea populației, ceea ce produce o creșterea numărului de evenimente CV.

Cele mai multe intervenții la nivel populațional care și-au dovedit deja eficiența propun modificarea stilului de viață, precum: conștientizarea și cunoașterea modului în care un stil nesănătos poate conduce la apariția de BCV, ceea ce a dus la scăderea numărului de fumători, cât și scăderea nivelului plasmatic al colesterolului. În plus, o legislație ce promovează un stil de viață sănătos, precum reducerea aportului de sare sau restricții cu privire la fumat, sunt eficiente din punct de vedere a costului în prevenția BCV.

Scăderea nivelului plasmatic de colesterol folosind statine și o îmbunătățire a controlului tensiunii arteriale este de asemenea cost-eficient. Din punct de vedere economic este important și complianța terapeutică a pacientului, de aceea este cost-eficient să susținem îmbunătățirea aderenței la tratament. Chiar a fost sugerat faptul că prescripția la toți pacienții peste 55 de ani a unei singure capsule care este o combinație de medicație CV (polipilulă) ar putea duce la scăderea cu până la 80% a evenimentelor CV, ceea ce ar fi bineînțeles rentabil financiar, deoarece aceasta ar duce la o creștere a complianței terapeutice, însă care combinație de medicație și care populație este ținta, încă rămâne să fie stabilit.

Caseta 2. Limite în evidență

- Cele mai multe studii cost-eficiență se bazează pe simulare. Mai multe informații sunt necesare, în special de la trialurile randomizate.
- Eficiența unei policapsule în prevenția primară necesită o investigație mai profundă

Dovezi considerabile au cuantificat eforturile relative și costurile în raport cu impactul asupra sănătății. Aceste eforturi sunt descrise succint în piramida de impact asupra sănătății (figura 1), unde intervențiile cu cel mai mare impact asupra populației reprezintă baza piramidei, iar intervențiile ce necesită un efort individual considerabil se află la vârf.

Cost-eficiența prevenției BCV-urilor a fost calculată în diferite contexte. Conform OMS, schimbările de mediu și de politică (factorii socioeconomi) ar putea reduce numărul BCV în toate țările, pentru sub 1 dolar, anual, de persoană, pe când intervențiile, la nivel de individ, sunt mult mai scumpe. Un raport al NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) estimează faptul că în Marea Britanie, un program național pentru reducerea riscului de BCV cu doar 1%, ar preveni 25000 de cazuri de BCV și ar genera economii de 40 de milioane de euro pe an. Boala Coronariană (*Coro-*

nary artery disease) are o rata de deces care ar putea fi înjumătățită doar prin reducerea factorilor de risc moderat și este sugerat că 8 priorități alimentare ar putea înjumătăți decesele cauzate de BCV.

Există un consens cu privire la faptul că toate nivelele piramidei ar trebui abordate, dar accentul ar trebui pus pe cel de-al 2-lea nivel. Prin accentuarea nivelurilor inferioare ale piramidei, se va adresa automat și divizarea socio-economică în sănătatea CV, care nu a fost diminuată, în ciuda progreselor majore înregistrate în ceea ce privește tratamentul BCV, din ultimele decade.

2. RISCUL CARDIOVASCULAR TOTAL

2.1 Estimarea riscului cardiovascular total

Riscul CV este definit ca probabilitatea ca o persoană să aibă un eveniment CV letal, sau non-letal, pe o perioadă definită de timp.

2.1.1 Necesitatea evaluării riscului CV total

Toate ghidurile curente de prevenție a BCV recomandă măsurarea riscului CV sau de boala coronariană arterială, deoarece BCV aterosclerotică este frecvent produsul unui număr de factori de risc, iar prevenția BCV la o anumită persoană, ar trebui adaptată la riscul total CV: cu cât mai mare este riscul, cu atât mai intensă trebuie să fie acțiunea.

Multe sisteme de evaluare a riscului sunt accesibile și au fost revizuite cu atenție, incluzând diferite multe modele Framingham, Estimarea Riscului Coronarian Sistemic (*Systemic Coronary Risk Estimation - SCORE*), ASSIGH (*Modelul de Estimare a Riscului CV de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), Q-Risk, studiul prospectiv cardiovascular Munster [*Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM)*], Reynolds, CUORE, Pooled Cohort Equations și Sloborisk. Cele mai multe ghiduri folosesc unul din aceste sisteme de estimare a riscului.

Un avantaj al sistemului SCORE este că poate fi recalibrat pentru a fi folosit în mai multe populații, prin ajustarea schimbărilor seculare în mortalitatea BCV și prevalența factorilor de risc. Versiuni calibrate specifice pentru anumite țări există pentru Belgia, Cipru, Republica Cehă, Germania, Grecia, Polonia, Slovacia, Spania, Elveția și Suedia, și versiuni electronice specifice pentru Bosnia și Herțegovina, Croația, Estonia, Franța, România, Federația Rusă și Turcia, care pot fi găsite pe site-ul <http://www.heartscore.org>.

Alte sisteme de estimare a riscului pot fi de asemenea recalibrate, dar procesul este mai ușor pentru rata mortalității, decât pentru totalul episoadelor. Ghidurile Europene pentru prevenirea BCV în practica medicală,

Riscul la 10 ani pentru BCV letală în regiunile cu risc crescut din Europa

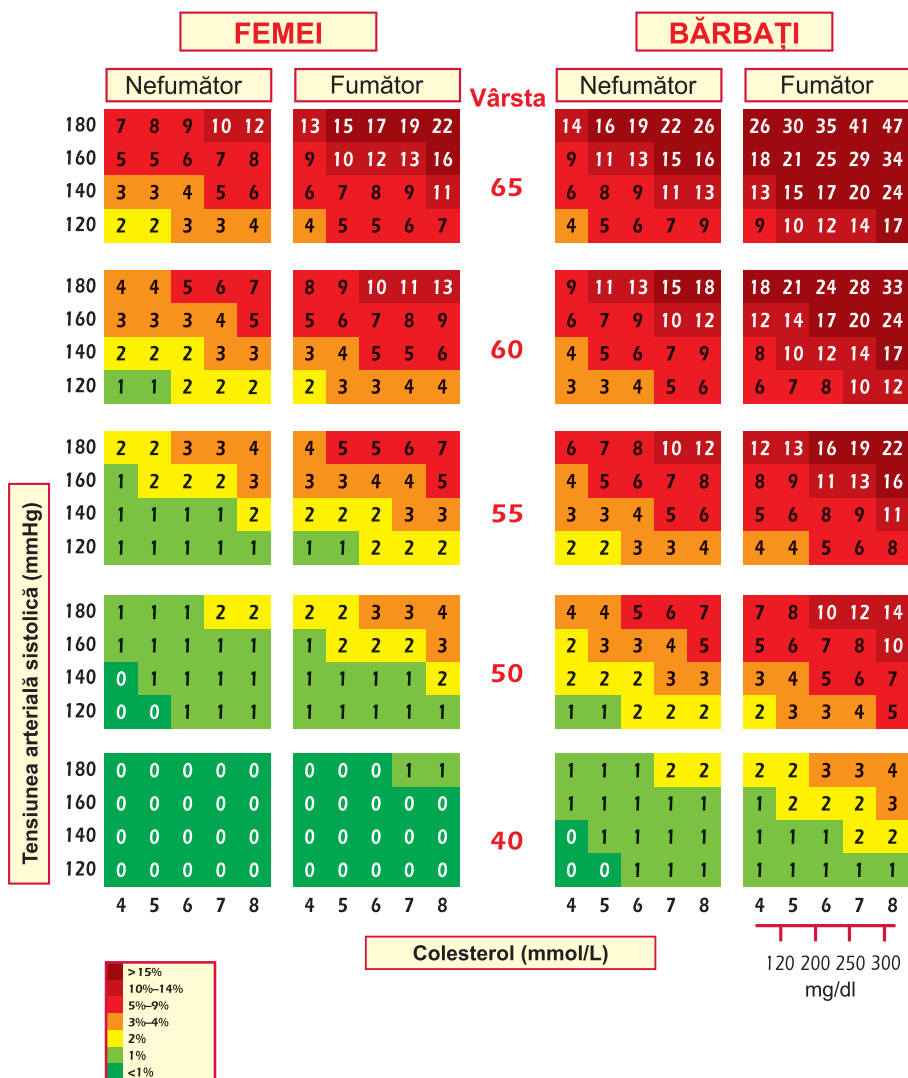


Figura 2. Diagrama SCORE: Riscul la 10 ani pentru BCV letală în populația cu risc cardio-vascular înalt calculat pe următoarele criterii: vârstă, sex, fumat, tensiunea arterială sistolică, colesterol total. Pentru a converti riscul de BCV letală la riscul total cardio-vascular (letal și non-letal) se multiplică cu 3 la bărbați și cu 4 la femei, cu o valoare ușor mai mică la persoanele vârstnice.
Notă: diagrama SCORE este folosită la persoane fără BCV cu semnificație clinică, diabet zaharat, boli renale cronice, hipercolesterolemie familială sau niveluri foarte ridicate ale factorilor de risc individuali, deoarece astfel de oameni sunt deja la risc ridicat și au nevoie de consiliere intensivă a factorilor de risc.

versiunea din anul 2012, recomandă folosirea sistemului SCORE, deoarece este bazat grupuri de cohortă Europene, mari și reprezentative.

Grafice de risc precum SCORE doresc să faciliteze estimarea riscului la persoane aparent sănătoase, care nu au BCV documentate. Pacienții care au avut deja un eveniment clinic, precum Sindrom Coronarian Acut (*Acute Coronary Syndrom*, ACS) sau un accident vascular cerebral, au un risc ridicat de apariție al unui nou eveniment, și automat întrunesc criteriile de evaluare și de management al factorilor de risc (tabelul 6).

Principii simple de evaluare a riscurilor, care au fost dezvoltate în aceste ghiduri, pot fi definite astfel:

(I) Persoane cu:

- BCV documentată
 - Diabet zaharat tip I sau 2
 - Niveluri ridicate ale factorilor de risc personali
 - Boală cronică de rinichi (BCR) (secțiunea 9.9)
- sunt automat la un nivel înalt sau foarte înalt al riscului cardio-vascular total. Pentru aceștia nu este nevoie de modele de estimare a riscului, ci de managementul activ al tuturor factorilor de risc.

Riscul la 10 ani pentru BCV letală în regiunile cu risc scăzut din Europa

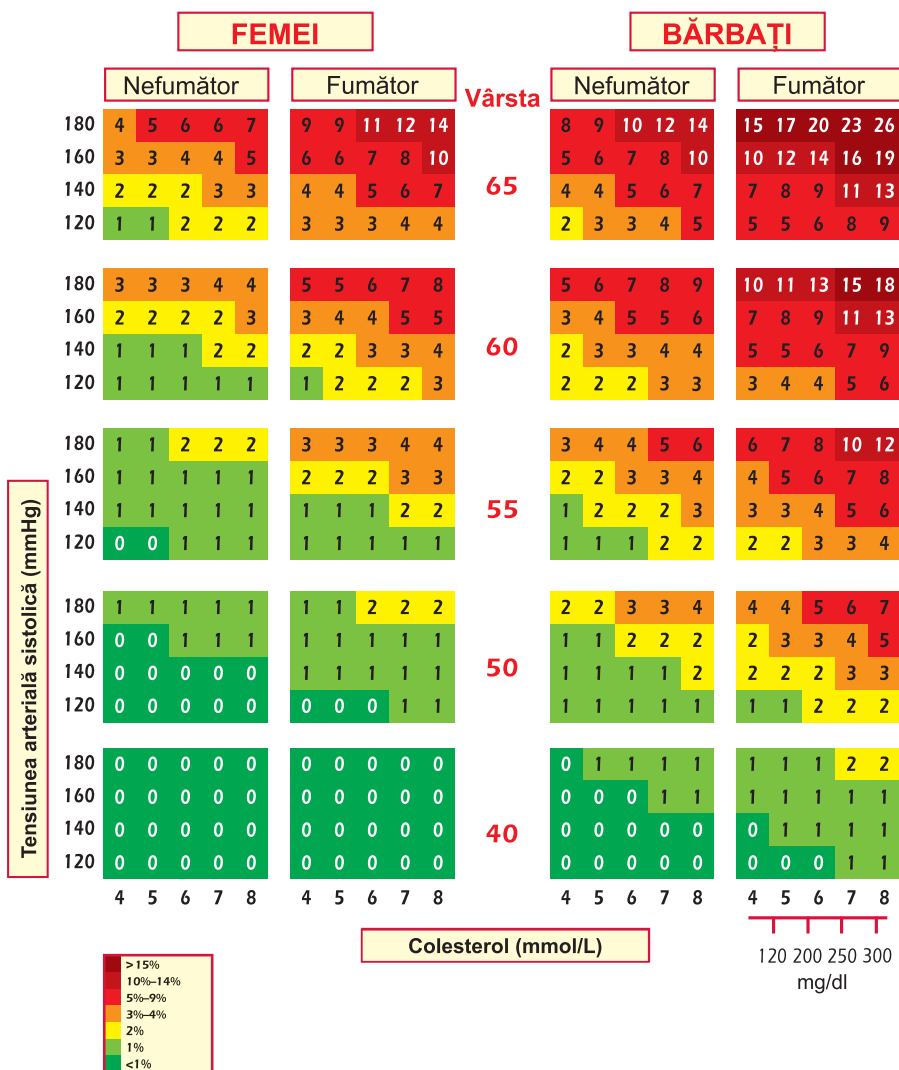


Figura 3. Diagrama SCORE: Riscul la 10 ani pentru BCV letală în populația cu risc cardio-vascular scăzut calculat pe următoarele criterii: vârstă, sex, fumat, tensiunea arterială sistolică, coolesterol total. Pentru a converti riscul de BCV letală la riscul total cardio-vascular (letal și non-letal) se multiplică cu 3 la bărbați și cu 4 la femei, și cu o valoare ușor mai mică la persoanele vârstnice. Notă: diagrama SCORE este folosită la persoane fără BCV cu semnificație clinică, diabet zaharat, boli renale cronice, hipercolesterolemie familială sau niveluri foarte ridicate ale factorilor de risc individuali, deoarece astfel de oameni sunt deja la risc ridicat și au nevoie de consiliere intensivă a factorilor de risc.

(2) Pentru toate celelalte persoane, folosirea sistemului de evaluare a riscului precum SCORE este recomandat pentru estimarea riscului cardio-vascular total în condițiile în care se poate observa faptul că fiecare persoana tinde să aibă mai mulți factori de risc care în asocieră pot rezulta în mod neobișnuit la niveluri ridicate ale acestui risc.

Sistemul SCORE estimează riscul cumulativ la 10 ani de dezvoltare a unui eveniment aterosclerotic, fie că este vorba de un infarct miocardic acut, de un accident vascular cerebral sau de alte ocluzii arteriale, incluzând

moartea subită. Au fost realizate diagrame pentru regiunile din Europa cu risc scăzut și pentru cele cu risc crescut. Toate codurile care sunt legate de decese de origine vasculară cauzate de ateroscleroză, ce se regăsesc în Clasificarea Internațională a Bolilor (ICD), au fost folosite.

Motivul pentru menținerea unui sistem care estimează mortalitatea în opoziție cu totalitatea evenimentelor letale și non-letale, este faptul că evenimentele non-letale sunt dependente de definirea, dezvoltarea testelor diagnostice și metodelor de evaluare, care

pot deci varia, rezultând multiplicatori foarte variabili pentru a converti evenimentele fatale în evenimente totale. Adicional, diagramele bazate pe evenimente totale, în contrast cu cele bazate pe mortalitate, nu pot fi recalibrate ușor pentru a fi folosite pe diferite populații.

Natural, riscul total fatal și non-fatal de evenimente cardio-varsculare este mai mare, de aceea clinicienii cer frecvent ca acesta să fie cuantificat. Datele SCORE indică faptul că riscul total este cu aproximativ 3 ori mai mare la bărbați decât riscul fatal, la femei este de 4 ori mai mare, iar la bătrâni cu o valoare ușor mai mică. Astfel un risc fatal de 5% se traduce printr-un risc total de 15% la bărbați.

Clinicienii solicită adesea anumite praguri pentru a declanșa anumite intervenții. Însă acest lucru este problematic, întrucât riscul este un proces continuu și nu există nici un prag la care, de exemplu, un medicament să fie indicat în mod automat. Acest fapt este adevărat pentru toți factorii de risc, precum nivelul plasmatic al colesterolului sau tensiunea arterială sistolică, prin urmare, obiectivele propuse în acest document reflectă acest concept.

O problemă particulară se referă la persoanele tinere cu un nivel ridicat de factori de risc; un risc absolut scăzut poate ascunde un risc relativ crescut, ceea ce necesită modificarea stilului de viață. O estimare a propriului risc relativ și ilustrarea faptului că acesta se poate îmbunătăți prin modificarea stilului de viață ar putea motiva indivizii tineri (figura 4).

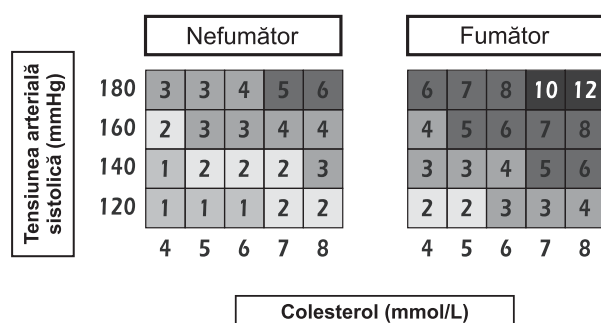


Figura 4. Riscul cardio-vascular relativ de mortalitate la 10 ani. Notă: riscul evaluat este cel RELATIV și nu absolut. Riscul este relativ cu 1 la stânga jos. Prin urmare o persoană ce se regăsește în dreapta sus are un risc de 12 ori mai mare față de cel din stânga jos.

O altă abordare a problemei legate de persoanele tinere este folosirea riscului corelat cu vârsta.

Vârsta de risc a unei persoane cu câțiva factori de risc CV este aceeași cu vârsta unei persoane, cu același vârstă de risc, dar cu un nivel optim de factori de risc. Astfel, o persoană de 40 ani cu risc crescut poate avea

o vârstă de risc ≥ 60 de ani. Riscul corelat cu vârsta este, prin urmare, un mod intuitiv și ușor de înțeles ce ilustrează probabilitatea ca o persoană tânără cu un risc absolut CV scăzut, dar cu risc relativ CV crescut de a dezvolta o BCV dacă nu vor fi adoptate anumite măsuri preventive. Riscul corelat cu vârsta poate fi estimat vizual folosind diagrama SCORE (figura 5). În această diagramă, riscul corelat cu vârsta este comparat cu al unei persoane cu un nivel ideal de risc, ceea ce înseamnă că este nefumător, nivelul plasmatic al colesterolului total este 4 mmol/L (155 mg/dL) și tensiunea arterială sistolică este de 120 mmHg. Acest risc este calculat în acest moment automat ca parte a celei mai recente revizuirii a HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

Riscul corelat cu vârsta a fost dovedit a fi independent de punctul CV final, ceea ce rezolvă dilema dacă să se utilizeze un sistem de estimare a riscului bazat pe mortalitate în BCV sau unul mai atractiv, dar mai puțin fiabil în ceea ce privește punctul final, cel al evenimentelor totale din BCV. Acest risc poate fi folosit la nivelul oricărei populații indiferent de valoarea inițială a riscului sau de modificările seculare ale mortalității, astfel nu sunt necesare recalibrări. Ce este important de subliniat este faptul că în prezent riscul corelat cu vârsta este folosit pentru a comunica riscul CV, în special cu persoanele tinere, și nu se recomandă folosirea lui în deciziile terapeutice.

Tot în rândul populației tinere se poate folosi și riscul pe viață pentru a putea ilustra impactul factorilor de risc, prin urmare cu cât aceștia sunt mai mulți, cu atât mai mare este riscul. Această abordare produce cifre mai mari la persoanele tinere pentru că aceștia sunt expuși mai mult timp la factorii de risc. Prin urmare, este mai util o modalitate de ilustrare a riscului decât un ghid de tratament, deoarece studiile terapeutice se bazează pe o perioadă de urmărire fixă și nu pe întreaga viață, ceea ce ar conduce cel mai probabil la utilizarea excesivă a medicamentelor în rândurilor tinerilor.

O altă problemă este legată de persoanele în vârstă, deoarece în anumite categorii de vârstă, cea mai mare proporție, în special sexul masculin, vor avea un risc de deces CV depășind pragul de 5-10%, bazat doar pe ani și sex, chiar și în lipsa altor factori de risc. Acest fapt ar putea conduce la folosirea în exces a medicamentelor la vârstnici, de aceea clinicianul trebuie să cântărească atent orice decizie. Lucrările recente au arătat faptul că β -coeficienții nu sunt constanți odată cu îmbătrânirea și că diagramele SCORE supraestimează la subiecții ≥ 65 ani. În timp ce astfel de pacienți pot beneficia prin renunțarea la fumat și prin controlul tensiunii arteriale.

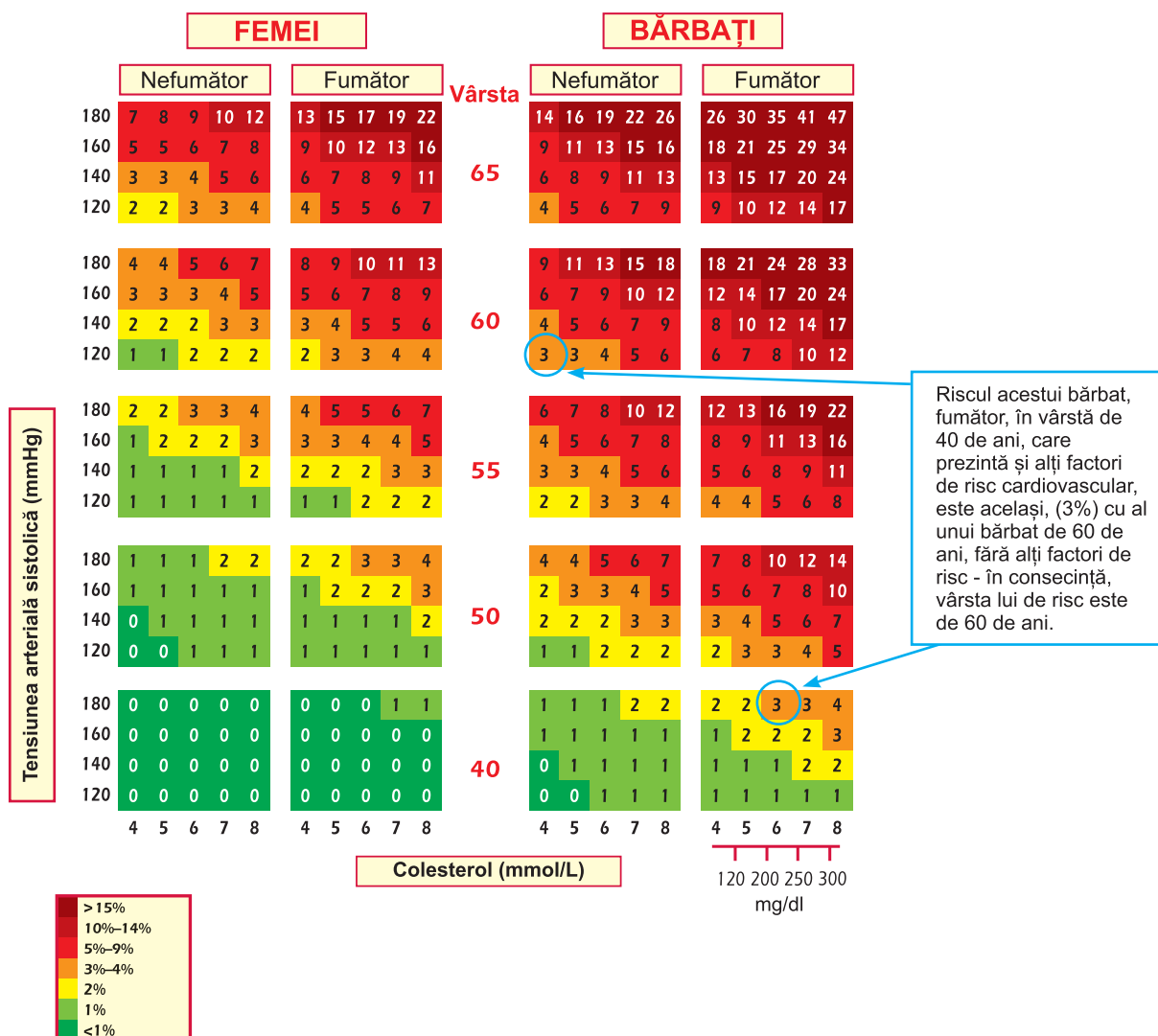
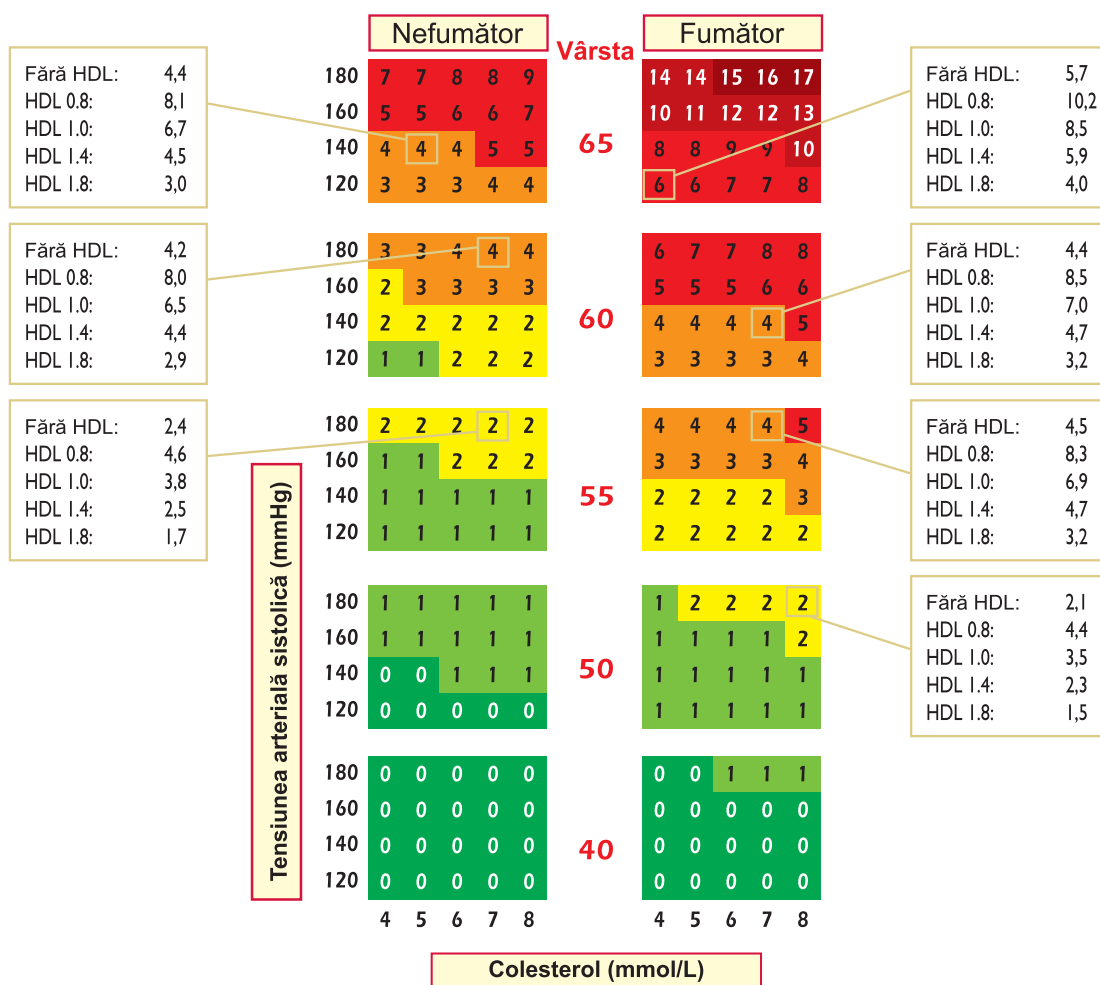


Figura 5. Ilustrarea riscului corelat cu vârsta.

De aceea judecata clinică este necesară pentru a evita efectele secundare ale supramedicației.

Diagramele SCORE sunt disponibile atât pentru CT (colesterol total), cât și pentru HDL-C, cu toate că, lucrările ulterioare privind baza de date SCORE au arătat că HDL-C poate contribui mai mult la estimarea riscului dacă este introdus ca o variabilă separată, spre deosebire de raport. Spre exemplu, HDL-C modifică riscul la toate nivelele de risc estimate prin diagramele de colesterol SCORE, și mai mult decât atât, acest efect este observat la ambele sexe și la toate grupele de vârstă. Acest lucru este deosebit de important la nivelurile de risc sub pragul de 5% pentru o importantă modificare a a riscului; cei mai mulți dintre acești subiecți cu niveluri scăzute de HDL-C se vor

califica pentru o consiliere intensivă. Aceste diagrame sunt disponibile pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Impactul adițional al HDL-C în estimarea riscului este ilustrat în Figurile 6 și 7, unde acesta este folosit pe categorii. Versiunea electronică a SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), a fost modificată pentru a lua HDL-C în considerare într-un mod continuu, ceea ce este considerat chiar și mai eficient; recomandarea fiind de folosire a acestui parametru pentru a crește acuratețea evaluării riscului. Per total, HDL-C are un efect modest, dar util în rafinarea estimării riscului, cu toate că acest lucru poate să nu fie universal, întrucât efectele sale nu pot fi observate la nivelul anumitei populații cu risc scăzut, în particular la cei cu un nivel de HDL-C relativ ridicat.



2.1.2 Cum se folosesc diagramele de risc

Atunci când vine vorba de țările europene și țările cu societăți de cardiologie care fac parte din ESC, diagramele cu risc scăzut trebuie luate în considerare în țări precum Austria, Belgia, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Islanda, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburg, Malta, Olanda, Norvegia, Portugalia, San Marino, Slovenia, Spania, Suedia, Elveția și Regatul Unit. În timp ce orice valoare limită este arbitrară și deschisă pentru dezbateri, în aceste ghiduri valorile limită pentru a numi o țară cu risc scăzut sunt bazate pe ratele de mortalitate legate de BCV ajustate în funcție de vârstă 2012 (<225/100 000 la bărbați și <175/100 000 la femei) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

Diagramele de risc crescut ar trebuie folosite în toate celelalte țări, deși este important de subliniat faptul că unele dintre aceste țări poate prezenta risc foarte crescut și aceste diagrame ar putea să subesti-

meze riscul. Aceste țări prezintă o rată de mortalitate prin BCV de două ori mai mare decât valorile limită ale țărilor cu risc scăzut conform statisticilor din 2012 a OMS. (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): $\geq 450/100\ 000$ pentru bărbați și $\geq 350/100\ 000$ pentru femei (Albania, Algeria, Armenia, Azerbaidjan, Belarus, Bulgaria, Egipt, Georgia, Kazahstan, Kârgâzstan, Letonia, Macedonia, Republica Moldova, Rusia, Republica Arabă Siriana, Tadjikistan, Turkmenistan, Ucraina și Uzbekistan). Restul țărilor cu risc ridicat sunt Bosnia și Herțegovina, Croația, Estonia, Ungaria, Lituania, Muntenegru, Maroc, Polonia, România, Serbia, Slovacia, Tunisia și Turcia. De notat este faptul că câteva țări au realizat propriile recalibrări la nivel național pentru a permite o distribuție a tendințelor în timp a mortalității și a factorilor de risc, ceea ce face ca aceste diagrame să reprezinte superior nivelele curente de risc.

Caseta 3. Cum trebuie utilizate diagramele de estimare a riscului

Pentru a estima riscul pe 10 ani de deces prin BCV al unei persoane căutați în tabel sexul, statusul de fumător și vârsta. Găsiți în tabel celula cea mai apropiată de tensiunea arterială și CT al persoanei. Riscul trebuie ajustat superior pentru persoanele care se apropie de următoarea categorie de vârstă

Riscul este inițial evaluat pe baza nivelului CT și a tensiunii arteriale sistolice înaintea începerii unui tratament, dacă este cunoscut. Cu cât tratamentul este de mai lungă durată și cu cât este mai eficient cu atât mai mult este redus riscul, dar în general nu va fi mai redus cu mai mult de o treime. De exemplu, pentru o persoană sub terapie anti-hipertensivă, a cărei valori tensionale pre-tratament nu sunt cunoscute, a cărei risc CV total în acest moment este de 6%, se consideră că riscul pre-tratament a fost de 9%

Persoanele cu risc scăzut trebuie sfătuite să-și mențină statusul de risc scăzut. Deși nu există un prag universal valabil, intensitatea indicațiilor trebuie să crească odată cu riscul

Diagramele pot fi utilizate pentru a indica efectele reducerii factorilor de risc, ținându-se cont că reducerea riscului nu se produce imediat și că studiile randomizate controlate estimează mai bine beneficiile. Cei care renunță la fumat în general își înjumătățesc riscul.

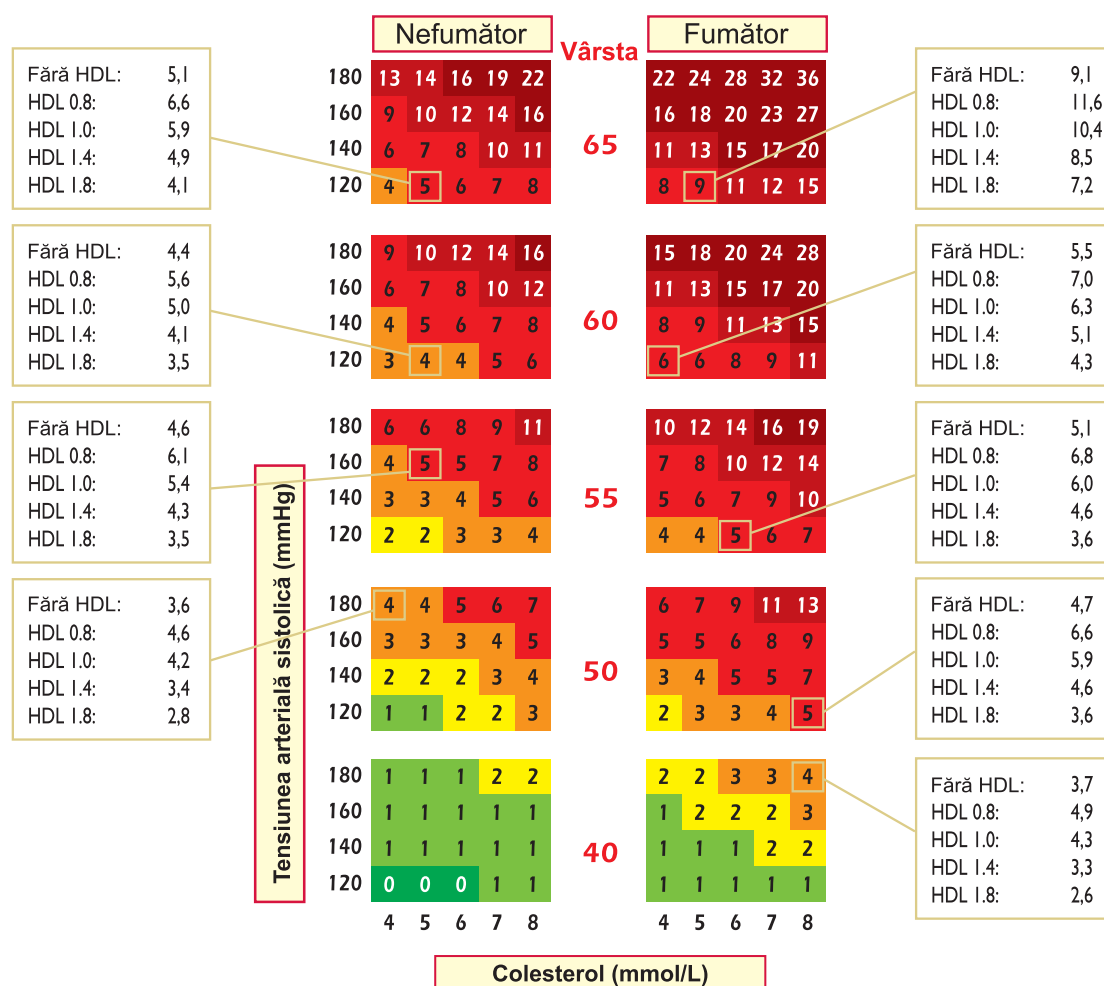
Caseta 4. Calificări

Diagrama ar trebui să fie folosită ținând cont de judecata și experiența clinicianului, cât și riscul pacientului de a dezvolta BCV evaluat prin pre-teste

Riscul poate fi supraestimat în țări cu mortalitate datorată BCV în scădere și subestimat dacă mortalitatea este în creștere. Acest element poate fi corectat prin recalibrări (www.heartscore.org).

La orice vârstă estimarea de risc este mai mică pentru femeile decât pentru bărbați. Acest lucru poate fi înșelător, având în vedere că în cele din urmă cel puțin la fel de multe femei ca și bărbați mor din cauza BCV. Privirea atentă a diagramelor indică faptul că riscul este mai degrabă deplasat la femei, o femeie de 60 de ani asemănându-se cu un bărbat de 50 de ani în ceea ce privește riscul.

Riscul relativ poate fi crescut în mod surprinzător la persoanele tinere, chiar dacă riscul absolut este scăzut, de aceea diagramele cu risc relativ (Figura 4) și cele a riscului colerat cu vârsta (Figura 5) pot fi folosite pentru identificare și consiliere acestor persoane.



Caseta 5. Factori care modifică riscul SCORE
Persoanele defavorizate social – originea a multor cauze de BCV
Obezitatea și obezitatea centrală măsurată prin IMC și respectiv prin circumferința taliei
Sedentarism
Stres psihosocial ceea ce include și extenuare vitală
Boli autoimune și alte boli inflamatorii
Boli psihiatrice
Tratament pentru infecția HIV
Fibrilația atrială
Hipertrofia ventriculă stângă
Boală cronică de rinichi
Sindromul de apnee de somn
Antecedente heredo-colaterale de BCV precoce (sex masculin <55 de ani; sex feminin <60 de ani)

Privare socială și stresul psihosocial determină un risc crescut, în timp ce pentru cei cu risc intermediar, alți factori ce includ factori metabolici, precum valori crescute ale apolipoproteinei B (apoB), ale lipoproteinelor (Lp), trigliceridelor (TG) sau proteinei C reactivă (CRP) sau prezența albuminuriei, poate duce la îmbunătățirea clasificării riscului. Mulți alți biomarkeri sunt de asemenea asociați cu un risc CV ridicat, deși un număr mic dintre aceștia au fost asociați cu reclassificări apreciable. Riscul total CV poate fi mai ridicat decât cel indicat în diagramele SCORE la persoanele asimptomatice cu valori anormale ale markerilor pentru afectare vasculară aterosclerotică subclinică detectată prin scorul de calciu coronarian (CAC), indicele gleznă-braț (IGB), viteza undei de puls și ecografie ca-

rotidiană. În studiile ce compar acești markeri, CAC are cea mai bună capacitate de reclasificare.

Subiecții ce necesită aceste reclasificări sunt cei ce aparțin grupului cu risc intermediar CV. Prin urmare, folosirea metodelor de detectare a acestor markeri trebuie să fie luată în considerare la acest grup (clasa IIa, nivel de evidență B). Valorile limită ce trebuie luate în considerare pentru modificare riscului total CV sunt: scorul CAC >400 unități Agatston, IGB <0,9 sau >1,40, viteza undei de puls de 10m/s și prezența de plăci la nivelul carotidei evidențiate ecografic. Unii factori precum un nivel crescut de HDL-C sau apoA1 și antecedente heredocolaterale de longevitate pot reduce riscul.

Caseta 6. Mesaje cheie
Estimarea riscului total folosind factori de risc multipli (cum este SCORE) este recomandată pentru adulții asimptomatici fără evidență de BCV.
Screeningul factorilor de risc, incluzând un profil lipidic, ar trebui să fie considerat la bărbații peste 40 ani și la femeile peste 50 ani sau postmenopauză.
Un sistem de evaluare a riscului precum SCORE poate ajuta la luarea unor decizii în legătură cu managementul pacientului și poate ajuta la evitarea atât supra cât și a submedicației.
Unii indivizi sunt declarați cu risc CV crescut sau foarte crescut fără a fi necesar calcularea scorului și necesită o atenție imediată a tuturor factorilor de risc.
Acest element este adevărat în cazul pacienților cu BCV documentată, cu diabet sau BCR.
Toate sistemele de estimare a riscului sunt relativ brute și necesită atenție în tragerea concluziilor.
Factorii adiționali ce afectează riscul pot fi adaptați în sistemul de estimare electronic precum HeartScore (www.heartscore.org).
Abordarea cu ajutorul riscului CV total permite flexibilitate - dacă perfecțiunea nu poate fi atinsă cu un anumit factor de risc, riscul poate fi totuși redus prin reducerea celorlalți factori

2.2 Nivelurile de risc

Estimarea riscului CV total este parte a unui proces continuu. Valorile limită utilizate pentru a defini riscul crescut sunt în parte arbitrare și se bazează pe nivelurile de risc la care beneficiul este evident în studiile clinice. În practica clinică trebuie luate în considerare problemele practice legate de asistența medicală și sistemele de asigurare locale. Nu trebuie identificați și

tratați doar cei cu risc crescut; cei cu risc moderat trebuie de asemenea să primească un sfat avizat privind modificarea stilului de viață, iar în unele cazuri va fi nevoie de terapie medicamentoasă pentru controlul lipidelor plasmatiche. La acești subiecți trebuie să facem tot ceea ce putem pentru a:

- Preveni creșterea suplimentară a riscului CV total;

Tabel 4. Categoriile de risc	
Risc foarte înalt	Subiecții cu oricare dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • BCV documentată prin testare invazivă sau non-invazivă (angiografie coronariană, ecografie carotidiană), precum infarct miocardic acut (IMA), SCA, revascularizare coronariană (intervenție coronariană percutană (PCI), bypass coronarian și alte proceduri de revascularizare arterială, accident vascular cerebral ischemic, BAP. • Pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cu afectare de organe țintă, precum proteinuria sau cu factori de risc majori precum fumatul, dislipidemia sau hipertensiunea arterială. • Pacienții cu BCR severă (RFG) <30 mL/min/1,73 m²) • Un risc SCORE calculat pe 10 ani ≥10% pentru BCV fatale
Risc înalt	Subiecții cu: <ul style="list-style-type: none"> • Persoane cu un factor de risc mult crescut, în special colesterolul >8 mmol/l (>310 mg/dl) (ex. dislipidemia familială) sau TA ≥180/110 mmHg. • Celalte persoane cu DZ ce nu se încadrează la categoria de risc forte crescut (pacienti tineri cu DZ tip 1 pot fi încadrați la risc moderat sau scăzut) • BRC moderată (RFG 30-59 ml/min/1,73 m²) • Un risc SCORE calculat pe 10 ani ≥5% și <10% pentru BCV fatale
Risc moderat	• Un risc SCORE calculat pe 10 ani ≥1% și <5% pentru BCV fatale
Risc scăzut	• Un risc SCORE calculat pe 10 ani <1% pentru BCV fatale
SCA=sindrom coronarian acut; IMA=infarct miocardic acut; TA=tensiunea arterială; BCR=boală cronică de rinichi; DZ=diabet zaharat; RFG=rata de filtrare glomerulară; BAP=boală arterială periferică; SCORE=estimarea riscului coronarian; AIT=atac ischemic tranzitoriu.	

- Crește conștientizarea pericolului riscului CV;
- Îmbunătăți comunicarea riscului;
- Promova eforturile de prevenție primară.

Persoanele cu risc scăzut trebuie ajutate să-și mențină acest statut. Astfel, intensitatea măsurilor de prevenție trebuie individualizate la riscul CV total al pacientului. Cel mai important parametru al riscului CV total este vârsta, care poate fi considerat drept „timp de expunere” la factorii de risc. Acest lucru ridică o problemă pentru majoritatea persoanelor în vârstă din țările cu risc crescut care fumează, care ar fi candidați pentru o terapie cu medicamente ce scad nivelul lipidelor, chiar dacă aceștia prezintă un nivel normal al tensiunii arteriale. De aceea, clinicianul este insistent sfătuit să folosească judecata medicală în deciziile terapeutice a persoanelor în vârstă însoțite de un ferm angajament de modificare a stilului de viață precum renunțarea la fumat într-o primă instanță.

Având în vedere aceste considerente se pot propune următoarele niveluri de risc CV total (Tabel 4).

2.2.1 Strategii bazate pe evaluarea riscului

Tabelul 5 prezintă sugestii pentru strategiile intervenționale în funcție de riscul CV total și nivelul LDL-C. Această abordare gradată este bazată pe evidențe provenite din multiple metaanalize și trialuri randomizate, care arată o scădere semnificativă și graduală a riscurilor CV ca răspuns la reducerea nivelurilor plasmatiche de CT și LDL-C. Aceste trialuri sunt consecvente în a sublinia faptul că cu cât nivelul inițial de LDL-C este mai mare cu atât este mai mare reducerea absolută a riscului, pe când reducerea riscului relativ rămâne constantă la orice nivel de referință a LDL-

C. Sfaturi cu privire la tratamentul medical individual sunt evidențiate la Secțiunea 6.

3. EVALUAREA NIVELULUI LIPIDELOR ȘI A PARAMETRIILOR APOLIPOPROTEICI

Screening-ul dislipidemieii este întotdeauna indicat la subiecții cu manifestări clinice de BCV, în cazuri clinice cu risc ridicat de BCV și oricând screening-ul de factori de risc este considerat., întrucât în unele condiții clinice, dislipidemia poate contribui la un risc ridicat de dezvoltare a BCV. Bolile inflamatorii autoimune cronice (poliartrita reumatoidă, lupus sistemic eritematos, psoriazisul), BCR, pacientul sub terapie antivirală, la care se adaugă femeile cu diabet sau tensiune arterială ridicată pe timpul sarcinii și bărbații cu tulburări erectile se asociază cu un risc CV ridicat și dislipidemii. De aceea, necesită o monitorizare atentă. Manifestările dislipidemiilor genetice, cum sunt xantoame, xantelasme, sau arc cornean prematur sub 45 de ani, sunt de urmărit, deoarece acestea pot semnaliza prezența unei tulburări severe ale lipoproteinelor, în special dislipidemie familială, care este cea mai frecventă tulburare monogenică asociată cu BCV prematură. Screening-ul dislipidemiilor este de asemenea indicat la pacienții cu boală arterială periferică sau în cazul pacienților cu plăci carotidiene sau cu creșterea grosimii intimei carotidei.

Screening-ul pentru dislipidemii trebuie luat în considerare la toți bărbații adulți peste 40 de ani, iar la femei peste 50 sau post-menopauză, în particular în prezența altor factori de risc (secțiunea 2.2). Este de indicat de asemenea, screening-ul descendenților paci-

Tabel 5. Strategii intervenționale în funcție de riscul CV total și nivelul LDL-C					
Riscul CV total (SCORE) %	Nivelul LDL-C				
	<70 mg/dl <1.8 mmol/l	70 până la <100 mg/dl 1.8 până la <2.6 mmol/l	100 până la <155 mg/dl 2.6 până la <4.0 mmol/l	155 până la <190 mg/dl 4.0 până la <4.9 mmol/l	≥190 mg/dl ≥4.9 mmol/l
<1	Fără intervenție pe lipide	Fără intervenție pe lipide	Fără intervenție pe lipide	Fără intervenție pe lipide	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate
Clasă ^a / Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A
≥1 până la <5	Fără intervenție pe lipide	Fără intervenție pe lipide	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate
Clasă ^a / Nivel ^b	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A	I/A
≥5 până la <10 sau risc crescut	Fără intervenție pe lipide	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă
Clasă ^a / Nivel ^b	Ia/A	Ia/A	Ia/A	I/A	I/A
≥10 sau risc foarte crescut	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă	Modificare stilului de viață însoțită de terapie medicamentoasă
Clasă ^a / Nivel ^b	Ia/A	Ia/A	I/A	I/A	I/A

CV=cardiovascular; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; SCORE=estimarea riscului coronarian; a = clasa de recomandări; b = nivelul de evidență; c = la pacienții cu IM terapia cu statine trebuie să fie luată în considerare indiferent de nivelul CT

Tabel 6. Recomandări pentru estimarea riscului		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
Estimarea riscului CV total folosind sisteme precum SCORE este recomandat pentru adulții peste 40 de ani fără evidențe de BCV, DZ, BRC sau dislipidemie familială	I	C
Indivizii cu risc crescut și foarte crescut pot fi detectați prin BCV documentată, DZ, BRC severă sau moderată, niveluri ridicate de factori de risc individuali, dislipidemie familială și prezintă o prioritate înaltă pentru o consiliere intensivă cu privire la toți factorii de risc	I	C

BCV=; SCORE=estimarea riscului coronarian; a = clasa de recomandări; b = nivelul de evidență.

enților cu dislipidemii severe, și a membrilor familiilor cu dezechilibre semnificative ale lipoproteinei (secțiunea 10).

Evaluarea lipidică poate fi realizată prin analiza colesterolului total, trigliceridelor, HDL-C, LDL-C, calculate cu formula Friedewald, dacă trigliceridele nu sunt crescute (peste 45 mmol/L sau peste 400 mg/dL) sau cu o metodă directă, și non-HDL-C. La acestea se pot adăuga determinarea Lp(a), raportul apoB/apoA1, raportul non-HDL-C/HDL-C (tabelele 7 și 8).

Metodele directe de analiză a HDL-C și LDL-C, sunt în prezent utilizate la scară largă, și sunt de încredere la pacienții cu niveluri lipidice normale. Totuși, în hipertrigliceridemie, aceste metode s-au dovedit a fi ineficiente, cu rezultate variabile și variații printre metodele

comerciale la dispoziție. Astfel, în aceste condiții, valorile obținute cu metode directe, pot supra sau subestima nivelele LDL-C și HDL-C. Utilizarea non-HDL-C poate evita aceste probleme, dar este în continuare dependent de analiza corectă a HDL-C. O alternativă la non-HDL-C poate fi analiza apoB, care este precisă, cu variații mici, și este recomandată, atunci când este posibil. Testarea se poate face prin metode chimice. Aceste metode pot da o estimare brută, dar trebuie efectuată de către laboratoare acreditate.

3.1 A jeun sau non-à jeun?

Eșantioane tradiționale de sânge pentru analiza lipidelor sunt prelevate à jeun. Studiile recente au evidențiat faptul că nivelul CT, LDL-C și HDL-C nu sunt influențate de nivelul prelevării, însă nivelul TG este afectat

Recomandări	Clasă	Nivel
Colesterolul total este folosit în estimarea riscului CV total, prin intermediul sistemului SCORE	I	C
LDL-C este recomandat a fi utilizat ca dozare lipidică în analiza pentru screening, estimarea riscului, diagnoză și management. HDL-C este un factor de risc independent și este recomandat a fi utilizat în algoritmul HeartScore	I	C
Trigliceridele oferă informații despre risc și este indicat în estimarea riscului	I	C
Non-HDL-C este un factor de risc independent major, și trebuie considerat ca un marker de risc în special la pacienții cu trigliceride crescute	I	C
Apolipoproteina B trebuie considerat ca o alternativă la markerii de risk, când acest lucru este posibil, în special la pacienții cu trigliceride crescute.	IIa	C
Lipoproteina (a) ar trebui considerată în cazurile selectate cu risc înalt, la pacienții cu istoric familial cu BCV prematură, și pentru reclasificare la subiecții cu risc la limită	IIa	C
Raportul apoB/apoA I poate fi considerat o alternativă la estimarea factorilor de risc.	IIb	C
Raportul non-HDL-C/HDL-C poate fi considerat o alternativă, dar HDL-C utilizat în HeartScore ne oferă o estimare mai exactă a riscului	IIb	C

Recomandări	Clasă	Nivel
LDL-C trebuie utilizat ca dozare lipidică primară	I	C
Este recomandat ca HDL-C să fie analizat anterior tratamentului	I	C
Trigliceridele oferă informații referitoare la risc, și este indicat pentru diagnosticare și alegerea tratamentului	I	C
Non-HDL-C este recomandat să fie calculat, în special la pacienți cu trigliceride mărite.	I	C
Când este posibil, apoB ar trebui să fie o alternativă la non-HDL-C	IIa	C
Lp(a) ar trebui recomandată în cazuri selectate, de risc înalt, pentru reclasificare la limita riscului, și la subiecții cu istoric familial de BCV (paragraful 7)	IIa	C
Colesterolul total trebuie luat în considerare, dar este de obicei insuficient pentru caracterizarea dislipidemiilor, anterior inițializării tratamentului.	IIb	C

de alimentație, rezultând în medie o creștere de ~0,3 mmol/L (27 mg/dL) a nivelului plasmatic, în funcție de intervalul orar al ultimei mese. Pentru estimarea riscului, ambele variante au o rată de predicție similară, iar nivelele lipidelor din perioadele de non-ajeu pot fi utilizate în screening și în estimarea riscului total. Totuși, trebuie subliniat faptul că riscul poate fi subestimat la pacienții cu diabet, deoarece într-un studiu recent acești pacienți aveau cu până la 0,6 mmol/L mai puțin LDL-C, în eșantioanele care nu posteau. Mai mult, pentru a caracteriza dislipidemiile amănunțit, și pentru monitorizarea pacienților cu hipertrigliceridemie, sunt recomandate analize în perioadele ajeun.

3.2 Variațiile intraindividuale

Există o variație intraindividuală considerabilă, în cazul lipidelor plasmatic. Variații de 5-10% pentru colesterolul total și peste 20% pentru trigliceride au fost raportate în special la pacienții cu hipertrigliceridemie. Aceasta este într-o oarecare măsură datorată variațiilor analitice, dar este de asemenea datorată factorilor de mediu cum ar fi dieta sau activitatea fizică, precum și o variație sezonieră, cu valori mai mare ale colesterolului total și al HDL-C în timpul iernii (78).

3.3 Analiza lipidelor și a lipoproteinelor

În cadrul acestei secțiuni, trebuie notat că cele mai multe sisteme de estimare a riscului și toate trialurile medicamentoase sunt bazate pe colesterolul total și LDL-C, iar beneficiul clinic datorat folosirii altor măsurători, cum ar fi apoB, non-HDL-C și alte variații, în ciuda logicii acestor măsurători, au fost bazate pe analize post-hoc. Non-HDL-C a fost recent propus de ghiduri dezvoltate local, cum ar fi NICE sau QRISK2. Dacă rolul analizelor alternative este în curs de stabilire, măsurătorile tradiționale cum sunt cele al colesterolului total, al LDL-C și al HDL-C rămân robuste și susținute de o serie de dovezi solide. Mai mult, multiple trialuri clinice au stabilit dincolo de orice dubiu, faptul că, cel puțin în ceea ce privește pacienții de risc înalt, reducerea colesterolului total sau al LDL-C este asociat cu reduceri statistice și clinice ale evenimentelor cardiovasculare și ale mortalității. Astfel, colesterolul total și LDL-C-ul rămân principalele obiective ale acestor ghiduri. Totuși, în anumite situații, non-HDL-C și apoB sunt recomandate ca fiind în planul imediat următor, mai ales la pacienții cu trigliceridele mărite, unde riscul suplimentar adus de lipoproteinele bogate în trigliceride este de luat în seamă. Prin urmare, unele

din problemele metodologice cu metodele directe de HDL-C și LDL-C pot fi reduse.

3.3.1 Colesterolul total

Colesterolul total este recomandat a fi utilizat ca principal estimator al riscului cardiovascular total, prin metodele impuse de sistemul SCORE. În anumite cazuri individuale, colesterolul total poate fi însă înșelător, în special în cazul femeilor, care pot avea un nivel de HDL-C mai ridicat, iar la subiecții cu diabet sau cu trigliceride mărite, nivelul de HDL-C poate fi mai mic. Pentru o analiză de risc adecvată, cel puțin nivelul plasmatic al LDL-C și cel al HDL-C trebuie analizat. Este de notat că această evaluare a riscului total la pacienții cu dislipidemie familială (incluzând FH) sau al celor cu colesterolul total peste 7,5 mmol/L (290 mg/dL) nu este necesară. Acești pacienți sunt întotdeauna cu risc crescut și trebuie să primească atenție sporită.

3.3.2 LDL-Colesterolul

În cele mai multe studii clinice, LDL-C este calculat cu formula Friedwald.

În mmol/L: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2.2)$

În mg/dL: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$

Valoarea reieșită din calcul a LDL-C este bazată pe un număr de presupuneri:

- Erorile metodologice se pot acumula, deoarece formula necesită estimări separate ale CT, TG și HDL-C.
- Colesterolul este constant: rația de TG în lipoproteina de densitate foarte mică (VLDL) este estimată. În cazul valorilor mari ale TG (peste 4,5 mmol/L sau peste 400 mg/dL), formula nu poate fi folosită.
- Formula Friedwald poate nu fi de încredere când sângele este analizat în perioade de non-post. În aceste condiții, non-HDL-C trebuie monitorizat.

În ciuda acestor limitări, valoarea calculată de LDL-C este în continuare folosită. Cu valori foarte mici de LDL-C, la pacienții cu TG mărite, formula Friedwald poate subestima LDL-C, chiar rezultând valori negative. Metode directe de determinare a valorilor LDL-C sunt acum disponibile, și folosite la scară largă și pot depăși limitări ale formulei Friedwald. Este de subliniat faptul că metodele directe nu sunt de încredere în cazul pacienților cu HTG, și ar trebui folosite cu atenție sporită, întrucât acestea pot subestima valorile foarte scăzute ale LDL-C. Cu toate acestea, NonHDL-C sau apoB ar trebui, în aceste circumstanțe, considerate ca alternativă. Important de menționat este faptul că în general valorile calculate LDL-C și valorile reale, sunt în concordanță.

3.3.3 Non-HDL-Colesterolul

Non-HDL-C-ul este folosit ca o estimare a cantității totale de lipoproteine aterogene în plasmă (VLDL, rămășițe de VLDL, IDL (lipoproteine de densitate intermediară), LDL, Lp(a)) și este în relație cu nivelurile apoB. Non-HDL-C este calculat cu ușurință prin scăderea HDL-C din CT. Unele ghiduri recente, recomandă non-HDL-C ca fiind un indicator de risc mai bun decât LDL-C. Mai multe analize au fost publicate comparând aceste variabile, în algoritmurile de risc, dar rezultatele sunt neconcludente. În unele rapoarte, non-HDL-C este superior, dar în altele, LDL-C și non-HDL-C oferă rezultate similare.

Se consideră că non-HDL-C ar avea o rată de predicție mare, și chiar dacă fundamentele științifice oferite de trialurile randomizate sunt slabe, sunt aspecte practice care recomandă folosirea non-HDL-C în loc de LDL-C, în anumite situații, cu atât mai mult cu cât non-HDL-C este simplu de calculat și nu necesită analize suplimentare, iar formula Friedwald și estimările directe de LDL-C au limitări la pacienții cu HTG și la subiecții cu nivel scăzut de LDL-C. Non-HDL-C include de asemenea lipoproteinele aterogene bogate în TG (VLDL, IDL), care sunt esențiale, luând în considerare informațiile recente oferite de studiul la nivelul genomului și de randomizări Mandeliene, ce susțin TG și particulele suplimentare ca fiind factori cauzali în aterogeneză.

Deoarece toate trialurile folosesc LDL-C, încă se recomandă acesta ca fiind ținta primară a tratamentului. Cu toate acestea, non-HDL-C ar trebui utilizat ca o țintă secundară atunci când obiectivul de reducere a LDL-C este atins. Obiectivul pentru non-HDL-C este format din obiectivul de LDL-C plus 0.8 mmol/L (30 mg/dL).

3.3.4 HDL-Colesterolul

Nivele scăzute de HDL-C au fost demonstrate ca fiind un important factor de risc independent în mai multe studii și este inclus în majoritatea instrumentelor de calcul al riscului, incluzând HeatScore, dar un nivel foarte ridicat al HDL-C nu a fost asociat cu ateroprotecție. Pe baza datelor epidemiologice, nivelurile de HDL-C asociate riscului crescut la bărbați sunt de sub 1 mmol/L (40 mg/dL), iar pentru femei sub 1,2 mmol/L (48 mg/dL). Acest rol protectiv al HDL-C împotriva BCV a fost pus sub semnul întrebării în mai multe studii, folosind randomizarea Mandeliană. Studiile recente au sugerat că HDL-C are un rol complex în aterogeneză și că prezența unui HDL-C disfuncțional, este mai relevant pentru dezvoltarea aterosclerozei

decât nivelul de HDL-C. Cele mai multe esee sunt de înaltă calitate, dar metodele utilizate ar trebui evaluate, comparativ cu metodele de referință și controlate prin intermediul programelor internaționale de calitate. Este de considerat că și HTG interferează cu testarea directă a HDL-C.

3.3.5 Trigliceridele

TG sunt determinate prin tehnici enzimatiche de înaltă precizie. Rar, apar erori la pacienții cu hiperglicemie, unde, false valori ridicate ale TG sunt detectate.

Niveluri mari ale TG sunt asociate adesea cu nivel scăzut de HDL-C și nivel crescut al particulelor LDL-C. În multiple metaanalize, TG au fost demonstrate ca fiind un factor de risc independent. Mai mult, studiile genetice recente susțin afirmația că nivelul ridicat al TG sunt o cauză directă a BCV.

Pentru screening și evaluarea riscului, TG din perioadele în care nu se postește pot fi utilizate însă studiile recente au arătat că TG din perioadele de non-post aduc informații cu privire la rămășițele de lipoproteine, ce sunt asociate cu riscul CV ridicat.

3.3.6 Apolipoproteinele

Din punct de vedere tehnic, există avantaje în determinarea apoB și apoA1. Metode imunochimice sunt disponibile și ușor de utilizat în autoanalizatoarele convenționale. Performanța analitică este bună și testele nu necesită postire înainte și nu sunt sensibile la nivele crescute de TG.

Apolipoproteina B

ApoB este o apolipoproteină majoră din familia de lipoproteine aterogeneze (VLDL, IDL, LDL). ApoB oferă o estimare bună a numărului acestor particule în plasmă. Acest lucru capătă o importanță mare în cazul concentrațiilor ridicate de LDL-C. Mai multe studii au arătat că apoB este echivalentă din punct de vedere al predicției riscului cu LDL-C și non-HDL-C. ApoB a fost evaluată ca o țintă primară în trialurile clinice, dar mai multe analize post hoc au sugerat că apoB ar putea fi nu doar un marker de risc, ci și o țintă a tratamentului. Un dezavantaj major al apoB este neincluderea în algoritmurile de calcul a riscului global și nici nu a fost predefinit ca o țintă a tratamentului în trialurile controlate. Informațiile dintr-o metaanaliză recentă indică faptul că apoB nu oferă nici un beneficiu dincolo de non-HDL-C sau rațiile de lipide tradiționale. De asemenea, apoB nu a adus nici un beneficiu dincolo de markerii tradiționali de lipide la persoanele cu diabet în studiul FIELD (Fenofibrte Intevencion and Event Lowering in Diabetes). În contrast, într-o alta metaanaliză a LDL-C, non-HDL-C și apoB, aceasta din urmă, a

fost superioară, ca marker al riscului CV. În concluzie apoB poate fi folosit ca un obiectiv secundar de urmărit, precum non-HDL-C, când o analiză a acestuia este disponibilă.

Apolipoproteina A I

ApoA1 este o proteina majoră din HDL-C și oferă o estimat al concentrației HDL-C. Totuși fiecare particulă HDL-C pot căra una până la 5 molecule apoA1. Nivele plasmatice apoA1 sub 150 mg/dL pentru bărbați și sub 140 mg/dL pentru femei, corespund aproximativ pentru ceea ce înseamnă nivel scăzut al HDL-C.

Rapoartele apoB:apoA1, CT:HDL-C și non-HDL-C:HDL-C sau apoA1 sunt utile pentru estimarea riscului, dar nu pentru diagnostic sau țintele terapeutice. Componentele rapoartelor trebuie să fie luate în considerare separat.

Apolipoproteina CIII

ApoCIII a fost indentificată ca un factor de risc potențial nou. ApoCIII este un regulator al metabolismului TG, iar un nivel înalt de apoCIII plasmatic este asociat cu nivel plasmatic înalt VLDL și TG. Mai mult, pierderi ale funcției de mutație sunt asociate cu nivel scăzut al TG precum și cu un risc scăzut de BCV. ApoCIII a fost identificată ca o posibilă nouă țintă terapeutică care este studiată, dar, dacă aceasta are un rol în practica clinică nu este cunoscut, iar măsurătorile constante nu sunt încurajate.

3.3.7 Lipoproteina (a)

Lp(a) a fost identificată în mai multe studii ca fiind un marker independent de risc. Într-adevăr, datele genetice arată cauzalitatea acesteia în fiziopatologia aterosclerozei vasculare și a stenozei aortice. Lp(a) are proprietăți comune cu cele ale LDL-C, dar conține o proteină unică, apolipoprotein(a) care este structurată asemănător plasminogenului. Nivelul plasmatic al Lp(a) este în mare măsură determinat genetic. Mai multe metode de determinare a Lp(a) sunt disponibile, dar standardizarea lor este necesară. Măsurarea Lp(a) este în particular stabilă în timp. Lp(a) plasmatică, nu este recomandată pentru screening-ul riscului în populația generală, dar, aceasta și măsurătoarea ei ar trebui luate în considerare sistematic la persoanele cu risc înalt de BCV, sau la persoanele cu un istoric familial puternic de boală arterotrombotică (caseta 7). Riscul este considerat semnificativ când Lp(a) este peste percentilul 80 (50 mg/dL). Includerea Lp(a) în evaluarea riscului se dovedește a oferi o reclasificare corectă și trebuie luat în considerare la pacienții care sunt la limita dintre risc crescut și mediu.

Caseta 7: Persoane care trebuie luate în considerare pentru screening-ul lipoproteinei(a)

Persoane cu:
• BCV Prematură
• Hipercolesterolemie familială
• Istoric familial de BCV prematură și/sau Lp(a) mărită
• BCV recurentă în ciuda tratamentului optim de reducere al lipidelor
• Peste 5% risc la 10 ani de BCV fatală după SCORE

Reducerea Lp(a) este demonstrată, odată cu administrarea noilor medicamente de scădere a lipidelor. Inhibitori ai enzimelor PCSK9 (proteîn convertazei subtilisin/kexină tip 9) și acidul nicotinic reduc Lp(a) cu până la 30%. Un efect al evenimentelor de BCV ce influențează Lp(a) nu a fost încă demonstrat. Medicația antisense ce țintește gena Lp(a), reduce nivelul circulator al proteinei cu până la 80%. O opțiune rezonabilă pentru pacienții de risc, cu Lp(a) mărită este un tratament intensificat al factorilor de risc modificabili, incluzând aici LDL-C.

3.3.8 Dimensiunea particulei lipoproteice

Lipoproteinele sunt heterogene, iar dovezile sugerează faptul că subclase a LDL-C și HDL-C pot contribui diferit la estimarea riscului BCV. Totuși, relația cauzală dintre subclase și ateroscleroză este neclară. Determinarea LDL-C-ului poate fi privită ca un factor de risc în creștere și ar putea fi folosit în viitor, dar nu este în prezent recomandat pentru estimarea riscului CV.

3.3.9 Genotipul

Mai multe gene au fost asociate cu BCV. GWAS-uri au fost publicate pentru boala coronariană, precum și pentru biomarkeri asociați și alți factori de risc. În prezent, folosirea genotipului pentru estimarea riscului nu este recomandată, deoarece locusurile de risc scăzut determină doar o proporție scăzută a riscului. Pentru diagnosticarea anumitor hiperlipidemii specifice genetice, genotiparea apolipoproteinei E (apoE) și a genelor asociate cu FH (receptori ai lipoproteinei de densitate mică, apoB și PCSK9) ar trebui luate în considerare. În FH, un diagnostic genetic este important pentru screening-ul familial, pentru a stabili diagnosticul la pacienții

cu LDL-C la limită și pentru a îmbunătăți aderența pacientului la terapie.

ApoE este prezentă în 3 isoforme (apoE2, apoE3, apoE4). Genotiparea ApoE este folosită în special pentru diagnoza disbetalipoproteinemiei (homozigitate apoE2) și este indicată în cazuri severe de hiperlipidemii complicate. Odată cu dezvoltarea cunoștințelor despre polimorfisme comune și lipoproteine, importanța unui fond poligenic al hiperlipidemiilor este empaticată.

Tabelul 7 enumeră o serie de recomandări pentru analiza lipidică în estimarea riscului în BCV, tabelul 8 enumeră recomandări pentru analiza lipidică în scopul caracterizării dislipidemiilor anterior tratamentului, iar tabelul 9 listează recomandări pentru analiza lipidică ca obiective ale tratamentului în prevenția BCV.

4. ȚINTE TERAPEUTICE

Atât în ghidurile EAS/ESC din 2011, cât și în ghidurile Societății Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie (AHA/ACC) subliniază importanța scăderii nivelului LDL-C pentru prevenirea BCV, însă diferă abordările pentru atingerea scopului. Membrii Grupului de Lucru ce s-au ocupat de dezvoltarea ghidului 2016 a EAS/ESC au examinat în profunzime această problemă. Este cunoscut faptul că experții americani s-au limitat la o sursă simplă și puternică de evidențe ce provin din trialurile randomizate, însă în ciuda acestui fapt nu exista nici un trial care să susțină recomandările AHA/ACC pentru folosirea de doze mari de statine la toți pacienții cu risc crescut indiferent de nivelul plasmatic al LDL-C. Grupul European de Lucru a considerat că limitarea cunoștințelor cu privire la prevenția CV doar la rezultatele RCT, reduce potențialul exploator al prevenției BCV. Concordanța concluziilor a mai multor abordări (științele de bază, observațiile clinice, genetică, epidemiologie, RCT-uri) contribuie la înțelegerea cauzelor BCV și al potențialului prevenției. Grupul de Lucru a luat la cunoștință de limitările unora dintre sursele de evidență și acceptă că RCT-ul nu au examinat sistematic încă diferite țeluri ale LDL-C, dar s-a considerat că, privirea în ansamblu este de urmărit.

Tabelul 9: Recomandări pentru analiza lipidelor ca obiective de tratament în prevenția BCV

Recomandări	Clasă	Nivel	Referință
LDL-C este recomandat ca fiind obiectivul primar al tratamentului	I	A	64,68
TC trebuie considerat o țintă a tratamentului dacă alte analize nu sunt disponibile	IIa	A	64,123
Non-HDL-C ar trebui considerat o țintă secundară a tratamentului	IIa	B	103
ApoB trebuie considerat o țintă secundară a tratamentului, atunci când acesta este disponibilă	IIa	B	103,124
HDL-C nu este recomandat a fi o țintă a tratamentului	III	A	92,93
Rapoartele apoB/apoA1 și non-HDL-C/HDL-C nu sunt recomandate ca fiind o țintă a tratamentului	III	B	103

Fumatul	Nici o expunere la tutun, sub nici o formă a acestuia
Dietă	Dietă sănătoasă săracă în grăsimi saturate, bogată în cerealele integrale, legume, fructe și pește.
Activitate fizică	2,5 până la 5 ore de activitate fizică moderată pe săptămână, sau între 30 și 60 de minute zilnic.
Masa corporală	IMC între 20-25 KG/m ² , circumferința taliei sub 94 cm la bărbați și sub 80 cm la femei
Tensiunea arterială	Sub 140/90 mmHg
Lipide (ținta primară fiind LDL-C)	Risc foarte mare: LDL-C sub 1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau o reducere de minim 50% dacă valoarea de bază, fără medicație, este cuprinsă între 1,8 și 3,5 mmol/dL (între 70 și 135 md/dL) Risc mare: LDL-C sub 2,6 mmol/L (100 mg/DL) sau o reducere de minim 50% dacă valoarea de bază, fără medicație, este cuprinsă între 2,6 și 5,2 mmol/L (între 100 și 200 mg/dL) Risc mic sau moderat: LDL-C sub 3,0 mmol/L (115mg/dL) Ținte secundare precum non-HDL-C sunt sub 2,6, 3,4, și 3,8 mmol/L (100, 130 și 145 mg/dL) pentru pacienții cu risc foarte mare, mare sau respectiv moderat HDL-C: nici un obiectiv, dar peste 1 mmol/L (40 mg/dL) la bărbați și peste 1,2 mmol/L (48 mg/dL) la femei, indică un risc scăzut TG: nici un obiectiv, dar sub 1,7 mmol/L (150 mg/dL) indică un risc scăzut, iar valori mai mari indică necesitatea căutării altor factori de risc
Diabet	HbA _{1c} sub 7% (sub 53 mmol/mol)

Într-adevăr, Grupul de Lucru acceptă faptul că alegerea oricărui obiectiv pentru LDL-C poate fi deschis unei dezbateri, având în vedere natura relației continue dintre reducerea LDL-C și reducerea riscului. În particular, au fost luate în considerare rezultatele review-urilor ce confirmă dependența dintre doza de medicație și reducerea LDL-C în BCV: cu cât mai mare reducerea LDL-C, cu atât mai mare reducerea riscului de BCV. Beneficiile în legătură cu reducerea LDL-C nu sunt specifice doar pentru terapia cu statine și nici nu a fost identificat nici un nivel al LDL-C sub care beneficiile scad, sau cauzează probleme.

Există o variabilitate individuală considerabilă a răspunsului LDL-C-ului la tratamente medicamentoase și regim, care este prin tradiție corespunzătoare unei abordări individualizate. Reducerea riscului CV total trebuie individualizat prin stabilirea unor obiective

specifice ceea ce ajută la o mai bună comunicare medic-pacient. Este de luat în considerare că o abordare bazată pe obiective facilitează aderența la tratament, deși această opinie unanimă nu a fost testată complet. Pentru aceste motive, Grupul de Lucru European are rețineri în ceea ce privește abordarea bazată pe obiective a managementului lipidelor, și preferă obiective ale tratamentului, în concordanță cu nivelul total de risc CV. Există de asemenea dovezi ce sugerează faptul că reducerea LDL-C dincolo de obiectivele ce au fost stabilite în ghidurile EAS/ESC precedente este asociat cu reducerea evenimentelor CV. Astfel, este de concluzionat că reducerea la minim a LDL-C, cel puțin la pacienții cu risc CV foarte înalt este de dorit.

Obiectivele în ceea ce privesc lipidele ca o componentă a strategiei intense de reducere a riscului CV, sunt sumarizate în tabelul 10. Raționamentele pentru

Recomandare	Clasă	Nivel	Referință
La pacienții cu risc CV foarte mare, LDL-C sub 1,8 mmol/L (70mg/dL) sau o reducere a valorii de bază de minim 50% dacă este între 1,8 mmol/L și 3,5 mmol/L (70 mg/dL și 135 mg/dL)	I	B	61,62,65, 68,69,128
La pacienții cu risc CV mare, LDL-C sub 2,6 mmol/L (100 mg/dL) sau o reducere de 50% a valorii de bază dacă este între 2,6 mmol/L și 5,2 mmol/L (100 mg/dL și 200 mg/dL)	I	B	65,129
La pacienții cu risc scăzut sau moderat, LDL-C sub 3 mmol/L (sub 115 mg/dL)	Ila	C	-

Pacient A	Risc foarte mare, LDL-C peste 1,8 mmol/L (peste 70 mg/dL), tratament cu statine: obiectivul este un nivel constant sub 1,8 mmol/L (70 mg/dL)
Pacient B	Risc mare, LDL-C peste 2,6 mmol/L (peste 100 mg/dL) tratament cu statine: obiectivul este un nivel constant sub 2,6 mmol/L (100mg/dL)
Pacient C	Risc foarte mare, LDL-C între 1,8 și 3,5 mmol/L (70-135 mg/dL), fără tratament medicamentos: obiectivul este o reducere de cel puțin 50%
Pacient D	Risc mare, LDL-C între 2,6 și 5,2 mmol/L (100-200 mg/dL), fără tratament medicamentos: obiectivul este o reducere de cel puțin 50%
Pacient E	Risc foarte mare, LDL-C peste 3,5 mmol/L (135 mg/dL), fără tratament medicamentos: obiectivul este un nivel constant sub 1,8 mmol/L (70 mg/dL)
Pacient F	Risc mare, LDL-C peste 5,2 mmol/L (200 mg/dL), fără tratament medicamentos: obiectivul este sub un nivel constant 2,6 mmol/L (100 mg/dL)

obiectivele non-lipidice sunt date în ghidul ESC Joint Preventions 2016.

Abordarea în managementului lipidelor este orientată în principal spre reducerea LDL-C. Pentru pacienții cu risc foarte înalt CV, obiectivul este LDL-C sub 1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau el puțin o reducere a valorii de bază de minim 50% (dacă aceasta este peste 1,8 mmol/L). Pentru subiecții cu risc CV total mare, obiectivul este nivelul LDL-C sub 2,6 mmol/L (100 mg/dL) sau cel puțin o reducere de 50% a valorii de bază (dacă este peste 2,6 mmol/L, 100 mg/dL). La persoanele cu risc mediu, obiectivul este de LDL-C sub 3 mmol/L (115 mg/dL) (tabelul 11).

Când obiective secundare există, recomandările sunt:

- Non-HDL-C sub 2,6 mmol/L (100 mg/dL) și sub 3,4 mmol/L (130 mg/dL) la pacienții cu risc mare și foarte mare (Clasa IIa, Nivel B)
- apoB sub 80 mg/dL și sub 100 mg/dL la pacienții cu risc mare și foarte mare (Clasa IIa, Nivel B)

Obiectivele secundare au fost definite prin deducție pentru non-HDL-C și apoB; acestea au parte de o gradare moderată, deoarece ele nu au fost studiate în amănunt în RCT-uri. Clinicienii care folosesc apoB în practica lor, pot folosi obiective de sub 100 mg/dL și sub 80 mg/dL pentru subiecții care sunt cu risc mare și foarte mare. Obiectivul specific pentru non-HDL-C ar trebui să fie cu 0,8 mmol/L (30 mg/dL) mai mare decât obiectivul pentru LDL-C corespunzător; ajustarea terapiei de scădere a lipidelor în concordanță cu aceste obiective secundare poate fi luată în considerare după ce obiectivele LDL-C la pacienții de risc CV foarte mare au fost atinse, chiar dacă avantajele clinice ale acestei abordări încă nu au fost adresate. Până la acest moment, nici un obiectiv specific pentru HDL-C sau TG nu a fost determinat în trialurile clinice, deși creșterea HDL-C prezic regresia aterosclerozei, iar un nivel scăzut al HDL-C este asociat cu o creștere a evenimentelor și mortalității la pacienții BCV, chiar dacă LDL-C este sub 1,8 mmol/L. Totuși, trialurile clinice nu au dat dovezi cu referire la eficiența abordării acestor variabile, în scopul reducerii riscului CV suplimentar.

Clinicienii ar trebui să se folosească de raționamentul clinic atunci când aceștia iau în considerare intensificarea tratamentului la pacienții cu risc mare și foarte mare.

5. MODIFICĂRI ALE STILULUI DE VIAȚĂ CU SCOPUL DE A ÎMBUNĂȚĂȚI PROFILUL LIPIDELOR PLASMATICE

Rolul nutriției în prevenția BCV este studiat intens. Există dovezi clare cu privire la influența elementelor de nutriție asupra aterogenezei, direct sau prin efectele acestora asupra factorilor de risc tradiționali precum lipidele plasmatice, tensiunea arterială sau nivelul glicemiei.

Rezultatele studiilor RCT cu privire la șabloanele dietetice și BCV au fost intens revizuite. Unele intervenții au determinat prevenție semnificativă a BCV, iar altele nu. Pentru a avea un estimativ clar al impactului regimului dietetic asupra riscului CV, mai multe meta-analize au fost efectuate, unele dintre ele cu rezultate neconcludente. Acest fapt nu se datorează doar impedimentelor metodologice, în special eşantioanelor subdimensionate, dar și a duratei mici a trialurilor incluse în revizuirile sistematice și a dificultății evaluării impactului unui singur factor de dietă, independent de orice alte modificări în dietă. Aceste studii, rar atribuie reducerea riscului unui singur element. Aceste limitări sugerează necesitatea prudenței în interpretarea rezultatelor metaanalizelor trialurilor clinice randomizate în relație cu impactul unei singure modificări nutriționale, asupra riscului CVD, în particular unde există o contradicție cu cercetările globale, incluzând studiile clinice asupra factorilor de risc și observațiile epidemiologice. În acest sens, este relevant faptul că o metaanaliză a relației dintre îmbunătățirea profilului lipoproteinelor plasmatice și rata evenimentelor CV, a demonstrat că scăderea non-HDL-C se traduce într-o reducere a riscului independentă de alte mecanisme (statine, rășini, dietă și bypass ileal).

Sumarizând, dovezile din RCT ce adresează modul de modificare al dietei cotidiene cu scopul de a contribui la prevenția BCV arată că pattern-urile nutriționale care au fost cele mai studiate sunt dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) în particular în relație cu controlul tensiunii arteriale, și dieta Mediteraneană. Ambele au dovedit eficiență în reducerea factorilor de risc CV, și, posibil, contribuind la prevenția BCV. Acestea sunt caracterizate de consum ridicat de fructe, legume, cereale integrale, cu un consum ridicat de legume, nuci, pește, pui și produse slabe în grăsimi precum și limitarea consumului de dulciori, băuturi îndulcite și carne roșie. Dieta DASH și dieta Mediteraneană oferă grăsimi alimentare din ulei vegetal non-tropical, în loc de cele din surse animale; cea mai relevantă diferență dintre ele este accentul pus pe uleiul de măsline extra-

Tabelul 12. Impactul modificărilor stilului de viață asupra nivelului lipidelor			
	Magnitudinea efectului	Nivelul de evidență	Referințe
Modificările stilului de viață ce reduc nivelurile CT și LDL-C			
Reducerea grăsimilor nesaturate	+++	A	136,139
Reducerea grăsimilor saturate	+++	A	136,137
Creșterea fibrelor în alimentație	++	A	140,141
Consumul de alimente funcționale îmbogățite cu fitosteroli	++	A	142,143
Consumul de suplimente cu drojdie de orez roșu	++	A	144-146
Reducerea greutății corporale excesive	++	A	147,148
Reducerea colesterolului din alimentație	+	B	149
Intensificarea activității fizice obișnuite	+	B	150
Folosirea produselor cu proteină din soia	+/-	B	151
Modificările stilului de viață ce reduc nivelul de lipoproteine bogate în TG			
Reducerea greutății corporale excesive	+++	A	147,148
Reducerea consumului de alcool	+++	A	152,153
Intensificarea activității fizice obișnuite	++	A	150,154
Reducerea cantității totale de carbohidrați din alimentație	++	A	148,155
Utilizarea suplimentelor cu grăsimi polinesaturate n-3	++	A	156,157
Reducerea aportului de mono și dizaharide	++	B	158,159
Înlocuirea grăsimilor saturate cu mono sau polinesaturate	+	B	136,137
Modificările stilului de viață ce cresc nivelul HDL-C			
Reducerea grăsimilor nesaturate din alimentație	+++	A	136,160
Intensificarea activității fizice obișnuite	+++	A	150,161
Reducerea greutății corporale excesive	++	A	147,148
Reducerea carbohidraților din alimentație și înlocuirea acestora cu grăsimi nesaturate	++	A	148,162
Consumul moderat de alcool	++	B	152
Renunțarea la fumat	+	B	163
Dintre alimentele bogate în carbohidrați se recomandă consumul celor cu indice glicemic scăzut și conținut bogat în fibre	+/-	C	164
Reducerea aportului de mono și dizaharide	+/-	C	158,159
Magnitudinea efectului (+++ = efecte remarcabile, ++ = efecte mai puțin pronunțate, + = efecte slabe, - = ineficient) și nivelul de evidență se referă la impactul fiecărei modificări în dietă asupra nivelurilor plasmatiche a unei clase lipoproteice			

virgin din dieta Mediteraneană. Aceasta din urmă a fost dovedită în RCT ca fiind eficientă în reducerea BCV în prevenția primară și secundară. În particular, trialul PREDIMED, un studiu randomizat, multicentric, condus în Spania, a evaluat impactul unei diete de tip mediteranean, suplimentat fie cu ulei de măsline extra-virgin, sau nuci, asupra ratei evenimentelor CV majore (infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, sau deces din cauze CV) la persoane cu risc CV mare, dar fără nici o BCV cunoscută. Dieta mediteraneană, îmbunătățită cu ulei de măsline extra-virgin sau nuci a redus semnificativ incidența evenimentelor majore CV cu aproape 30%. Totuși, în ciuda suportului puternic al intervenției asupra modului de viață pentru prevenția BCV oferit de PREDIMED și alte studii de intervenție cu obiective îndreptate spre BCV, majoritatea dovezilor ce pun în legătură nutriția cu BCV, sunt bazate pe studii observaționale și investigații asupra efectelor schimbărilor nutriționale în relație cu factorii de risc CV.

Influența stilului de viață și a alimentelor funcționale asupra lipoproteinelor este evaluată și sumarizată în

tabelul 12. În acesta, magnitudinea efectelor și dovezile se referă la impactul modificărilor de nutriție asupra unei clase specifice de lipoproteine, și nu asupra aspectelor BCV.

5.1 Influența stilului de viață asupra colesterolului total și a LDL-C

Acizii grași saturați (AGS) sunt factorii din dietă cu cel mai mare impact asupra nivelului LDL-C (0,02-0,04 mmol/L sau 0,8-1,6 mg/dL al creșterii LDL-C pentru fiecare 1% energie adițională provenită din grăsimile saturate). Acidul stearic, în contrast cu ceilalți AGS (acid lauric, acid miristic și acidul palmitic) nu crește nivelul colesterolului total. Acizii grași nesaturați pot fi găsiți în cantități limitate (de obicei sub 5% din grăsimea totală) în lactate și carnea de la animale rumegătoare. Acizii grași parțiali hidrogenați, de origine industrială, reprezintă sursa majoră de acizi grași nesaturați din alimentație; consumul mediu de acizi grași trans variază între 0,2% și 6,5% din aportul energetic total la diferite populații. Cantitativ, acizii grași nesaturați alimentari au un efect de creștere al LDL-C similar AGS; totuși,

Tabelul 13. Recomandări de dietă pentru scăderea LDL-C și îmbunătățirea profilului lipoproteic în general			
	De preferat	A se utiliza cu moderație	A se folosi ocazional în cantități limitate
Cereale	Cereale integrale	Pâine, orez și paste, biscuiți, fulgi de porumb	Patiserie, brișe, plăcinte, croissant-uri
Legume	Legume crude și gătite	Cartofi	Orice legumă preparată în unt sau smântână
Leguminoase	Lintea, fasole, fasole Fava, mazăre, năut, soia		
Fructe	Proaspete sau congelate	Fructe uscate, jeleu, gem, conserve de fructe, șerbeturi, înghețată pe băț, suc de fructe	
Dulciuri și îndulcitori	Îndulcitori non-calorici	Zaharoză, miere, ciocolată bomboane	Torturi, înghețată, fructoză, sucuri
Carne și pește	Pește slab sau gras, carne de pasăre fără piele	Bucăți de carne de vită slabă, miel, porc sau de vită, fructe de mare, scoici	Cârnați, salam, bacon, coaste, cremwursti, organe
Lactate și ouă	Lapte degresat și iaurt	Lapte semidegresat, brânză semi-degresată și alte lactate, ouă	Brânzeturi, smântână, lapte și iaurt gras
Grăsimi alimentare și sosuri	Oțet, muștar, sosuri slabe	Ulei de măsline, uleiuri vegetale non-tropicale, margarine slabe, dressing-uri de salată, maioneză, ketchup	Grăsimi nesaturate și margarine, ulei de palmier și cocos, unt, untură, bacon
Nuci/Semințe		Oricare, dar nesărate (exceptând nucile de cocos)	Nuci de cocos
Proceduri de preparare	Grătar, fierbere, gătire la aburi	Prăjire în timp foarte redus, coacere	Prăjire

pe când AGS crește nivelul HDL-C, grăsimile trans îl scad. Dacă 1% din aportul energetic care este dat de AGS este înlocuit cu acizi grași polinesaturați n-6 (n-6 polyunsaturated fatty acids, PUFA), LDL-C descrește cu 0,051 mmol/L (2,0 mg/dL); dacă ar fi înlocuit de acizi grași mononesaturați (monounsaturated fatty acids, MUFA) descreșterea ar fi de 0,041 mmol/L (1,6 mg/dL); iar dacă ar fi înlocuiți de carbohidrați, descreșterea ar fi de 0,032 mmol/L (1,2 mg/dL). PUFA proveniți din seria n-3 nu au nici un efect hipocolesterolemic; pe de altă parte, atunci când sunt folosite în doze înalte (peste 3g pe zi) efectul asupra LDL-C este fie neutru, fie se poate observa o slabă creștere (în particular cu acidul docosahexanoic) concomitent cu o descreștere a trigliceridelor.

O relație benefică există între colesterolul alimentar și mortalitatea BCV, care este parțial independentă de nivelul colesterolului total. Mai multe studii experimentale realizate la oameni, au evaluat efectele colesterolului din dietă asupra absorbției colesterolului și metabolismul lipidelor și au identificat variații importante individuale. Carbohidrații din dietă sunt neutri din punct de vedere al influenței asupra LDL-C, astfel, mesele bogate în carbohidrați reprezintă una din variantele de înlocuire a grăsimilor saturate din alimentație. Totuși, marele dezavantaj al consumului excesiv este reprezentat de efectul dăunător asupra trigliceridelor plasmatică și asupra nivelurilor HDL-C. Fibrele din dietă (în special de tip solubil) care sunt prezente în legume,

fructe și cereale integrale (orz, ovăz) au un efect direct hipocolesterolemic. Astfel, alimentația bogată în carbohidrați și fibre, reprezintă un bun substituent pentru grăsimile saturate, pentru a maximiza efectele dietei asupra nivelului LDL-C și pentru a minimiza efectele dăunătoare a carbohidraților asupra altor lipoproteine. Invers, alimentele și băuturile bogate în carbohidrați rafinați nu ar trebui recomandate pentru a substitui grăsimile saturate, deoarece ar contribui la creșterea nivelului TG și la scăderea nivelului HDL-C.

Reducerea greutateii corporale influențează CT și LDL-C, dar magnitudinea efectului este slabă. În cazuri speciale, de obezitate, o descreștere a LDL-C în concentrație de aproximativ 0,2 mmol/L (8 mg/dL) este observată cu fiecare 10 kilograme slăbite. Reducerea LDL-C este mai mare dacă scăderea în greutate a fost obținută cu un regim slab în grăsimi. Chiar și mai mică este reducerea LDL-C-ului indusă de exerciții fizice regulate. Cu toate acestea, beneficiile clinice a scăderii în greutate și a exercițiilor fizice regulate se extind dincolo de reducerea LDL-C și implică nu doar alte clase de lipoproteine, ci și alți factori de risc.

În tabelul 13 modificările stilului de viață cu scopul de a reduce CT și LDL-C sunt sumarizate. Dată fiind diversitatea culturală a populației Europene, acestea ar trebui translatate în deprinderi practice, luând în considerare obiceiurile locale și factorii socio-economici.

5.2 Influența stilului de viață asupra nivelului trigliceridelor

O dietă bogată în grăsimi mononesaturate îmbunătățește semnificativ sensibilitatea la insulină comparativ cu o dietă bogată în grăsimi saturate. În paralel, are loc și o reducere a TG, în special în perioada post prandială. Un efect mai relevant hipotrigliceridemic este observat atunci când grăsimile saturate sunt înlocuite cu PUFA n-6. O reducere marcabilă a TG poate fi obținută cu o doză mare de PUFA n-3 cu lanț lung; totuși, un regim bazat exclusiv pe alimente naturale rareori va atinge un aport necesar unui efect semnificativ clinic. Pentru acest obiectiv, fie suplimentele farmacologice sau alimente îmbunătățite artificial cu PUFA n-3 pot fi utilizate. La persoanele cu HTG severă, la care chilomicronii sunt prezenți în aceeași măsură în perioada de post, este adecvată o reducere a grăsimilor alimentare la minim (sub 30 g pe zi). La acești pacienți, folosirea TG cu lanț mediu (de la C6 la C12) care evită formarea de chilomicroni poate fi luată în considerare, deoarece acestea sunt transportate direct și metabolizate în ficat în urma transportului prin vena portă.

Metabolismul glucozei și al lipidelor sunt în strânsă legătură. De aceea orice perturbare ale metabolismului carbohidraților induse de o dietă bogată în carbohidrați va înlesni o creștere a concentrației TG.

Cu cât mai mare și mai rapidă este această perturbare, cu atât mai pronunțate sunt și consecințele metabolice. Efectele negative determinate de o dietă bogată în carbohidrați ar putea fi minimizate dacă digestia și absorbția carbohidraților ar fi încetinite. Indicele glicemic permite identificarea, printre alimentele bogate în carbohidrați, a celor cu absorbție lentă sau rapidă. În particular, efectele negative ale dietei bogate în carbohidrați asupra TG, apar în special atunci când sunt consumate alimente bogate în carbohidrați rafinați, dar aceștia sunt mai puțin predominanți atât timp cât dieta este bazată pe alimente bogate în fibre și cu un index glicemic scăzut. Această situație se aplică în particular, persoanelor cu diabet zaharat sau cu sindrom metabolic.

Consumul uzual de cantități mari (peste 10% din aportul energetic) al fructozei, contribuie la creșterea TG, în special la persoane cu HTG. Aceste efecte sunt dependente de doză: cu un consum uzual de 15% până la 20% din aportul energetic total, TG plasmatic cresc cu 30-40%. Zaharoza, o dizaharidă ce conține glucoză și fructoză, reprezintă o sursă importantă de fructoză în dietă.

Scăderea în greutate îmbunătățește sensibilitatea la insulină și scade nivelul TG. În multe studii, reducerea

nivelului TG datorat reducerii greutateii este de 20-30%; acest efect este de obicei persistent, atât timp cât se menține noua greutate. Exercițiile fizice regulate reduc nivelul TG din plasmă mai mult decât scăderea în greutate.

Consumul de alcool are un impact major asupra TG. Dacă la persoanele cu HTG chiar și o cantitate mică de alcool induce o creștere suplimentară a TG, la populația generală alcoolul are efecte negative asupra nivelului TG doar dacă este consumat în exces.

5.3 Influența stilului de viață asupra nivelului HDL-C

AGS cresc nivelul HDL-C în paralel cu LDL-C; în contrast, trans grăsimile le scad. Consumul de MUFA ca o alternativă la AGS, nu are aproape nici un efect asupra HDL-C, pe când PUFA n-6 induce o ușoară scădere. În general, acizii grași n-3 au un efect limitat, sub 5%, sau chiar nici un efect, asupra nivelului HDL-C.

Consumul ridicat de carbohidrați ca un substituent isocaloric pentru grăsimi este asociat cu o descreștere semnificativă a HDL-C (0,01 mmol/L, 0,4 mg/dL pentru fiecare 1% din aportul energetic substituit). În acest sens, atât indexul glicemic, cât și conținutul de fibre nu par a avea un rol relevant. Impactul fructozei/zaharozei asupra HDL-C nu este cu mult diferit față de cel al altor carbohidrați rafinați. Consumul moderat de alcool este asociat cu nivel crescut al HDL-C comparat cu cel al abstinențelor, cu o relație doză-efect. Reducerea masei corporale are un beneficiu asupra nivelului HDL-C: 0,01 mmol/L (0,4 mg/dL) în plus, se observă la fiecare kilogram în minus, atunci când pierderea în greutate este stabilizată. Efortul fizic aerobic, corespunzând unui consum de 1500-2200 kcal pe săptămână, precum 25-30 de km de mers în ritm alert pe săptămână (sau orice altă activitate echivalentă) poate crește nivelul HDL-C cu 0,08-0,15 mmol/L (3,1-6 mg/dL) (176). Încetarea fumatului poate contribui de asemenea la elevarea HDL-C, atât timp cât creșterea în greutate este prevenită; acest efect fiind frecvent observat imediat după încetarea fumatului.

5.4 Recomandări legate de stilul de viață pentru îmbunătățirea profilului lipidelor plasmatic

LDL-C reprezintă lipoproteina primară ca obiectiv pentru reducerea riscului CV astfel, acesta necesită un accent suplimentar în evaluarea măsurilor de viață utile prevenției BCV. Totuși, este de dorit ca dieta recomandată populației generală, și în particular pentru persoanele cu risc CV crescut, să nu scadă doar nivelul LDL-C, ci să și îmbunătățească nivelul plasmatic al TG

și HDL-C (tabelul 12). Această secțiune pune accent pe dietă și pe alți factori de viață care au un efect asupra lipidelor. Este de reținut faptul că componentele dietei, stilul de viață și scăderea în greutate vor contribui la reducerea riscului CV total, prin influența acestora asupra altor factori de risc precum hipertensiunea arterială, inflamația subclinică sau scăderea sensibilității la insulină.

5.4.1 Masa corporală și activitatea fizică

Deoarece supraponderabilitatea, obezitatea și adipozitatea abdominală contribuie deseori la dislipidemie, aportul caloric trebuie redus și consumul energetic crescut la acești pacienți. Supraponderabilitatea este definită ca IMC de la 25 până la 30 kg/m², iar obezitatea ca IMC peste 30 kg/m².

Adipozitatea abdominală poate fi detectată ușor prin măsurarea circumferinței taliei; acest lucru ar trebui efectuat la toți pacienții care au în greutate în exces, fie dislipidemie, fie risc CV ridicat. O dimensiune a circumferinței peste 80 cm la femei de oricare etnie și peste 94 pentru bărbații cu origini Europene, sau peste 90 cm pentru cei cu origini Asiatice, indică prezența adipozităților abdominale, chiar la persoanele cu greutate normală (Tabelul 14). Reducerea masei corporale, chiar dacă modestă, (5-10% din greutate) îmbunătățește valorile anormale ale lipidelor și influențează în bine alți factori de risc CV. Un efect mai mare hipolipemiant este cu atât mai mare cu cât scăderea în greutate este mai relevantă acest lucru fiind evidențiat mai ales la pacienții care au suferit chirurgie bariatrică.

Reducerea greutății poate fi obținută prin scăderea consumului alimentelor bogate energetic, inducând un deficit caloric de 300-500 kcal pe zi. Pentru a fi eficiente pe termen lung, acest sfat ar trebui încorporat într-un program structurat, intens de reeducare a stilului de viață. Pentru a facilita menținerea greutății cât mai aproape de ideal, este adecvată implicarea persoanelor cu dislipidemie în activități fizice de intensitate moderată.

Reduceri modeste în greutate și exercițiile fizice regulate de intensitate medie sunt foarte eficiente în prevenția diabetului zaharat de tip 2 și ameliorarea tuturor anomaliilor metabolice și a factorilor de risc CV

ce influențează rezistența la insulină, care sunt asociate deseori cu adipozitatea abdominală. Astfel, activitatea fizică ar trebui încurajată, cu un obiectiv de cel puțin 30 de minute de mișcare zilnică.

5.4.2 Grăsimile în dietă

Limitarea la maxim a consumului de grăsimi trans este o măsură importantă a prevenției BCV prin dietă. Încercarea de evitare a consumului alimentelor care sunt pe bază de grăsimi nesaturate procesate este cel mai eficient mod de a reduce aportul acestor grăsimi până la sub 1% din energie. Deoarece acizii grași nesaturați produși prin hidrogenarea parțială a uleiurilor vegetale sunt responsabili de 80% din aportul total de energie, industria alimentară joacă un rol important în scăderea aportului alimentar de acizi grași trans. Cât despre grăsimile saturate, consumul lor ar trebui să fie sub 10% din totalul aportului caloric și ar trebui redus încă suplimentar (sub 7%) în prezența hipercolesterolemiei. Pentru cei mai mulți indivizi, o gamă variată de grăsimi consumată este acceptabilă. Acest lucru, depinde însă de preferințele și caracteristicile individuale. Totuși, dacă aportul este peste 35% din calorii, este asociat consumului ridicat atât al grăsimilor saturate cât și al calorilor. În schimb, un aport redus de grăsimi și uleiuri, crește riscul de aport inadecvat de vitamina E și de acizi grași esențiali și ar putea contribui la modificări nefavorabile a HDL-C.

Aportul de grăsimi ar trebui să fie predominant din surse de MUFA și PUFA n-6 sau n-3. Totuși, aportul de PUFA n-6 ar trebui limitat la sub 10% din aportul energetic atât pentru a minimiza riscul de peroxidare al lipoproteinelor plasmatică, cât și pentru a evita descreșterea HDL-C relevante clinic. Nu există destule informații cu referire la recomandările raportului acizilor grași n-3/n-6. Aportul de colesterol din dietă ar trebui redus, sub 300 mg/zi, în special la persoanele cu colesterol plasmatic mărit.

5.4.3 Carbohidrații și fibrele în dietă

Consumul de carbohidrați ar trebui să însumeze între 45% și 55% din totalul aportului energetic. Legumele, leguminoasele, fructele, nucile și cerealele integrale ar trebui consumate regulat, împreună cu alte alimente

	Circumferința taliei
Caucazieni (Europeni)	Bărbați: peste 94 cm, femei: peste 80 cm
Sud Asiatice, Chinezi, Japonezi	Bărbați: peste 90 cm, femei: peste 80 cm
Americani de Centru și Sud	A se utiliza recomandările pentru Asia de Sud până apar informații mai specifice
Africani Sub-Sahariani	A se utiliza recomandările pentru Europa până apar informații mai specifice
Est Mediteraneani și Orientul Mijlociu (populații arabe)	A se utiliza recomandările pentru Europa până apar informații mai specifice

bogate în fibre și/sau cu un indice glicemic scăzut. O dietă modificată din punct de vedere al grăsimilor care oferă 25-40 g din totalul fibrelor, și care include cel puțin 7-13 g de fibre solubile, este foarte bine tolerată, eficientă și recomandată pentru controlul lipidelor plasmatic; pe de altă parte, nu există nici o justificare pentru recomandarea dietelor foarte slabe în carbohidrați.

Aportul de zaharuri nu ar trebui să depășească 10% din energia totală (în plus față de cantitatea prezentă în alimente naturale, cum ar fi fructe și lactate); indicații mai restrictive în ceea ce privește zaharurile sunt utile pentru cei care trebuie să scadă în greutate, care au nivele plasmatic crescute ale TG, sindrom metabolic sau diabet zaharat. Băuturile răcoritoare ar trebui utilizate cu moderație de către populația generală și ar trebui limitate drastic la persoanele cu nivel ridicat al TG.

5.4.4 Alcoolul

Consumul moderat de alcool (până la 20 g pe zi, 2 unități pentru bărbați, 10 g pe zi, o unitate pe zi pentru femei) este acceptabil pentru persoanele care consumă băuturi alcoolice prezintă un nivel normal al TG.

5.4.5 Fumatul

Încetarea fumatului are beneficii clare pentru riscul CV total, în special asupra HDL-C, dar o atenție sporită trebuie acordată pentru a preveni creșterea în greutate a persoanelor care încetează să fumeze.

5.5 Suplimentele alimentare și alimentele funcționale pentru tratarea dislipidemiilor

Strategii nutriționale inovative pentru îmbunătățirea dislipidemiilor au fost dezvoltate. Acestea sunt bazate fie pe modificarea componentelor nutriționale considerate de risc sau prin încurajarea consumului de alimente funcționale „sănătoase” și/sau a suplimentelor nutriționale; aceste așa-zise suplimentelor nutriționale (nutraceutical) care pot fi folosite ca alternative sau împreună cu medicația de reducere a lipidelor. Evaluarea nutrițională a alimentelor funcționale include nu doar căutarea evidențelor clinice cu privire la efectele benefice relevante pentru îmbunătățirea sănătății, sau pentru reducerea riscului, dar și pentru a demonstra toleranța și absența efectelor nedorite. Justificarea mențiunilor referitoare la fiecare aliment, ar trebui bazată pe rezultatele studiilor realizate pe oameni, care sunt consistente cu mențiunile propuse. Per total, dovezile existente cu privire la alimentele funcționale identificate în acest domeniu nu sunt complete. Marele dezavantaj este absența trialurilor bazate pe dietă, cu o durată suficient de mare pentru a fi relevante pentru istoria naturală a dislipidemiilor și BCV.

5.5.1 Fitosterolii

Principalii fitosteroli sunt sitosterolul, campesterol, stigmasterol; acestea se regăsesc natural în uleiuri vegetale și în cantități mai mici în legume, fructe proaspete, alune, cereale și leguminoase. Consumul de plante bogate în fitosteroli, variază de la o medie de 250 mg pe zi în Europa de Nord, la 500 mg pe zi, în țările mediteraneene. Fitostenolii concurează la absorbția intestinală cu colesterolul, modulând astfel nivelul CT.

Fitostenolii au fost adăugate în grăsimile tartinabile și uleiuri vegetale (margarină funcțională, uleiuri de gătit și unt) precum și în iaurturi și alte alimente. Cu toate acestea, structura alimentelor nu influențează eficiența de scădere a colesterolului de către fitosteroli la doze echivalente. Consumul zilnic al 2 grame de fitostenoli, poate scădea eficient CT și LDL-C cu 7-10% la oameni (cu un oarecare grad de heterogenitate printre indivizi), pe când are un efect slab, sau chiar deloc, supra nivelului HDL-C și TG. Totuși, chiar dacă efectul consumului sterolilor din plante asupra nivelului CT a fost clar evidențiat, nici un studiu nu a fost efectuat pentru efectul ulterior al acestora asupra BCV. Dar, o meta-analiza indică faptul că reducerea LDL-C se traduce în beneficii CV, independent de mecanismul implicat. Supravegherea pe termen lung este de asemenea necesară pentru a garanta siguranța utilizării regulate a produselor îmbogățite cu fitostenoli. Posibila descreștere a carotenoidelor și a vitaminelor solubile în grăsimi de către steroli/stanoli poate fi prevenită cu o dietă echilibrată cu acești nutrienți. Bazat pe scăderea LDL-C și pe absența semnelor adverse, alimentele funcționale cu steroli/stanoli din plante (cel puțin 2 grame pe zi la masa principală) pot fi luate în considerare: (i) la persoanele cu risc CV intermediar sau crescut, cu un nivel ridicat al colesterolului, care nu se califică pentru farmacoterapie; (ii) ca adjuvant al terapiei farmacologice în pacienții cu risc mare și foarte mare, care nu reușesc să atingă obiectivele referitoare la LDL-C cu statine, sau sunt intolerante la statine; (iii) la adulți sau copii peste 6 ani, cu hipercolesterolemie familială, conform ultimelor ghiduri.

5.5.2 Monacolină și drojdia din orez roșu

Drojdia din orez roșu este o sursă de pigment fermentat care a fost folosită în China ca un colorant alimentar și ca un amplificator de gust, timp de secole. Efectele hipocolesterolemice ale acesteia sunt asemănătoare cu mecanismul statinelor, prin inhibarea reductazei hidroximetilglutaril-coenzima-a, a monacolinelor, care reprezintă ingredientul bioactiv. Preparatele comerciale ale drojdiei de orez roșu au diferite

concentrații de monacoline, care reduc CT și LDL-C într-o măsură variabilă, dar siguranța pe termen lung al consumului regulat nu este documentată. Totuși, efecte secundare similare cu cele ale statinelor au fost observate la unele persoane care folosesc aceste suplimentelor nutriționale. Mai mult, calitatea acestora poate varia.

Într-un RCT din China, la pacienții cu BCV, un extract parțial purificat al drojdiei de orez roșu a redus evenimentele recurente cu 45%. Nici un alt trial nu a fost efectuat să confirme acest fapt. Un efect hipocolesterolemic relevant clinic (reducere cu până la 20%) a fost observat cu preparate din drojdie de orez roșu care oferă o doză de 2,5-10 mg de monacolina K. Suplimentele nutriționale ce conțin drojdie purificată pot fi luate în considerare la pacienții cu nivel crescut al colesterolului plasmatic, care nu se califică tratamentul cu statine prin prisma riscului CV global.

5.5.3 Fibrele din dietă

Dovezile consistente existente demonstrează un efect de scădere al TC și al LDL-C al fibrelor solubile în apă, din ovăz și orz beta-glucan. Alimentele îmbogățite cu aceste fibre sunt bine tolerate, eficiente și recomandate pentru scăderea LDL-C cu o doză de cel puțin 3 g pe zi.

5.5.4 Proteine din soia

Aceasta este indicată deoarece poate introduce o scădere modestă a LDL-C, atunci când înlocuiește proteinele de origine animală. Totuși, acest lucru nu a fost confirmat atunci când modificările în celelalte componente ale dietei au fost luate în considerare.

5.5.5 Policonasolul și berberina

Policonasolul este un amestec natural de alcooli alifatici cu lanț lung extras în principal din ceara din trestie de zahăr. Studiile arată că policonasolul din trestie de zahăr, orez sau orice alt germene de cereale nu are nici un efect semnificativ asupra LDL-C, HDL-C, TG, apoB, Lp(a), homocisteina, HD-CRP, fibrinogen sau orice alt factor de coagulare al sângelui.

Cât despre berberină, o metaanaliză recentă a evaluat efectele acesteia asupra lipidelor plasmatică la oameni; 6 trialuri au fost efectuate cu acest scop: grupul de berberină conținea 229 de pacienți, iar grupul de control 222. Studiile, care au arătat o heterogenitate semnificativă statistic, au fost efectuate în China, pe persoane de origine asiatică. Evaluarea comparativă a berberinei și a intervenției asupra stilului de viață, sau a placebo-ului, a indicat că în grupul cu berberină, nivelele LDL-C și TG plasmatică au fost mult mai eficiente

decât în grupul de control. Totuși, datorită lipsei de trialuri randomizate de înaltă calitate, eficiența berberinei în tratarea dislipidemiilor încă necesită validare suplimentară.

5.5.6 Acizi grași nesaturați n-3

Dovezile observaționale recomandă consumul, de cel puțin 2 ori pe săptămână, de pește și al suplimentelor cu acizi grași n-3 în doză mică, ceea ce poate duce la reducerea riscul de deces CV și atac vascular cerebral, în prevenția primară, dar acesta nu are un efect major asupra metabolismului lipoproteinelor plasmatică. Dozele farmacologice de acizi grași n-3 (2-3 grame pe zi) reduc nivelul TG cu până la 30%, dar o doză mai mare crește nivelul de LDL-C. Acidul alfa-linoleic (un acid gras n-3 prezent în alune, unele legume și unele uleiuri de semințe) este mai puțin eficient asupra nivelurilor TG. PUFA n-3 reduc și ele răspunsul lipemic post-prandial.

5.6 Alte elemente ale unei nutriții sănătoase care contribuie la prevenția bolilor cardiovasculare

Rezultatele trialului PREDIMED susțin clar o dietă inspirată din dieta tradițională Mediteraneană, ca o abordare eficientă asupra stilului de viață, cu scopul prevenției BCV. Acest tip de dietă este caracterizată de consumul regulat de ulei de măsline extra-virgin, fructe, nuci, legume și cereale; un aport moderat de pește și carne de pasăre și un consum scăzut de produse lactate, carne roșie, carne procesată și dulciuri; vinul este consumat cu moderație la mese. Alegerile nutriționale inspirate de acest model ar trebui recomandate atât pentru prevenția primară, cât și pentru prevenția secundară a BCV.

Un element important al acestei diete este reprezentat de consumul de cantități mari de fructe și legume, de tipuri diferite, ce asigură o cantitate suficientă de minerale, vitamine și antioxidante, în special polifenolii. Mai multe dovezi noi se acumulează asupra posibilului efect benefic al acestor compuși, care sunt de asemenea prezenți în uleiul de măsline, vinul roșu, cafea, ceai, cacao, asupra inflamației subclinice și a funcției endoteliale, precum și al influențelor benefice asupra TG plasmatică în perioadele de post, precum și în particular în perioada post prandială

Cât despre consumul de pește, cel puțin două porții pe săptămână sunt recomandate pentru populația generală, pentru prevenția BCV, împreună cu un consum regulat al altor surse de PUFA n-3 (nuci, soia și ulei de in). Pentru prevenția secundară a BCV, utilizarea suplimentelor de PUFA n-3 nu este recomandată, din cauza

recentelor dovezi care arată nici un beneficiu asupra BCV a suplimentării, la persoanele care deja au un eveniment CV. RCT-urile anterioare, unde suplimentarea cu omega-3 era prezentată cu beneficii nu au fost verificate, sau aveau un nivel slab de folosire al medicației CV standard, cum ar fi statinele.

Consumul de sare ar trebui limitat, la sub 5 grame pe zi, nu doar prin reducerea sării folosite la condimentare, dar în special a alimentelor care sunt conservate pe bază de sare; această recomandare ar trebui să fie mult mai puternică la persoanele cu hipertensiune sau sindrom metabolic.

Alegerile alimentare necesare pentru a scădea CT și LDL-C sunt sumarizate în tabelul 13. Caseta 9 enumeră măsurile ce trebuie luate în ceea ce privește stilul de viață, precum și alegerile alimentare sănătoase pentru managementul riscului CV total. Toți indivizii ar trebui sfătuiți cu privire la un stil de viață asociat unui factor de risc de BCV mai scăzut. Subiecții de risc ridicat, în particular cei cu dislipidemii, ar trebui să primească sfaturi nutriționale profesionale.

Caseta 9: Rezumat al modificărilor stilului de viață și al alegerii alimentelor sănătoase pentru managementul riscului CV total

Recomandările dietetice trebuie să țină cont întotdeauna de obiceiurile alimentare locale; totuși trebuie promovată interesul pentru alimentele sănătoase din alte culturi.

Trebuie consumate o gamă variată de alimente. Aportul energetic trebuie ajustat pentru a preveni supraponderabilitatea și obezitatea.

Trebuie încurajat consumul de fructe, legume și leguminoase, nuci, cereale și pâine integrală și pește (în special gras).

Grăsimile saturate (margarină, uleiuri tropicale, grăsimi, carne procesată, dulciuri, smântână, unt, brânză) trebuie înlocuite cu alimentele de mai sus și cu grăsimi mononesaturate (ulei de măsline extra virgin) și polinesaturate (ulei vegetal non-tropical) pentru a reduce aportul energetic la provenit din acizi grași < 1.0% din totalul energetic și grăsimile saturate < 10% (<7% în cazul pacienților cu nivele plasmatice crescute ale colesterolului)

Aportul de sare trebuie redus sub 5 g/zi prin evitarea sării de masă și limitare folosirii sării în mâncare, precum și prin folosirea de alimente proaspete sau congelate fără sare; multe alimente procesate, inclusiv pâinea, sunt bogate în sare.

Pentru cei care consumă băuturi alcoolice, se recomandă moderația (<10g/zi pentru femei și <20g/zi pentru bărbați), iar pacienții cu hipertrigliceridemie trebuie să întrerupă consumul.

Aportul de băuturi și alimente la care s-a adăugat zahăr, în special băuturi răcoritoare, trebuie limitat la persoanele supraponderale, au hipertrigliceridemie, sindrom metabolic sau diabet zaharat.

Activitatea fizică trebuie încurajată, ținându-se exerciții fizice regulate cu durată de minim 30 min/zi, în fiecare zi;

Utilizarea și expunerea la tutun trebuie evitată.

6. MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI

6.1 Statine

6.1.1 Mecanism de acțiune

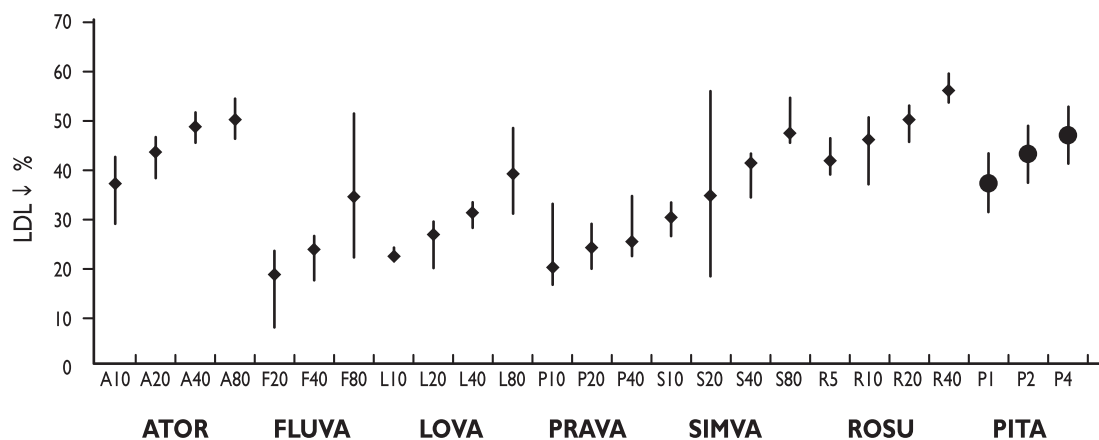
Statinele reduc sinteza colesterolului în ficat, inhibând competitiv activitatea reductazei HMG-CoA. Reducerea concentrației intracelulare a colesterolului induce o expresie crescută a LDLR la suprafața hepatocitelor, ce rezultă în consumul ridicat al LDL-C din sânge și determină reducerea plasmatică a concentrației LDL-C și a altor lipoproteine ce conțin apo-B, incluzând particulele bogate în TG.

Gradul de reducere al LDL-C este dependent de doză, și variază între diferite statine (figura suplimentară A și tabelul suplimentar A). De asemenea, există o variație interindividuală a reducerii LDL-C, cu aceeași doză de medicament. Răspunsul slab la tratamentul cu statine în studiile clinice este cauzat într-o oarecare măsură de o slabă complianță la tratamnet, dar poate fi explicat și prind-un fundament genetic, care implică variații a genelor atât implicate în metabolismul colesterolului și al statinelor, cât și în metabolismul de la nivelul ficatului. Mai mult, condițiile cauzale de mărire a colesterolului (cum ar fi hipotiroidismul) ar trebui luate în considerare. Într-adevăr, variațiile individuale la răspunsul statinelor impun monitorizarea răspunsului la inițierea terapiei.

6.1.2 Eficacitatea prevenției bolilor cardiovasculare în studii clinice

Statinele sunt printre cele mai studiate medicații în prevenția BCV, iar abordarea studiilor singulare nu fac parte din scopurile acestui ghid. Un număr de trialuri realizate la scară largă au demonstrat că statinele reduc substanțial morbiditatea și mortalitatea CV atât în prevenția primară cât și în cea secundară, la ambele sexe și la toate grupele de vârstă. Statinele au fost de asemenea dovedite a contribui la încetinirea și chiar la regresul arterosclerozei de la nivel coronarian.

MetaAnaliză. Un număr mare de metaanalize au fost efectuate pentru a analiza efectele statinelor la populații mari și în subgrupuri. În analiza datelor din trialurile de tratament al colesterolului (*Cholesterol Treatment Trialists*, CTT), peste 170000 de participanți și peste 26 de RCT cu statine au fost incluși. O reducere proporțională de 10% în mortalitatea din orice cauză și o reducere proporțională de 20% a decesului CV pentru fiecare 1mmol/L (40 mg/dL) de LDL-C redus a fost ra-



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther* . 2010;35:139-151

Mukhtar RY, et Al. *Int J Clin Pract* . 2055;59(2):239-252

Figura suplimentară 6. Sinteza sistematică și meta-analiza echivalenței terapeutice a statinelor.

ATOR = atorvastatină; LOVA = lovastatină; PRAVA = pravastatină; SIMVA = simvastatină; ROSU = rosuvastatină; PITA = pitavastatină.

portat. Riscul major de evenimente coronariene a fost redus cu 23%, iar riscului de accident vascular cerebral a fost redus cu 17% per fiecare mmol/L (40 mg/dL) de LDL-C redus. Beneficiile au fost similare la toate subgrupurile examinate. Acestea sunt semnificative în primul an, dar au fost și mai vizibile în anii următori. De asemenea, nu a existat nici o creștere a riscului pentru nici o mortalitate de tip non-CV, incluzând cancerul, pentru persoanele care primesc statine. Alte meta-analize au confirmat aceste rezultate, ajungând la aceleași concluzii. Cele mai multe metaanalize includ studii în prevenția primară, cât și secundară, dar beneficiul absolut provenit din tratamentul cu statine ar putea fi mai puțin evident la pacienții în prevenția primară, care sunt de obicei la un risc mai mic. Mai multe meta-analize au studiat specific statinele în prevenția primară. Cel mai mare dintre aceste a fost publicat ca un rezumat Cochrane în 2013. Analiza a inclus 19 studii cu diferite statine, cu o gamă oarecum variată de criterii de includere. În această analiză, mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 14%, evenimentele BCV, cu 27%, evenimentele coronariene letale și non-letale cu 27%, iar accidentele vasculare cerebrale cu 22% pe fiecare mmol/L (40 mg/dL) de LDL-C redus. Reducerea relativă de risc în prevenția primară este aceeași cu cea observată în prevenția secundară. Rezultate similare au fost observate în analiza tratamentului cu statine la persoane cu risc scăzut de boală vasculară. Totuși, ar trebui subliniat că la persoanele cu risc scăzut, reducerea de risc absolută va fi de asemenea scăzută.

Dovezile survenite din meta-analize sugerează că beneficiul clinic este independent de tipul de statine, dar depinde de dimensiunea reducerii LDL-C, astfel, tipul statinei folosite ar trebui să reflecteze reducerea LDL-C fixată ca obiectiv.

Următoarea schemă poate fi propusă:

- Evaluarea riscului CV total al pacientului.
- Implicarea pacientului cu deciziile referitoare la managementul riscului CV.
- Identificarea obiectivului LDL-C al nivelului de risc respectiv.
- Calcularea reducerii procentuale a LDL-C necesar atingerii acestui obiectiv.
- Alegerea unei statine și a dozei care, în medie, poate oferi această reducere
- Răspunsul la tratamentul cu statine fiind variabil, readjustarea dozei ar putea fi necesară
- Dacă doza cea mai mare de statine tolerată, nu atinge obiectivul, trebuie luate în considerare alte combinații de medicamente.
- Adicional, pentru subiecții cu risc foarte ridicat, o reducere de peste 50% a LDL-C ar trebui atinsă.

Desigur acestea sunt criteriile generice pentru alegerea medicației. Factori precum condiția clinică a pacientului, medicația concomitentă, tolerabilitatea medicamentelor, tradiția medicamentelor locale și costul vor avea un rol major în determinarea alegerii finale și al dozajului.

Alte efecte ale statinelor. Deși reducerea LDL-C-ului este marele efect al statinelor, alte efecte potențiale au

Tabelul suplimentar A. Procentajul reducerii LDL-C ca obiectiv, în funcție de valoarea de start				
Valoare de start a LDL-C		Reducere pentru atingerea obiectivului LDL-C, %		
mmol/L	~mg/dL	<1.8 mmol/L ~70 mg/dL	<2.6 mmol/L ~100 mg/dL	<3 mmol/L ~115 mg/dL
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-

fost sugerate (efecte pleiotropice ale statinelor). Printre aceste efecte care sunt potențial relevante pentru prevenirea BCV sunt efectele anti-inflamatorii și anti-oxidante. Efectele au fost dovedite in vitro și în sistemele experimentale, dar relevanța clinică încă este controversată.

Mai mult, efectele statinelor asupra unui număr de alte condiții medicale au fost evaluate, precum demența, steatoza hepatică, cancer, tromboembolismul venos și sindromul ovarului polichistic. Informațiile obținute sunt contradictorii, astfel, nici un efect clinic relevant nu a fost demonstrat. Statinele reduc de asemenea TG cu 30-50%, dar pot crește HDL-C cu 5-10%. Pentru indicarea statinelor în HTG, a se vedea secțiunea 7.4.

Efectul sugerat asupra Alzheimer-ului a fost recent revizuit într-o analiză Cochrane ce raportează date neconclusive cu referire la un efect pozitiv al statinelor. Mai mult studiile de caz asupra efectelor secundare neurocognitive ale statinelor nu au fost confirmate în analize pe populații de pacienți mai mari sau în meta-analize.

6.1.3 Efectele secundare ale statinelor

Statinele diferă între ele în absorbție, biodisponibilitate, adeziunea la proteinele plasmatică, excreție și solubilitate. Lovastatina și simvastatina sunt promedicamente, pe când celelalte statine sunt administrate în forma lor activă. Rata de absorbție variază între 20% și 98%. Multe statine se supun metabolizării hepatice puternice prin izoenzimele citocromului P450, mai puțin paravastatină, rosuvastatină și pitavastatină. Aceste enzime sunt exprimate în special în ficat și în peretele intestinului subțire. Deși statinele sunt în general bine tolerate, există efecte secundare care trebuie luate în considerare atunci când acestea sunt prescrise.

Muscular. Simptomele musculare sunt cele mai frecvent descrise efecte secundare ale tratamentului cu statine. Rabdmioliza este cea mai severă formă de

miopatie indusă de statine, caracterizată prin durere musculară severă, necroză musculară și mioglobulinemie ce poate duce la insuficiența renală acută și moarte. În rabdmioliză nivelul creatinin kinazei este crescut de cel puțin 10 ori, deseori până la 40 de ori peste limita superioară. Frecvența rabdmiolizei este considerată a fi de 1-3 cazuri la 100.000 pacient-an. Un efect secundar muscular mai frecvent este durerea musculară și sensibilitate (mialgie) fără elevarea CK, sau pierderi funcționale majore. Frecvența acestui efect este neclară însă, și variază între diferite rapoarte. În metaanalize ale RCT, nici o frecvență crescută la pacienții cu statine nu a fost observată. Pe de altă parte, frecvența raportată variază între 10 și 15% în studiile observaționale. Un studiu, conceput special pentru a studia efectele statinelor asupra musculaturii, sugerează că frecvența simptomelor musculare este de aproximativ 5%. Diagnosticul este bazat pe observațiile clinice și pe dispariția simptomelor după întreruperea statinelor și revine lor atunci când acestea reîncep. Simptomele sunt de cele mai multe ori vagi, și asocierea cu tratamentul cu statine este de cele mai multe ori dificil de confirmat. La pacienții cu risc mare de BCV, este esențială confirmarea diagnosticului înainte de a lăsa pacienții fără beneficiile tratamentului cu statine. Factorii de risc pentru efectele adverse musculare au fost identificați. Printre aceștia, interacțiunea cu altă terapie medicamentoasă ar trebui luată în considerare (a se vedea mai jos). Managementul practic sugerat al simptomelor musculare este dat în materialul suplimentar. La pacienții cu risc mare sau foarte mare de BCV, tratamentul cu doza cea mai mare tolerabilă de statine trebuie luat în considerare, în combinație cu un inhibitor al absorbției de colesterol, și dacă este posibil, un inhibitor al PCSK9 ar putea fi luat în considerare. Mai multe studii au arătat un efect considerabil de scădere al LDL-C al administrării alternative zilnice sau de 2 ori pe săptămână a atorvastatinei și a rosuvastatinei. Deși nici un trial clinic cu punct de vedere clar

nu există, acest tratament ar trebui luat în considerare la pacienții cu risc înalt care nu tolerează dozele zilnice al tratamentului cu statine.

Ficat. Activitatea ALT în plasmă este des folosită pentru a evalua distrugerea hepatocelulară. Creșterea medie a ALT apare la 0,5-2% din pacienții cu tratament cu statine, cel mai comun cu statine potente sau în doze mari. Definiția comună a elevației ALT relevante clinic, este o creștere de 3 ori peste limita superioară a normalului, la 2 evaluări. Elevarea medie a ALT nu este asociată cu o reală hepatotoxicitate sau schimbări ale funcției hepatice. Progresul spre insuficiența hepatică este extraordinar de rar, astfel rutina monitorizării de rutină a ALT în timpul tratamentului nu este recomandat. Pacienții cu o creștere medie a ALT datorată steatozei, au fost monitorizați în timpul tratamentului cu statine și nu a fost evidențiată nici o înrăutățire a problemelor hepatice datorate statinelor.

Diabet. Pacienții cu tratament al statinelor au pot prezenta un risc crescut de disglucemie și dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2. Într-o metaanaliză ce a inclus 91140 subiecți, riscul relativ a crescut cu 9% comparativ cu grupul placebo. Riscul absolut a crescut cu 0,2%.

O creștere minoră, dar nu relevantă clinic a hemoglobinei glicate (HbA1C) a fost observată. Numărul necesar declanșării unui caz de diabet este peste 255, pentru peste 4 ani. Totuși, riscul este mai mare la pacienții cu statine puternice, în doze mai mari iar riscul pentru diabet este mai mare la pacienții vârstnici și în prezența altor factori de risc, cum ar fi greutatea în exces sau rezistența la insulină. Per total, reducerea absolută a riscului de BCV la pacienții cu risc crescut este mai importantă decât efectele secundare posibile precum o creștere a incidenței diabetului zaharat.

Rinichi. Efectul tratamentului cu statine asupra funcției renale este încă în dezbateri. O analiza Cochrane recentă nu a descoperit nici un suport pentru efectele benefice asupra funcției renale, bazat pe studii unde clearance-ul cretininei a fost disponibil, nici un efect negativ. O frecvență crescută a proteinuriei a fost raportat pentru toate statinele, dar a fost analizat mai în detaliu rosuvastatina, probabil datorat frecvenței proteinuriei crescute la doze mari (80 mg). Cu o doză de 80 mg, o frecvență de 12% a fost raportată. Cu dozele aprobate de până la 40 mg, frecvența este mult mai scăzută și similară celei întâlnite la celelalte statine. Proteinuria indusă de statine este de origine tubulară

și este presupusă a fi datorată reducerii reabsorbției tubulare și nu a disfuncției glomerulare. În sisteme experimentale, reducerea pinocitozei a fost observată la nivelul celulei renale. Această reducere indusă de statine este legată direct de inhibarea sintezei colesterolului. În trialurile clinice, frecvența proteinuriei este în general scăzută și în cele mai multe cazuri, nu mai mare decât cea de placebo.

6.1.4 Interacțiuni

Un număr mare de interacțiuni medicamentoase cu statinele au fost descrise, care pot crește riscurile apariției efectelor secundare. Inhibitorii și inductorii de căi enzimatic implicate în metabolismul statinelor sunt sumarizate în tabelul 15. Toate statinele disponibile la acest moment, exceptând pravastatina, rosuvastatina și pitavastatina, sunt supuse unui metabolism hepatic puternic, prin CYP. Aceste isoenzime sunt în principal prezente în ficat și intestin. Paravastatina nu suferă metabolizare prin sistemul CYP, dar este metabolizat prin sulfare și conjugare. Isoenzimele CYP3A sunt cele mai abundente, dar alte isoenzime precum CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6 sunt frecvent implicate în metabolismul statinelor. Astfel, alte substraturi farmacologice a acestor CYP-uri poate interfera cu metabolismul statinelor. Prin urmare, terapia cu statine poate interfera cu catabolismul altor medicamente care sunt metabolizate de același sistem enzimatic.

Combinările de statine cu fibrați poate crește riscul pentru miopatie. Riscul este cel mai mare pentru gemfibrozil, iar asocierea acestora ar trebui evitată. Riscul crescut pentru miopatie la combinarea statinelor cu alti fibrați, cum ar fi fenofibratul, bezafibratul sau ciprofibratul pare a fi mic.

Riscul crescut pentru miopatie, cu acidul nicotinic a fost dezbătut, dar în evaluările recente, nici un risc crescut pentru miopatie nu a fost identificat cu acest agent.

Tabelul 15. Medicamente cu potențial de interacțiune cu statine, care sunt metabolizate de CYP3A4 care duc la risc crescut de miopatie și rabdomioliză (adaptare după Egan și Colman și Wiklund et al)

Agenti anti-infecție	Antagoniști de calciu	Altele
Itraconazol	Verapamil	Ciclosporină
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlopudină	Amiodaronă
Eritromicină		Ranolazină
Claritromicină		Suc de grapefruit
Telitromicină		Nefazodonă
Inhibitori de protează HIV		Gemfibrozil

6.2 Secheștrani ai acizilor biliari

6.2.1 Mecanism de acțiune

Acizii biliari sunt sintetizați la nivelul ficatului, din colesterol, și sunt apoi eliberați în lumenul intestinal, dar marea majoritate a acidului biliar este returnat în ficat din ileonul terminal prin absorbție activă. Cei 2 secheștrani vechi ai acizilor biliari, colesteramina și colestipolul, sunt 2 rășini schimbătoare de legături ale acizilor biliari. Recent, Colesevelam-ul, medicament sintetic, a fost introdus. Secheștrani ai acizilor biliari nu sunt absorbiți sistematic sau alterați de enzimele digestive, astfel, efectele clinice benefice sunt indirecte. Prin legarea acizilor biliari, medicamentele previn intrarea acizilor biliari în sânge și astfel elimină o mare parte din acizii biliari din circulația enterohepatică. Ficatul, golit de bilă, sintetizează mai mult din rezervele hepatice din colesterol. Scăderea acizilor biliari reînțorși la ficat, duce la suprareglarea enzimelor cheie, responsabile pentru sinteza acizilor biliari din colesterol, în particular CYP7A1. Creșterea în catabolismul colesterolului către acizi biliari, rezultă într-o activitate hepatică LDLR crescută, scăzând LDL-C-ul din circulație, și reducând astfel nivelul LDL-C. Acești agenți reduc de asemenea nivelul glucozei la pacienții hiperglicemici. Un review Cochrane recent a descoperit că colesevelamul, atunci când este alăturat altor agenți antidiabetici, au efecte semnificative asupra controlului glicemic; totuși, cercetarea suplimentară este necesară cu privire la impactul asupra riscului CV.

6.2.2 Eficiența în studiile clinice

La doza de vârf de 24 grame de colestiramină, 20 g de colestipol sau 4,5 g de colesevelam, o reducere de 18-25 % a LDL-C a fost observată. Nici un efect major asupra HDL-C nu a fost raportat, pe când TG au suferit creșteri la pacienții predispuși.

În trialurile clinice, secheștrani ai acidului biliar au contribuit mult la demonstrarea eficienței scăderii LDL-C și a scăderii evenimentelor CV, la pacienții cu hipercolesterolemie, cu un beneficiu proporțional cu gradul de scădere al LDL-C. Totuși, acest studiu a fost efectuat cu mult înainte ca opțiunile moderne de tratament să devină accesibile.

6.2.3 Efecte adverse și interacțiuni

Efectele adverse gastrointestinale (cel mai des, flatulență, constipația, dispepsie și greață) sunt deseori prezente cu aceste medicamente, chiar și la doze mici, care limitează utilizarea practică a acestora. Aceste efecte secundare pot fi atenuate prin începerea tratamentului cu doze mici și consumul mare de fluide. De

aceea doza ar trebui crescută gradual. Absorbția redusă a vitaminelor solubile în grăsimi a fost raportată. Mai mult, aceste medicamente ar putea crește nivelul TG circulator la unii pacienți.

Secheștrani ai acizilor biliari au o interacțiune majoră cu mai multe medicamente prescrise în mod comun, și ar trebui administrate astfel cu 4 ore înainte, sau cu o oră după alte medicamente. Colesevelam-ul reprezintă o formulă mai nouă a secheștraniilor de acizi biliari, care ar putea fi tolerată mai bine decât colesteramina. Colesevelam are mai puține interacțiuni cu alte medicamente și poate fi luat concomitent cu statinele și ale medicamente.

6.3 Inhibitori ai absorbției colesterolului

6.3.1 Mecanism de acțiune

Ezetimib este primul medicament de scădere al lipidelor care inhibă aportul intestinal al colesterolului biliar și alimentar, fără a afecta absorbția nutrienților solubili în grăsimi. Prin inhibarea absorbției colesterolului la nivelul vilozităților intestinale (prin interacțiune cu proteina Niemann-Pick C-1 Like 1 (NPC1L1)), ezetimib reduce cantitatea de colesterol livrată ficatului. Ca răspuns, ficatul reacționează prin reglarea expresiei LDLR, care duce la un clearance ridicat al LDL-C din sânge.

6.3.2 Eficiența în studiile clinice

În studiile clinice, ezetimib în monoterapie reduce LDL-C la pacienții hipercolesterolemici cu 15-22%. Terapia combinată cu ezetimib și statine oferă o reducere incrementală de 15-20%. Eficiența ezetimib în asociere cu simvastatina a fost adresată la subiecții cu stenoză aortică în studiul SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) și la pacienții cu BCR în SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (secțiunile 9.7.3 și 9.9.2). În ambele studii, o reducere a evenimentelor CV a fost demonstrată în comparația simvastatina-ezetimib vs. placebo.

În trialul IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), ezetimib a fost adăugat la simvastatină (40 mg) la pacienți, după SCA. Un total de 18144 pacienți au participat, iar la 7 ani, doar 5314 au avut un nou eveniment BCV. Cu 170 mai puține (32,7% vs. 34,7%) au fost la grupul care lua simvastatină plus ezetimib ($p=0,016$). Media LDL-C în timpul studiului a fost de 1,8 mmol/L la grupul cu simvastatină, și 1,4 mmol/L la pacienții ce luau ambele medicamente. De asemenea, accidentul vascular cerebral ischemic a fost redus cu 21% în acest trial ($p=0,008$). Nu există nici o dovadă de efecte negative cauzate de

reducerea suplimentară a LDL-C. La acest grup, tratați deja cu statine pentru a atinge obiectivele, beneficiul absolut obținut prin adăugarea ezetimibe a fost mic, dar semnificativ. Totuși, studiul susține că scăderea LDL-C prin alte mijloace decât statine este benefică și poate fi efectuată fără alte efecte secundare. Efectul benefic al ezetimib este de asemenea susținut de studiile genetice al mutațiilor NPC1L1. Mutații naturale care inactivează proteina, au fost asociate cu nivel plasmatic redus al LDL-C, și risc scăzut de BCV.

Împreună cu alte studii cum ar fi PRECISE-IVUS, IMPROVE-IT susține propunerea că ezetimib ar trebui folosit ca terapie secundară în asociere cu statine când obiectivul terapeutic nu este atins la nivelul maxim de statine tolerat sau la pacienții intoleranți la statine, sau cu contraindicații la aceste medicamente.

6.3.3 Efecte adverse și interacțiuni

Ezetimibe este absorbit rapid și metabolizat pe larg în glucuronid ezetimib activ farmacologic. Doza recomandată este de 10 mg pe zi, care poate fi administrată fie dimineața fie seara, fără nici o restrângere asupra aportului alimentar. Nu există efecte semnificative clinice legate de vârstă, sex sau rasă asupra farmacocineticii și nici o reglare a dozei nu este necesară la pacienții cu deteriorare hepatică medie sau cu insuficiența renală medie sau severă. Ezetimibe poate fi administrat concomitent cu orice altă doză de statină. Nici un efect advers major nu a fost raportat; cel mai frecvent este o creștere moderată a enzimelor hepatice și durere musculară.

6.4 Inhibitori de PCSK9

6.4.1 Mecanism de acțiune

Recent, o nouă clasă de medicamente, inhibitori ai PCSK9, a devenit accesibilă, care țintește o proteină (PCSK9) implicată în controlul LDLR. Prezența de funcție sau nivelele crescute ale acestei proteine în plasmă reduce expresia LDLR prin promovarea, anterior legării, a catabolismului lisosomal și a creșterii concentrației LDL-C, pe când nivele joase ale PCSK9 sunt în relație cu nivel plasmatic scăzut al LDL-C. Strategiile terapeutice au fost dezvoltate folosind în special anticorpi monoclonali care reduc nivelul LDL-C cu 60%, independent de prezența unei terapii de fond de scădere a lipidelor. Mecanismul de acțiune se referă la reducerea nivelului plasmatic al PCSK9, care nu mai este disponibil să lege LDLR. Deoarece această interacțiune declanșează degradarea intracelulară a LDLR, un nivel mai mic al PCSK9 va rezulta într-o prezență mai mare a LDLR la suprafața celulei și astfel, este realizată o reducere a nivelului plasmatic de LDL-C.

6.4.2 Eficiența în studiile clinice

Agenția Europeană a Medicamentului și FDA (US Food and Drugs Association) au aprobat 2 Anticorpi Monoclonari (Mabs) pentru controlul plasmatic al LDL-C. Eficiența în reducerea LDL-C este între 50 și 70%, independent de prezența unei terapii de fond (ezetimibe, statine, etc); datele preliminare din trialurile de faza a 3-a sugerează o reducere a evenimentelor CV în linie cu reducerea LDL-C obținut. O metaanaliză recentă a confirmat aceste descoperiri. Nici un efect major nu a fost raportat asupra HDL-C sau a TG plasmatic. Totuși, efectul asupra TG trebuie reconfirmat la persoane cu un nivel mai mare al TG plasmatic de început.

Dat fiind mecanismul de acțiune, aceste medicamente sunt eficiente la reducerea LDL-C la toți pacienții cu capacitate de exprimare a LDLR în ficat. Astfel, această abordare farmacologică este eficientă în marea majoritate a pacienților, incluzând cei cu FH heterozigotă, și, într-o măsură mai mică, aspra celor cu FH homozigotă cu exprimare rezuală a LDLR. Cei cu deficiențe ale receptorilor au un răspuns mai slab la terapie.

Persoanele cu un risc CV total foarte mare, persoanele cu FH heterozigotă și o parte din cei cu FH homozigotă, la dozele maxim tolerate la început și de primă sau secundară terapie și/sau în afereză și care sunt intolerante la statine cu nivele mari persistente ale LDL-C sunt candidații pentru utilizarea acestei medicații.

6.4.3 Efecte adverse și interacțiuni

De obicei anti-PCSK9 Mabs sunt injectați subcutanat, de obicei odată la 2 săptămâni, în doze de până la 150 mg. Potențialul de interacțiune cu alte medicamente administrate oral este absent, deoarece acestea nu interacționează cu farmacocinetica sau farmacodinamica. Anti-PCSK9 Mabs nu modulează căi implicate în biotransformarea sau inserarea/extragerea medicației din celule. Printre cele mai frecvente efecte secundare sunt mâncărimi la nivelul injecției și simptome de gripă. În unele studii, o creștere a efectelor neurocognitive au fost descris, însp această descoperire necesită investigație suplimentară.

6.5 Acidul nicotinic

Acidul nicotinic are o acțiune largă de modulare a lipidelor, crescând HDL-C într-o manieră dependentă de doză, cu până la 25% și reducând LDL-C cu până la 15-18% și TG cu 20-40% la o doză de 2 grame pe zi. Acesta e unic în scăderea Lp(a) cu până la 30% la această doză. După 2 studii mari cu acid nicotinic, unul cu niacin cu eliberare prelungită și unul cu niacin plus laropirant, care nu au arătat nici un efect benefic, ci

Tabelul 16. recomandari pentru tratamentul farmacologic al hipercolesterolemiei			
Recomandare	Clasă	Nivel	Referință
Prescrierea statinelor până la doza maxim recomandată sau maxim tolerabilă pentru atingerea obiectivului	I	A	62,64,68
În cazul intoleranței la statine, ezetimibe sau sechestranți ai acizilor biliari sau acestea în combinație ar trebui luate în considerare	IIa	C	239,256,257
Dacă obiectivul nu este obținut, combinarea statinelor cu un inhibitor al absorbției de colesterol ar trebui luat în considerare	IIa	B	63
Dacă obiectivul nu este atins, combinarea statinelor cu un sechestrant al acidului biliar ar trebui luat în considerare	IIb	C	
La pacienții cu risc foarte crescut, cu LDL-C constat ridicat, în ciuda tratamentului cu doza maximă de statine tolerată, în combinație cu ezetimib, sau la pacienții cu intoleranță la statine, un inhibitor al PCSK9 ar trebui luat în considerare	IIb	C	115,116

chiar o frecvență ridicată a efectelor adverse serioase, nici o medicație ce conține acid nicotinic nu este aprobată în prezent în Europa. Pentru rolul niacin-ului în hipertrigliceridemie, a se vedea secțiunea 7.6.

6.6 Combinații de medicamente

Deși obiectivele LDL-C sunt atinse cu monoterapie, la majoritatea pacienților, o proporție semnificativă de pacienți cu risc foarte mare sau pacienți cu nivel foarte mare al LDL-C necesită tratamente adiționale. Există de asemenea, pacienți care sunt intoleranți la statine sau care nu pot tolera doze mari de statine. În acest caz, terapia combinată ar trebui luată în considerare (tabelul 19). Mai multe informații cu privire la intoleranța la statine sunt furnizate în figura suplimentară C.

6.6.1 Statine și inhibitori ai absorbției colesterolului

Această combinație de statine și ezetimib este discutată anterior (secțiunea 6.3.2)

6.6.2 Statine și sechestranți ai acizilor biliari

Această combinație ar putea fi utilă în atingerea obiectivelor LDL-C. În medie, folosirea suplimentară a unui sechestrant al acidului biliar pe lângă statine reduce LDL-C cu un suplimentar de 10-20%. Totuși, nu există trialuri publicate cu rezultate clinice ale combinației dintre sechestrant al acizilor biliari convențional sau colesevelam în combinații cu alte medicamente. Combinația s-a dovedit a reduce ateroscleroza, așa cum a fost evaluat prin angiografie coronariană.

6.6.3 Alte combinații

La pacienții cu risc crescut, precum cei cu FH, sau în cazuri de intoleranță la statine, alte combinații ar putea fi luate în considerare. Co-administrarea de ezetimib și a sechestranților acizilor biliari au rezultat într-o reducere suplimentară a LDL-C, fără nici un alt efect adițional asupra efectelor secundare menționate pentru fiecare în parte. Studii clinice cu aceste combinații nu au fost efectuate.

Alimentele funcționale ce conțin fitosteroli, precum și sterolii proveniți din plante reduc nivelul LDL-C cu 5-10% adițional, la pacienții care iau o doză stabilă de statine, și, în această combinație, sunt bine-tolerate și sigure. Fitosterolii și sterolii din plante ar trebui luați deseori după masă, însă, încă nu este clar dacă acest lucru reduce riscul BCV, deoarece nici un trial cu aceștia în combinație cu alte medicamente de reducere a lipidelor sunt disponibile pentru scopuri CV. Combinația de drojdie roșie și statine nu este recomandată.

La pacienții cu risc crescut, cu LDL-C crescut constant, în ciuda tratamentului cu doză maximă de statine, în combinație cu ezetimib, sau la pacienții cu intoleranță la statine, un inhibitor de PCSK9 poate fi luat în considerare.

Recomandările pentru tratamentul hipercolesterolemiei sunt prezentate în tabelul 16.

7. MEDICAMENTELE UTILIZATE PENTRU TRATAMENTUL HIPERTRIGLICERIDEMIEI

7.1 Trigliceridele și riscul cardiovascular

Deși rolul TG ca factor de risc pentru BCV a fost foarte dezbătut, date recente susțin rolul lipoproteinelor bogate în TG ca factor de risc pentru BCV. Mari studii prospective au raportat că TG post-prandiale prezic riscul de boală coronariană (BC) mai fidel decât TG a jeun. Date recente din studii genetice ce au utilizat modelul randomizării Mendeliene au legat în mod consecvent atât nivelurile TG à jeun cât și colesterolul rezidual de riscul crescut de evenimente CV și de mortalitatea generală. Colesterolul rezidual este un parametru calculat în aceste studii și este egal cu CT - (HDL-C + LDL-C). Aceste date genetice au confirmat poziția colesterolului rezidual ca factor cauzal de ateroscleroză și evenimente CV. Recent, colesterolul rezidual s-a dovedit a fi un bun marker surogat pentru TG și alte reziduuri. Pondere HTG ca factor de risc pentru BCV

Tabelul 17. Cauze posibile de HTG
Predispoziție genetică
Obezitate
Diabet zaharat tip 2
Consum de alcool
Dietă bogată în glucide simple
Boală renală
Hipotiroidie
Sarcină (fiziologic concentrația de TG se dublează în timpul trimestrului trei)
Paraproteinemii sau afecțiuni autoimune ca LES
Numeroase medicamente, incluzând:
<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi • Estrogeni, în special cei administrați oral • Tamoxifen • Antihipertensive: blocante beta-adrenergice (în grade diferite), tiazidice • Isotretinoină • Rășini chelatoare de acizi biliari • Ciclosporină • Regimuri antiretrovirale (inhibitori de proteaze) • Medicație psihotropă: fenotiazine, antipsihotice de generația a doua

este subliniată de faptul că aproximativ o treime dintre adulți au nivelurile TG mai mari de 1,7 mmol/L (150 mg/dL). HTG poate avea cauze diferite (Tabelul 17), printre care natura poligenică fiind cea mai importantă în relație cu prevenția BCV.

7.2 Definiția hipertrigliceridemiei

Definiția categoriilor de niveluri ridicate ale TG a jeun pare a fi ușor variabilă în diferite ghiduri și recomandări. Conform consensului EAS, HTG ușoară spre moderată este definită ca TG >1,7 mmol/L (150 mg/dL) și <10 mmol/L (880 mg/dL); TG >10 mmol/L este definită ca HTG severă. Vârsta/sex, rasă/etnie și stil de viață sunt factori ce influențează TG serice. În populația generală din Copenhaga, aproximativ 27% aveau TG >1,7 mmol/L. HTG severă este asociată cu risc crescut de pancreatită acută.

7.3 Strategii de menținere sub control a TG plasmatic

Este de dorit un nivel al TG a jeun $\leq 1,7$ mmol/L. Primul pas este de a identifica posibilele cauze ale HTG și de a evalua riscul CV total. Scopul primordial este să se atingă nivelul LDL-C recomandat în funcție de riscul CV total. Prin comparație cu dovezile copleșitoare ce susțin beneficiile reducerii LDL-C, cele ce susțin be-

neficiile scăderii nivelurilor TG sunt încă modeste și derivă din analize de subgrup sau post hoc. Totuși, argumente recente pentru TG ca factor cauzal ar putea încuraja reducerea lor.

Deși riscul de BCV este crescut dacă TG >1,7 mmol/L (150 mg/dL), utilizarea medicației pentru scăderea TG poate fi luată în considerare doar în cazul pacienților cu risc crescut, când TG >2,3 mmol/L (200 mg/dL) și nu pot fi reduse prin schimbarea stilului de viață. Terapia farmacologică include statine, fibrați, inhibitori de PCSK9 și n-3 PUFA.

Pentru informații referitoare la modificarea stilului de viață, vezi capitolul 5.

7.4 Statinele

Deoarece statinele au efecte semnificative atât asupra mortalității, cât și asupra majorității factorilor de prognostic ai BCV, acestea sunt prima alegere pentru a reduce riscul de BCV și nivelurile moderat crescute ale TG. Statinele mai puternice (atorvastatina, rosuvastatina și pitavastatina) au realizat o scădere considerabilă a nivelurilor TG, în special utilizând doze crescute la subiecții cu hipertrigliceridemie. În analizele de subgrup din trialurile cu statine, diminuarea riscului este aceeași la pacienții cu HTG și la cei normotrigliceridemici.

Tabelul 18. Recomandări pentru tratamentul farmacologic al HTG		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Terapia farmacologică trebuie să fie considerată la subiecții cu risc înalt și cu TG >2,3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B
Tratamentul cu statine poate fi luat în considerare ca medicație de elecție pentru a reduce riscul pentru BCV la pacienții cu risc înalt și HTG.	IIb	B
La pacienții cu risc înalt și TG >2,3 mmol/L (200 mg/dL) în ciuda tratamentului cu statine, fenofibratul poate fi luat în considerare în asociere cu statinele.	IIb	C
BCV=boli cardiovasculare; TG=trigliceride; a Clasa de recomandare; b Nivel de evidență.		

7.5 Fibratii

7.5.1 Mecanism de acțiune

Fibratii sunt agoniști ai receptorilor activați de inductorii proliferării peroxizomilor α (PPAR- α), acționând prin intermediul factorilor de transcripție asupra etapelor diferite din metabolismul lipidelor și lipoproteinelor. Prin interacțiunea cu PPAR- α , fibratii recrutează diferiți cofactori și reglează expresia genică. Prin urmare, fibratii au o bună eficacitate în scăderea nivelurilor TG à jeun cât și a celor postprandiale și a particulelor reziduale de lipoproteine bogate în TG (TRL). Efectele de creștere a HDL-C ale fibratiilor sunt modeste.

7.5.2 Eficacitatea în trialurile clinice

Efectele clinice ale fibratiilor sunt în principal ilustrate prin 5 trialuri clinice randomizate (TCR) prospective: *Helsinki Heart Study* (HHS), *Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) Study, *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) și *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) study, unde fenofibrat a fost adăugat la terapia cu statine.

Deși *Helsinki Heart Study* a raportat o reducere semnificativă a riscului de evenimente CV cu gemfibrozil, nici FIELD și nici ACCORD nu au arătat o diferență în acest sens. Scăderi în rata IM non-fatal au fost raportate, deși deseori ca rezultat al analizelor post hoc. Efectul a fost mai evident la subiecții cu HTG/hipoHDL-C. Totuși, datele privitoare la alți factori de prognostic au rămas echivoce. Doar un studiu, ACCORD, a analizat efectul unui fibrat ca și tratament adițional la cel cu statine. Nu a fost înregistrat niciun beneficiu global în două metaanalize recente. Rezultatele altor metaanalize sugerează risc redus de evenimente CV la pacienții cu HTG și hipoHDL-C tratați cu fibrati, dar nicio scădere în BCV sau mortalitatea generală. Așadar, eficacitatea globală a fibratiilor în prognosticul BCV este mult mai slabă decât cea a statinelor. În ansamblu, posibilele beneficii ale fibratiilor necesită confirmare.

7.5.3 Efecte adverse și interacțiuni

Fibratii sunt în general bine tolerați cu efecte adverse ușoare, intoleranțele gastrointestinale fiind raportate la <5% dintre pacienți și erupțiile cutanate la 2%. În general, miopia, creșterea enzimelor hepatice și litiaza biliară veziculară reprezintă cele mai bine cunoscute efecte adverse asociate cu terapia cu fibrati. În studiul FIELD, creșteri mici, dar semnificative ale incidenței pancreatitei (0.8% vs. 0.5%) și tromboembolismului pulmonar (1.1% vs. 0.7%) și o tendință nesemnificativă de creștere a incidenței trombozei venoase

profunde (1.4% vs. 1.0%) au fost observate la cei la care s-a administrat fenofibrat comparativ cu grupul placebo; este concordant cu informațiile obținute de la alte studii cu fibrati. Creșterea atât a CK (>5 ori peste VN) cât și a ALT (>3 ori peste VN) au fost raportate mai frecvent la pacienții sub tratament cu fenofibrat față de grupul placebo, dar incidența acestor anomalii a rămas <1% în ambele grupuri. În studiul FIELD, un caz de rhabdmioliză a fost raportat în grupul placebo și trei cazuri în grupul tratat cu fenofibrat. Riscul miopatiei a fost raportat ca fiind de 5,5 ori mai mare în cazul utilizării fibratiilor în monoterapie comparativ cu tratamentul cu statine. Riscul miopatiei este mai mare la pacienții cu BRC și variază cu tipurile de fibrati și statine utilizate în combinație. Acest lucru se explică prin interacțiunea farmacologică dintre diferiți fibrati și glucuronidarea statinelor. Gemfibrozil inhibă metabolizarea statinelor via calea glucuronidării, care duce la o creștere a concentrației plasmatiche de statine. Cum fenofibratul nu împarte aceleași căi farmacologice ca gemfibrozilul, riscul miopatiei este mult mai mic cu această terapie combinată.

Ca și clasă, s-a raportat că fibratii cresc creatinina serică și homocisteina atât în studiile pe termen scurt cât și în cele pe termen lung. Creșterea creatininei serice pare a fi complet reversibilă după sistarea tratamentului cu fibrati. Date din metaanalize sugerează că o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG) nu reflectă niciun efect advers asupra funcției renale. Creșterea homocisteinei de către fibrati a fost considerată relativ inofensivă în relație cu riscul de BCV. Totuși, creșterea homocisteinei indusă de fibrati poate încetini creșterea HDL-C și apoA1, iar aceasta poate duce la mai puține beneficii decât cele estimate privind parametrii prognostici. Homocisteina crescută promovează de asemenea tromboza, iar tendința crescută a incidenței trombozei venoase profunde observată în studiul FIELD a fost asociată cu valori de referință ale homocisteinei, dar nicio interacțiune nu a fost observată între creșterea homocisteinei determinată de fibrati și evenimentele tromboembolice venoase.

7.6 Acidul nicotinic

7.6.1 Mecanism de acțiune

S-a raportat că acidul nicotinic scade aflusul gras acid către ficat și secreția VLDL de către ficat. Acest efect pare a fi mediat în parte de acțiunea lipazei hormon-sensibile din țesutul adipos. Acidul nicotinic are locurile de acțiune principale atât în ficat cât și în țesutul adipos. În ficat, acidul nicotinic inhibă diacilglicerol aciltransferaza-2 (DGAT-2), rezultând scăderea secre-

ției de particule VLDL din ficat, ceea ce se reflectă și în reducerea particulelor IDL și LDL. Acidul nicotinic crește HDL-C și apoA1 în principal prin stimularea producției hepatice de apoA1. Efectele acidului nicotinic asupra lipolizei și a mobilizării acizilor grași în adipocite sunt bine implementate.

7.6.2 Eficacitatea în trialurile clinice

Acidul nicotinic are efecte multiple asupra lipidelor serice și asupra lipoproteinelor. Acidul nicotinic reduce eficient nu numai TG, dar și LDL-C, demonstrând efectul său asupra apolipoproteinelor B. Acidul nicotinic crește apolipoproteinele A1, ceea ce duce la creșterea HDL-C și apoA1. La o doză zilnică de 2 g reduce TG cu 20-40% și LDL-C cu 15-18% și crește HDL-C cu 15-35%. Efectul favorabil asupra măsurătorilor angiografice a fost raportat în *Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)* și în *HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)*.

Două mari trialuri clinice randomizate [*the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)* și *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)*] ce au utilizat acid nicotinic cu eliberare prelungită (EP) vs. placebo adăugat tratamentului cu simvastatin, și, respectiv, acid nicotinic EP/laropirant vs. placebo la pacienți tratați cu simvastatin (plus, la recomandare, ezetimib), nu au reușit să raporteze beneficii ale tratamentului cu privire la riscul CV și au pus sub semnul întrebării poziția și beneficiile acidului nicotinic în managementul lipidic. Mai mult, a existat o creștere a frecvenței efectelor adverse severe în grupul tratat cu acid nicotinic. Din momentul în care Agenția Europeană a Medicamentului (AEM) a suspendat acidul nicotinic EP/laropirant, această opțiune terapeutică nu mai este valabilă în Europa.

7.7 Acizii grași n-3

7.7.1 Mecanism de acțiune

Acizii grași n-3 [acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA)] sunt utilizați în doze farmaceutice pentru scăderea TG. Acizii grași n-3 (2-4 g/zi) acționează asupra lipidelor și lipoproteinelor, în special asupra concentrației de VLDL. Mecanismul de fond este puțin înțeles, deși poate ține, cel puțin într-o oarecare măsură, de proprietatea lor de a interacționa cu PPAR și de a scădea secreția de apoB.

7.7.2 Eficacitatea în trialurile clinice

Acizii grași n-3 reduc TG, dar efectele lor asupra altor lipoproteine este controversat. Este necesară

obținerea mai multor informații ce țin de prognosticul clinic pentru a justifica prescrierea de acizi grași n-3. Dozele de EPA sau DHA recomandate pentru a scădea TG au variat între 2-4 g/zi. Trei studii recente ce au utilizat EPA la subiecți cu HTG au raportat o reducere semnificativă în serul plasmatic de până la 45% într-o manieră doză-dependentă. Eficacitatea acizilor grași omega-3 în scăderea TG a fost enunțată și în metaanalize. O metaanaliză a inclus 63030 de subiecți din 20 de trialuri și a raportat că nu există nicio influență globală al acizilor omega-3 asupra evenimentelor CV {risc relativ [RR] 0.96 [95% interval de încredere (CI) 0.90, 1.02]; P = 0.24} sau asupra mortalității generale [RR 0.95(95% CI 0.86, 1.04); P = 0.28]. Un important efect secundar a fost intoleranța digestivă. Administrația alimentelor și medicamentelor (FDA) a aprobat utilizarea acizilor grași (cu prescripție medicală) ca adjuvant la dietă dacă TG >5,6 mmol/L (496 mg/dL). Deși un studiu japonez recent la pacienți cu hipercolesterolemie a raportat o reducere cu 19% a riscului CV, datele rămân neconcludente, iar eficacitatea lor clinică pare a fi legată de efectele lor non-lipidice. Două trialuri placebo-controlate randomizate [*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT)* și *Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)*] ce studiază beneficiile potențiale ale EPA asupra riscului CV la pacienți cu HTG sunt în desfășurare. REDUCE-IT are ca scop recrutarea a ~8000 de subiecți și STRENGTH a 13000 de subiecți.

7.7.3 Siguranță și interacțiuni

Administrarea acizilor grași n-3 pare a fi sigură și fără interacțiuni clinice semnificative. Totuși, efectele antitrombotice pot crește riscul de sângerare, mai ales când se administrează concomitent cu aspirină/clopidogrel. Datele recente ale unui studiu au asociat riscul de cancer de prostată cu aport nutrițional bogat în acizi grași n-3.

Tabelul 19. Rezumat al eficacității combinațiilor farmacologice în managementul dislipidemiilor mixte

O combinație de statine cu fibrați poate fi considerată atunci când există riscul de miopatie, dar combinația cu gemfibrozil ar trebui evitată.
Dacă TG nu sunt sub control cu statine sau fibrați, prescrierea de acizi grași n-3 poate fi luată în considerare pentru a continua scăderea TG, iar aceste combinații sunt sigure și ușor tolerate.
TG=trigliceride

8. MEDICAMENTELE CARE INFLUENȚEAZĂ LIPOPROTEINELE CU DENSITATE ÎNALTĂ (HDL-COLESTEROLUL)

Niveluri scăzute ale HDL-C constituie un factor predictiv puternic, independent și invers al riscului de apariție prematură a aterosclerozei. Mai mult, creșterea riscului CV determinată de HDL-C scăzut este dramatică mai ales când HDL-C este în intervalul 0,65-1,17 mmol/L (25-45 mg/dL). Rezultatele metaanalizei a 4 studii, care au presupus utilizarea ecografiei intravasculare pentru a evalua schimbări în volumul aterosclerozelor coronariene, au indicat că elevarea HDL-C cu $\geq 7,5\%$, împreună cu reducerea LDL-C la o țintă de 2,0 mmol/L (< 80 mg/dL) reprezintă condiția minimă pentru regresia plăcii.

Tabelul 18. Recomandări dacă se ia în considerare tratamentul HDL-C scăzut		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Statinele și fibrații cresc HDL-C în măsură similară și aceste medicamente pot fi luate în considerare.	IIB	B
Eficacitatea fibraților pentru creșterea HDL-C poate fi atenuată la persoanele cu diabet zaharat tip 2.	IIB	B

a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență. c Referințe ce susțin recomandările. HDL-C= colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă

Subiecții cu diabet zaharat tip 2 sau cei cu dislipidemie mixtă sau combinată, cu insuficiență renală sau hepatică sau cu boli autoimune deseori se prezintă cu concentrații plasmatice scăzute de HDL-C. Pe lângă HDL-C scăzut, aceste patologii au caracteristic un grad moderat sau marcat de HTG. Metabolismul intravasculare al lipoproteinelor bogate în TG (în principal VLDL) este intim legat de cel al HDL. O creștere a HDL-C drog-indusă poate duce la reducerea conținutului de colesterol atât al VLDL cât și al LDL. Importanța reducerii VLDL-C și LDL-C în aceste circumstanțe tinde să difere marcat în funcție de mecanismul de acțiune specific al agentului farmaceutic în cauză, de doza utilizată și de fenotipul lipidic de bază. Mai mult, gradul de creștere a HDL-C la cei care urmează tratament tinde să fie mai mare la subiecții cu valorile HDL-C cele mai mici.

Opțiunile disponibile de creștere a HDL-C scăzut sunt relativ puține. Deși nivelurile HDL-C pot fi crescute până la 10% prin adoptarea schimbării stilului de viață, incluzând scăderea ponderală, activitatea fizică, suprimarea fumatului și consumul moderat de alcool, mulți pacienți vor avea nevoie de intervenție farma-

cologică dacă creșterea HDL-C este modestă. Totuși, până acum nu a existat nicio dovadă directă concretă că elevarea HDL-C are influență în prevenția BCV. Studii recente care au avut ca scop testarea acestei ipoteze nu au reușit să demonstreze vreun efect benefic [ILLUMINATE (torcetrapib), Dalcetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), ACCELERATE (evacetrapib), HPS2-THRIVE (acid nicotinic plus statină), AIM-HIGH (acid nicotinic plus statina din schema deja administrată)], deși selecția loturilor din ultimele două studii se pare că nu ar fi fost optimă. Studiul în desfășurare cu inhibitorul proteinei de transfer a colesterol-esterului, *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification* (REVEAL), va oferi mai multe informații.

8.1 Statinele

Statinele produc creșteri moderate ale HDL-C. Într-o metaanaliză a unor studii intervenționale pe pacienții dislipidemici, creșterile HDL-C au variat în funcție de doză la respectivele statine; aceste creșteri au fost în general în intervalul 5-10%. Ca rezultat al reducerii marcate a apolipoproteinelor B aterogene de către statine, este dificil de cuantificat efectul pe care îl au la nivelul HDL-C și măsura în care contribuie la scăderea globală a riscului CV, observată consecvent în studiile intervenționale cu statine. În ciuda acestui efect, totuși, riscul CV înalt asociat nivelurilor scăzute de HDL-C a fost doar parțial corectat prin tratamentul cu statine în studiul *Treatment to New Targets* (TNT).

8.2 Fibrații

Ca și clasă de medicamente, fibrații diferă în potențialul lor de a modifica profilul lipidic aterogenic prin scăderea nivelurilor TG (până la 50%) și prin creșterea celor de HDL-C (până la 10-15% în studiile pe termen scurt). Totuși, efectul de scădere a HDL-C a fost mult mai puțin important (~5%) în studiile intervenționale pe pacienți cu diabet zaharat tip 2; astfel de diferențe par să reflecte variații ale afinității relative de legare a PPAR, în special a PPAR- α .

8.3 Acidul nicotinic

Acidul nicotinic pare să crească HDL-C prin reducerea parțială a catabolismului HDL și, în principal, prin creșterea sintezei de apoA1 în ficat. Acest ultim efect este considerat a fi cel mai relevant pentru funcțiile HDL. Eficacitatea sa în studiile clinice, efectele adverse și interacțiunile medicamentoase sunt descrise în secțiunea 7.6.

8.4 Inhibitorul proteinei de transfer a colesterol-esterului (CETP)

Până în prezent, cea mai eficientă abordare farmacologică de creștere a HDL-C scăzut a implicat inhibiția directă a CETP prin mici inhibitori moleculari, care pot induce o creștere a HDL-C cu $\geq 100\%$ în funcție de doza administrată. Din cei trei inhibitori CETP dezvoltați la început (torcetrapib, dalcetrapib și anacetrapib), torcetrapib a fost retras după un exces de mortalitate în lotul cu torcetrapib din studiul *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE). Studiul *Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes* (ACCELERATE) în care s-a administrat evacetrapib la subiecții cu sindrom coronarian acut aflați sub tratament cu statine s-a sistat din motive ineficacitate.

Retrospectiv, se pare că efectele nocive ale torcetrapib s-au datorat în mare parte toxicității complementare de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). Rezultatele studiului cu dalcetrapib (Dal-OUTCOMES) nu au arătat niciun efect la pacienții cu SCA. Trialurile de fază III cu anacetrapib (REVEAL) sunt în desfășurare.

8.5 Perspective de viitor

Dezvoltări majore în căutarea agenților eficienți în creșterea HDL-C și apoAI cu beneficiu concomitent în ateroscleroză și evenimente cardiovasculare sunt la orizont. Printre ele, un interes major este asupra peptidelor ce mimează apoAI, care nu sunt doar active în efluxul celular al colesterolului, dar exercită și o plajă largă de activități biologice incluzând efectele antiinflamatorii și imunomodulatoare. Totuși, studiile genetice ce sugerează că HDL-C scăzut nu cauzează BCV pot ridica îndoială asupra posibilității acestor opțiuni terapeutice.

9. MANAGEMENTUL DISLIPIDEMIEI ÎN DIFERITE SITUAȚII CLINICE

9.1 Dislipidemiile familiale

Nivelurile lipidelor plasmatice sunt determinate în mare parte de factori genetici. În formele extreme, acest lucru se manifestă ca hiperlipidemie familială. S-au identificat un număr de tulburări monogenice ale metabolismului lipidic; printre acestea, FH este cea mai frecventă și se află în relație stransă cu BCV. În general, la pacienții cu dislipidemie modul de transmitere a bolii nu sugerează existența unei singure erori genice (monogenică) cauzatoare de anomalii, ci mai degrabă exis-

Tabelul 21. Criteriile de diagnostic clinic al HeFH conform Dutch Lipid Clinic Network	
Criterii	Scor
Antecedente familiale	
Rudă de gradul întâi cu boală coronariană sau vasculară prematură (bărbați: <55 ani; femei: <60 ani) sau Rudă de gradul întâi cu LDL-C peste percentila 95	1
Rudă de gradul întâi cu xantoame tendinoase și/sau arc cornean sau Copii <18 ani cu LDL-C peste percentila 95 (vezi 9.1.2.3)	2
Antecedente clinice	
Pacient cu boală coronariană prematură (bărbați: <55 ani; femei: <60 ani)	2
Pacient cu boală vasculară cerebrală sau periferică	1
Examen clinic	
Xantoame tendinoase	6
Arc cornean sub vârsta de 45 ani	4
LDL-C	
LDL-C ≥ 8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analiză ADN	
Mutații funcționale la nivelul LDLR, apoB sau PCSK9	8
Alegeți doar un scor pe grupă, cel mai potrivit	
Diagnostic (diagnosticul se bazează pe numărul total de puncte obținute)	
FH „certă” necesită >8 puncte	
FH „probabilă” necesită 6-8 puncte	
FH „posibilă” necesită 3-5 puncte	
FH=hipercolesterolemie familială; LDL-C=cholesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă.	
* Se exclude una pe cealaltă (ex. Maxim 6 puncte dacă ambele sunt prezente)	

tența mai multe variante ale genelor lipoproteinelor, care, individual, nu au efect semnificativ, dar cumulate influențează nivelurile CL, TG sau HDL-C. Modul de transmitere este poligenic. Frecvent se observă LDL-C crescut, TG crescute sau HDL-C scăzut și la alți membri ai familiei.

9.1.1 Hiperlipidemia familială combinată

Hiperlipidemia familială combinată (FCH) este o dislipidemie cu prevalență crescută (1:100) și o cauză importantă de boală coronariană (BC) prematură. FCH este caracterizată prin niveluri crescute ale LDL-C, TG sau ale amândurora. Fenotipul variază chiar printre membrii aceleiași familii. FCH împarte o supra-punere fenotipică importantă cu diabetul zaharat tip 2 și sindromul metabolic. FCH este o boală complexă, iar fenotipul este determinat de interacțiunea multiplelor gene de susceptibilitate cu factorii de mediu. Fenotipul, chiar în interiorul unei familii, arată variabilitate înaltă inter- și intrapersonală bazată pe valorile lipidice (TG, LDL-C, HDL-C și apoB). Așadar, diagnosticul este de obicei ratat în practica clinică; combinația apoB >120 mg/dL + TG >1,5 mmol/L (133 mg/dL) cu antecedente heredocolaterale de BCV prematură poate fi folosită pentru a identifica subiecți care cel mai probabil au FCH. În prezent, se desfășoară cercetări pentru a defini markeri genetici; se speră că această abordare să faciliteze diagnosticarea acestei frecvente dislipidemii genetice.

Conceptul de FCH este prețios clinic și în evaluarea riscului CV. Include atât importanța cunoașterii antecedentelor heredocolaterale în deciderea agresivității tratamentului dislipidemiei cât și faptul că nivelurile crescute de LDL-C sunt mai riscante dacă există și HTG. Tratamentul cu statine scade riscul CV cu același grad la pacienții cu HTG și la cei fără. Pentru că riscul absolut este deseori mai mare la cei cu HTG, aceștia vor avea beneficii mai mari urmând tratament hipocolesterolemiant.

9.1.2 Hipercolesterolemia familială

9.1.2.1 Hipercolesterolemia familială heterozigotă

Hipercolesterolemia familială (FH) este dislipidemie monogenică frecventă cauzatoare de BCV din cauza nivelurilor serice crescute de LDL-C pe parcursul întregii vieți. Lăsată netratată, bărbații și femeile cu FH heterozigotă (HeFH) dezvoltă BC înainte de 55 respectiv 60 de ani. Însă, descoperită precoce și tratată corespunzător, riscul de BC poate fi redus dramatic, câteva studii enunțând o speranță de viață normală.

Frecvența HeFH în populație a fost estimată în trecut la 1/500; însă, studii recente pe populații întregi au

sugerat că frecvența este mai mare, în unele populații ajungând la 1/137. Extrapolând de la datele disponibile, frecvența HeFH poate fi estimată între 1/200 și 1/250, numărul total de cazuri situându-se între 14 și 34 de milioane în întreaga lume. Doar o fracțiune minoră dintre acestea sunt identificate și tratate corespunzător. Riscul de BC la indivizii cu HeFH certă sau probabilă este estimat a fi de 10 ori mai mare.

FH este o boală monogenică cauzată de mutații cu pierdere de funcție la nivelul LDLR sau apoB sau mutații cu câștig de funcție la nivelul genei PCSK9; 95% dintre FH este cauzată de mutația LDLR. Mai mult de o mie de mutații diferite au fost identificate în LDLR cauzând FH. Aceste mutații diferite cauzează funcție redusă sau pierdere completă de funcție. Pierderea completă a funcției receptorului este asociată cu o boală mai severă. 4-5% din FH este cauzată de mutații ale apoB determinând legare redusă la LDLR și 1% de mutații ale genei PCSK9 ducând la catabolism crescut al LDLR.

Diagnosticul FH este, de cele mai multe ori, bazat pe tabloul clinic. S-au elaborat criterii diferite de diagnostic. Cele mai frecvent utilizate criterii din *Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)* sunt ilustrate în Tabelul 21. Alte criterii sunt din registrul Simon Broome sau criteriile WHO.

Diagnosticul clinic al HeFH se bazează pe antecedentele familiale de hipercolesterolemie sau BC, pe antecedentele personale legate de BCV și pe examenul clinic. În final, diagnosticul poate fi verificat prin demonstrarea mutațiilor cauzatoare la nivelul celor trei gene patogene. Totuși, în majoritatea studiilor, frecvența mutațiilor detectabile la pacienții cu HeFH clinică certă sau probabilă este de doar 60-70%. Acest lucru sugerează că o parte considerabilă din subiecții cu FH au ori o cauză poligenică, ori sunt alte gene implicate, încă nedescoperite.

Testarea genetică și screeningul în cascadă.

Subiecții (cazurile index) ar trebui să fie identificați conform următoarelor criterii:

- colesterol plasmatic ≥ 8 mmol/L (310 mg/dL) la un adult sau la un membru adult al familiei (sau >percentila 95 pe vârstă și sex raportat la țară),
- BCV prematură la subiect sau la un membru de familie,
- xantoame tendinoase la subiect sau la un membru de familie sau
- moarte subită la un membru de familie

Cea mai eficientă metodă de a identifica cazuri noi este să se realizeze un screening în cascadă al membrilor familiei unui caz index. Screeningul în cascadă este cel mai bine efectuat într-un centru specializat cu medici și asistenți bine pregătiți. În majoritatea familiilor, cazurile pot fi identificate prin dozarea CT sau LDL-C. Însă, când mutația cauzatoare de boală este cunoscută, testarea genetică se recomandă a fi efectuată având în vedere că indivizii afectați pot avea CT sub criteriile de diagnostic clinic.

Medicația hipocolesterolemiantă ar trebui inițiată cât mai curând posibil de la aflarea diagnosticului. Pentru a îmbunătăți evaluarea riscului se recomandă utilizarea tehnicilor imagistice pentru detectarea aterosclerozei asimptomatice. Conceptul poverii acumularii de colesterol ilustrează importanța tratamentului precoce (pentru copii, vezi mai jos).

Tratamentul ar trebui inițiat cu statine de intensitate mare, în majoritatea cazurilor combinate cu ezetimib. Țelurile sunt LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) sau <1,8 mmol/L (70 mg/dL) dacă BCV este prezentă.

Recent, s-au înregistrat pentru uz la pacienți cu FH anticorpi PCSK9. Aceștia scad eficient LDL-C cu până la 60% peste statină. Studii clinice randomizate încă nu au raportat concluzii, astfel utilizarea lor ar trebui limitată. Inhibitorii PCSK9 ar trebui considerați la pacienții cu FH și cu risc înalt din cauza prezenței cardiopatiei, istoricului familial de BCV la vârste premature sau nivelului crescut al LDL-C în ciuda terapiei maxime. Inhibitorii PCSK9 ar trebui utilizați la pacienții cu HeFH care nu tolerează statinele și la cei cu Lp(a) crescută.

Recomandări pentru identificarea și tratarea pacienților cu HeFH sunt ilustrate în Tabelul 22.

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
FH este suspectată la pacienții cu BC cu vârstă sub 55 ani la bărbați sau sub 60 de ani la femei, la subiecți cu rude cu BCV prematură fatală sau non-fatală, la cei cu rude cu xantoame tendinoase și la cei cu LDL-C crescut sever [la adulți >5 mmol/L (190 mg/dL), la copii >4 mmol/L (150 mg/dL)].	I	C
Este recomandată confirmarea diagnosticului prin criterii clinice sau, ori de câte ori resursele sunt disponibile, prin analiza ADN.	I	C
Screeningul familial în cascadă este indicat atunci când este diagnosticat un pacient cu HeFH	I	C
Pacienții cu FH se recomandă a fi tratați cu statine în doză mare, deseori în combinație cu ezetimib.	I	C

Tratamentul trebuie să aibă ca scop un nivel LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) sau <1,8 mmol/L (70 mg/dL) dacă BCV este prezentă. Dacă ținta nu poate fi atinsă, trebuie urmărită reducerea maximală a LDL-C utilizând combinații medicamentoase corespunzătoare.	Ila	C
Tratamentul cu anticorpi PCSK9 ar trebui luat în considerare la pacienți cu FH și BCV sau cu factori de risc crescut de BCV, precum antecedentele familiale, Lp(a) crescut sau intoleranța la statine.	Ila	C
La copii, testarea trebuie să înceapă de la 5 ani sau mai devreme dacă este suspectată FH homozigotă.	I	C
Copiii cu FH sunt educați să adopte o dietă corespunzătoare și trebuie tratați cu statină de la 8-10 ani. Ținta terapeutică ar trebui să fie LDL-C <3,5 mmol/L (135 mg/dL) la >10 ani.	Ila	C
BC=boală coronariană; BCV=boală cardiovasculară; FH=hipercolesterolemie familială; LDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; Lp(a)=lipoproteină(a). a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.		

9.1.2.2 Hipercolesterolemia familială homozigotă

FH homozigotă (HoFH) este o boală rară și amenințătoare de viață. Tabloul clinic este caracterizat prin xantoame extinse, BCV marcată, prematură și progresivă și colesterol >13 mmol/L (500 mg/dl). Majoritatea pacienților dezvoltă BC și stenoza aortică înaintea vârstei de 20 de ani și decedează înainte de 30 de ani. Frecvența HoFH se estimează a fi 1/160000 - 1/300000. Identificarea precoce a acestor copii și trimiterea acestora către o clinică specializată sunt cruciale. Pacienții ar trebui să fie tratați cu medicația hipocolesterolemiantă disponibilă, și de câte ori este posibilă, cu afereza lipoproteinelor. Pentru o discuție mai detaliată despre HoFH, incluzând rolul inhibitorilor PCSK9 și inhibitorului proteinei de transfer microsomal a trigliceridelor (MTP) – lomitapid, vezi consensul EAS cu tema HoFH.

9.1.2.3 Hipercolesterolemia familială la copii

La copii, FH este diagnosticată conform criteriilor fenotipice incluzând LDL-C crescut plus istoric familial de LDL-C crescut, BCV prematură și/ sau testare genetică pozitivă. Testarea în timpul copilăriei este optimă pentru diferențierea FH de non-FH utilizând LDL-C. Dacă LDL-C ≥5 mmol/L (190 mg/dL) este cel mai probabil FH. La copiii cu istoric familial de colesterol crescut sau BCV prematură, limita trebuie plasată la ≥4,0 mmol/L (160 mg/dL). Dacă un părinte are o mutație genetică documentată, limita diagnostică este ≥3,5 mmol/L (130 mg/dL).

Deși studiile placebo-controlate lipsesc la copii, există studii observaționale care sugerează că tratamentul precoce poate reduce povara LDL-C, îmbunătăți funcția endotelială, atenua substanțial aterogeneza

și scădea riscul coronarian. Tratamentul copiilor cu FH include un stil de viață sănătos și tratament cu statine. O dietă pentru o inimă sănătoasă ar trebui adoptată cât mai rapid, iar tratamentul cu statine ar trebui început la 8-10 ani. Acesta ar trebui inițiat în doze mici, cu creștere progresivă până la atingerea țelului. La copii >10 ani, țelul este un LDL-C <3,5 mmol/L (135 mg/dL), iar la vârste mai fragede, o reducere de minim 50% din valoarea inițială.

9.1.3 Disbetalipoproteinemia familială

Disbetalipoproteinemia familială (ex. Hiperlipoproteinemia tip III; boala resturilor) este rară și moștenită ca afecțiune autozomală recesivă cu penetranță variabilă. Se întâmplă rar ca aceasta să apară la femei înainte de menopauză. Majoritatea cazurilor sunt homozigote pentru izoforma E2 a apoE. ApoE este importantă pentru epurarea resturilor de chilomicroni și IDL. ApoE2 se leagă de receptorii hepatici mai lent decât izoformele E3 sau E4. Însă, fără o cauză incidentală de dislipidemie, forma homozigotă apoE2 nu cauzează disbetalipoproteinemia familială. Sindromul se dezvoltă în prezența dislipidemiei asociate cu HTG, diabet zaharat, obezitate sau hipotiroidism.

Disbetalipoproteinemia familială produce un sindrom clinic caracteristic în care CT și TG sunt crescute înainte de tratament, de obicei ambele în jur de 7-10 mmol/L. În cazurile severe, pacienții dezvoltă xantome tuberoeruptive, în special la nivelul coturilor și genunchilor, și xantomatoză palmară localizată în cutele mâinilor și încheieturilor. Riscul BCV este foarte înalt, iar un proces accelerat de ateroscleroză la nivelul arterelor femurale și tibiale este de asemenea prevalent.

Detectarea formei homozigote apoE2 la un pacient dislipidemic este diagnostică și analiza izoformelor apoE este în prezent disponibilă în majoritatea laboratoarelor. La pacienții în vârstă cu xantome asemănătoare celor din disbetalipoproteinemia familială, dar care se demonstrează a nu fi homozigoți pentru apoE2, ar trebui căutată o paraproteină. Tratamentul disbetalipoproteinemiei familiale ar trebui să fie realizat de o clinică specializată. Majoritatea cazurilor răspund bine la tratament cu o statină sau, dacă HTG este dominantă, un fibrat; deseori, o combinație între statină și fibrat este necesară.

9.1.4 Cauze genetice de hipertrigliceridemie

Etiologia genetică a HTG pare a fi foarte complexă, având variante genetice atât frecvente cât și rare. Creșterea moderată a TG (între 2,0-10,0 mmol/L) este cauzată de efectul poligenic al multiplelor gene ce influențează producerea și eliminarea VLDL. În prevenția BCV,

trebuie să fie considerată creșterea moderată poligenică a TG. HTG severă monogenică cauzează pancreatită și depozite lipidice. Până în prezent, mutații a șase gene (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1 și GPD1) cu efect monogenic au fost recunoscute să conducă la creșteri severe ale TG din cauza întreruperii căilor de epurare ale chilomicronilor. Aceste mutații sunt moștenite ca și trăsătură autozomal recesivă și sunt rare. Un defect grav în catabolismul chilomicronilor și VLDL duce la chilomicronemie și TG >11,2 mmol/L (1000 mg/dL), cu ser tulbure și lăptos. HTG severă se regăsește la pacienți care sunt homozigoți sau heterozigoți compuși pentru mutații ale lipoprotein-lipazei (LPL) sau ale altor gene implicate în catabolismul lipoproteinelor bogate în TG. Recent, terapia genică pentru deficiența de LPL a fost dezvoltată și testată în studii clinice, iar alipogen tiparvovec a fost aprobat de EMA în 2013. O mutație cu câștig de funcție la nivelul apoC3 ce duce la niveluri apoC3 crescute poate cauza HTG severă prin inhibarea activității LPL, pe când mutațiile cu pierdere de funcție sunt asociate cu un profil lipidic favorabil, cu TG scăzute. Aceste descoperiri au lansat posibilitatea ca nivelul apoC3 să fie considerată o nouă țintă terapeutică. Pe scurt, dezvoltarea noilor opțiuni terapeutice pentru această boală rară accentuează nevoia de informare și screeningul acestor pacienți.

9.1.4.1 Măsurile de prevenire a pancreatitei acute în HTG severă

Riscul de pancreatită este semnificativ clinic dacă TG depășesc 10 mmol/L (880 mg/dL), iar măsurile de prevenție sunt obligatorii. De notat este faptul că HTG este cauza a ~10% din cazurile totale de pancreatită acută, iar pacienții pot dezvolta pancreatită chiar și când nivelul TG serice este 5-10 mmol/L (440-880 mg/dL). Date recente dintr-un studiu de cohortă prospectiv (n=33346) au raportat că riscul de pancreatită acută crește semnificativ peste cvartilele TG serice, subliniind faptul că TG serice sunt un factor de risc probabil subestimat. Orice factor care crește producția VLDL poate crește riscul de pancreatită, consumul de etanol fiind cel mai frecvent cofactor. Pacientul ar trebui internat în spital dacă este simptomatic, altfel necesită monitorizare atentă a nivelurilor TG. Restricția calorică și lipidică (10-15% recomandat) și suprimarea consumului de alcool sunt obligatorii. Tratamentul cu fibrat (fenofibrat) ar trebui inițiat, cu acizi grași n-3 (2-4 g/zi) ca terapie adjuvantă sau acid nicotinic. Lomitapid poate fi considerat în cazurile severe. La pacienții diabetici, tratamentul cu insulină ar trebui început pentru un bun control glicemic. În general, o scădere drastică

a valorilor TG este observată în 2-5 zile. În situații acute, plasmafereza este capabilă să scadă nivelurile TG.

9.1.5 Alte tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor (Tabelul 23)

Câteodată la pacienți se regăsesc niveluri foarte scăzute ale LDL-C sau HDL-C. Cea mai frecventă hipolipemie genetică este hipobetalipoproteinemia, care este moștenită în mod dominant și este cauzată de trunchierea apoB. LDL-C seric este tipic între 0,5 și 1,5 mmol/L (20–60 mg/dL). De obicei, nu are importanță medicală. O deficiență mai gravă a apoB are loc în cazul abetalipoproteinemiei când steatoreea și complicațiile neurologice sau de altă natură necesită tratament. Niveluri aproape absente de HDL-C apar în boala Tangier (analfalipoproteinemia), iar niveluri foarte scăzute în deficiența de lecitina colesterol aciltransferaza (LCAT). Ambele patologii prezintă sindroame clinice distincte și necesită investigații specializate. Niveluri foarte înalte de HDL-C sunt decelate la pacienții cu deficiență de CETP. La forma heterozigotă, se observă tipic niveluri de 2,0–2,4 mmol/L (80–90 mg/dL), iar la cea homozigotă ≥ 5 mmol/L (200 mg/dL). Această tulburare nu se asociază cu boala aterosclerotică și poate fi considerată cu risc scăzut.

Deficiența de lipaza acidă lizozomală (LAL) sau boala depozitelor de esteri de colesterol (la copii cu boala Wolman) este o cauză rară (transmisie recesivă) de LDL-C crescut și HDL-C scăzut însoțite de hepatomegalie și hepatosteatoză microveziculară. Tratamentul cu statine scade LDL-C, astfel prevenind BCV, dar nu poate stopa progresia injuriei hepatice. Terapia enzimatică substitutivă cu sebelipaza alfa poate constitui o soluție terapeutică în viitorul apropiat.

9.2 Copiii

Doar copiii cu FH ar trebui să urmeze tratament hipolipemiant. În alte cazuri pediatrice de dislipidemie, focusul ar trebui să fie pe dietă și tratarea tulburărilor metabolice coexistente. Pacienții cu HoFH ar trebui tratați medicamentos cât mai curând posibil, aceeași regulă fiind valabilă și pentru cei cu HeFH și niveluri foarte ridicate de LDL-C, ex. ≥ 400 mg/dL ($\sim 10,3$ mmol/L). În cazul celorlalți copii cu HeFH, tratamentul cu statine se începe de la vârsta de 8-10 ani. S-a observat o creștere a indiceului intimă-medie carotidian (CIMT) la copiii cu HeFH față de frații acestora care nu au moștenit sindromul începând cu vârsta de 6 ani și încetinirea progresului prin introducerea statinelor și/sau aferezei. Însă, vârsta exactă de la care să se înceapă tratamentul cu statine depinde de gândirea clinică a cazului.

9.3 Femeile

Printre cele câteva studii care au evaluat impactul tratamentului hipolipemiant asupra prevenției primare și secundare a BCV, puține au inclus femei, de obicei în număr mic, iar rezultatele nu au fost comunicate separat, pe sexe. Cea mai recentă metaanaliză CCT, însă, indică un beneficiu relativ similar la ambele sexe.

9.3.1 Prevenția primară

Beneficiul statinelor în prevenția primară este mai puțin bine stabilit în cazul femeilor, comparativ cu cel al bărbaților. Acest lucru se poate explica prin riscul de bază mai mic, prin reprezentarea redusă în studii și subliniază necesitatea diferențierii pe sexe și includerea unui număr suficient de cazuri în viitoarele studii pentru a detecta efectele absolute ale tratamentului.

Tabelul 23. Tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor

Boală	Prevalență	Genă/e	Efectele asupra lipoproteinelor
HeFH	1 din 200–250	LDLR APO B PCSK9	↑LDL-C
HoFH	1 din 160 000–320 000	LDLR APO B PCSK9	↑LDL-C
FCH	1 din 100/200	USFi și gene modificate	↑LDL-C ↑VLDL-C ↑apoB
Disbetalipoproteinemia familială	1 din 5000	APO E	↑↑ IDL și resturi de chilomicroni (βVLDL)
Deficiența familială de lipoprotein-lipază	1 din 106	LPL APO C2	↑↑ chilomicroni și VLDL-C
Boala Tangier (analfalipoproteinemia)	1 din 106	ABCA 1	↓↓HDL-C
Deficiența familială de LCAT	1 din 106	LCAT	↓HDL-C

Apo=apolipoproteină; FCH=hiperlipidemie familială combinată; HeFH= hipercolesterolemie familială heterozigotă; HoFH=hipercolesterolemie familială homozigotă; HDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă; IDL=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate intermediară; LCAT=lecitina colesterol aciltransferaza; LDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; VLDL=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate foarte joasă.

Analiza Cochrane din 2013 a arătat reducerea mortalității generale, evenimentelor vasculare și revascularizărilor utilizându-se statine în prevenția primară. Efectele pe sexe au fost similare. La femeile postmenopauză, ruptura de placă a fost o cauză mai frecventă de SCA decât eroziunea și se corelează cu nivelul CT.

O metaanaliză recentă a studiilor cu statine din data de baze CTT a comparat efectele tratamentului cu statine la femei și la bărbați. Reducerea proporțională (riscul relativ) a evenimentelor coronariene majore, revascularizărilor coronariene și infarctului nu a fost diferită pe sexe. Reducerea mortalității generale a fost observată atât la femei, cât și la bărbați, demonstrând că statinele au eficacitate similară. Scăderi semnificative ale evenimentelor vasculare în prevenția primară au avut loc la ambele sexe. Așadar utilizarea statinelor ar trebui considerată ca prevenție primară la toate femeile cu risc CV înalt, cu aceleași indicații ca la bărbați.

9.3.2 Prevenția secundară

Mai multe informații oferite de mari studii clinice randomizate (TCR) asupra prevenției secundare la femei sunt disponibile. Rezultatele acestor studii demonstrează în repetate rânduri că terapia hipolipemiantă reduce în mod substanțial evenimentele CV la acești pacienți, deși nu a putut fi dovedită o reducere a mortalității generale. Metaanaliza lui Walsh și Pignone a raportat o reducere a mortalității CV cu 26%, a IM cu 29% și a tuturor evenimentelor CV cu 20% la o cohortă de 8272 femei cu BCV documentată, tratată în principal cu statine. Metaanaliza CTT indica de asemenea un beneficiu global similar la bărbați și femei. În concluzie, prevenția secundară a evenimentelor CV la femei ar trebui să includă de regulă un tratament hipolipemiant bazat pe statine, cu aceleași recomandări și țeluri terapeutice ca și în cazul bărbaților.

9.3.3 Medicamente hipolipemiante altele decât statinele

Până nu demult, nu a existat nicio dovadă puternică a efectelor cardioprotective. Studiul IMPROVE-IT a inclus pacienți de peste 50 de ani care au fost internați în ultimele 10 zile pentru un SCA (24% femei). Combinația simvastatin–ezetimib a fost comparată cu monoterapia cu simvastatin. Ratele mortalităților de cauză CV, IM sau AVC au fost semnificativ mai mici, cu 1,8 puncte procentuale, la grupul cu tratamentul combinat, beneficiul fiind observat și la femei.

Studiul ACCORD a arătat o reducere modestă a ratei de apariție a evenimentelor CV primare la femeile sub terapia combinată, dar analiza recentă a studiului FIELD a demonstrat o reducere consistentă a eveni-

mentelor CV la ambele sexe. Ezetimibul sau fibrații, singuri sau în combinație cu statinele, pot și folosiți, funcție de tipul dislipidemieii și profilul afectelor adverse. Date recente cu inhibitori de PCSK9 indică aceeași eficacitate în reducerea LDL-C la femei vs. bărbați.

9.3.4 Terapia hormonală

Contraceptivele orale de a treia generație folosite în prezent ce conțin doze mici de estrogen-progestin nu par a crește rata evenimentelor coronariene și pot fi folosite, după evaluarea profilului lipidic, la femeile cu niveluri acceptabile ale CT. Contrastând, măsuri alternative de contracepție ar trebui recomandate femeilor cu hipercolesterolemie [LDL-C >4 mmol/L (160 mg/dL)] sau cu factori de risc multipli și celor cu risc trombotic crescut. Terapia de substituție estrogenică, în ciuda unor efecte favorabile asupra profilului lipidic, nu s-a demonstrat a reduce riscul CV și nu poate fi recomandată în prevenția BCV la femei. Niciun tratament hipolipemiant nu ar trebui administrat pe perioada sarcinii și alăptării deoarece lipsesc informații despre posibilele efecte adverse. Totuși, sechestrării de acizi biliari pot fi luați în considerare.

Căsuța 10 enumeră principalele măsuri în gestionarea dislipidemieii la femei.

Căsuța 10 Managementul dislipidemieii la femei

Tratamentul cu statine este recomandat în prevenția primară a BCV la femeile cu risc înalt.

Statinele sunt recomandate în prevenția secundară la femei cu aceleași indicații și ținte terapeutice ca la bărbați.

Medicația hipolipemiantă nu ar trebui administrată dacă se planifică o sarcină, în timpul sarcinii sau alăptării. Totuși, sechestrării de acizi biliari (care nu sunt absorbiți) pot fi luați în considerare.

9.4 Vârșnicii

Proporția persoanelor vârstnice în societate este în creștere și, ca și consecință, >80% dintre indivizii care decedează din cauze CV au >65 ani. Proporția pacienților cu IM >85 ani a crescut de câteva ori. Terapia coronariană a evoluat, îmbunătățind prognosticul după primul IM. Este important a ținti reducerea riscului la populația vârstnică de vreme ce BCV sau ateroscleroza subclinică este comună, iar dislipidemia este frecventă.

Rezultatele unei metaanalize asupra colesterolului seric în relație cu mortalitatea vasculară indică faptul că CT este un factor de risc semnificativ pentru mortalitatea prin BCV la toate vârștele, dar această asocieră este atenuată la adulții vârstnici; un CT cu 1 mmol/L (38.7 mg/dL) mai mic a fost asociat cu înjumătățirea mortalității prin BCV [hazard ratio (HR) 0.44] la grupa de vârstă 40-49 ani comparativ cu HR de 0,85

la grupa 80-89 ani. Totuși, deși o reducere relativă a riscului este văzută la subiecții mai în vârstă, frecvența crescută a BCV sugerează faptul că numărul absolut al cazurilor asociate cu colesterol este mai mare la acest grup. Datele referitoare la tratament, mai ales pentru cei >80-85 ani, sunt limitate, iar gândirea în context clinic trebuie aplicată pentru a lua decizii.

9.4.1 Prevenția primară

Cea mai bună modalitate de a preveni BCV la vârstnici este promovarea unui stil de viață sănătos și reducerea factorilor de risc cât mai devreme pe parcursul vieții. Câteva studii au arătat că un stil de viață sănătos adoptat devreme previne și reduce riscul de BCV la vârste mai înaintate. Prevenția include oprirea fumatului, controlul tensiunii arteriale, obiceiurile alimentare sănătoase, activitatea fizică regulată și controlul greutății corporale.

Niciun studiu de prevenție primară nu a avut în vizor populația geriatrică. Informațiile disponibile se bazează pe analizele de subgrup din studii controlate. Într-o metaanaliză recentă, subiecți >65 ani ($n = 24\,674$) din 8 studii au fost incluși. Tratamentul cu statine a redus IM (RR 0,61) și AVC (RR 0,76). Reducerea mortalității generale nu a fost semnificativă (RR 0,94). În studiul *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention (AFCAPS-TECAP)*, reducerea riscului a fost asemănătoare deasupra și sub vârsta medie (57 ani pentru bărbați și 62 ani pentru femei). În trialul *the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)*, o analiză post hoc a subiecților peste și sub 70 de ani a arătat că reducerea riscului de BCV este similară la cele două grupuri. Numărul necesar de pacienți tratați 4 ani pentru a preveni un eveniment major a fost de 24 de pacienți în grupul mai în vârstă și de 36 de pacienți în grupul mai tânăr.

9.4.2 Prevenția secundară

Și în prevenția secundară puține studii s-au concentrat pe populația geriatrică. Studiul *The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)* a inclus pacienți cu vârste de 70-82 ani cu BCV sau cu risc înalt de BCV. Pacienții au fost tratați cu pravastatin 40 mg pe zi sau placebo. Reducerea riscului relativ pentru BC a fost de 15%, iar pentru AVC nu s-a raportat nicio reducere. În trialul *Studies Assessing Goals in the Elderly (SAGE)* 893 de pacienți de 65-83 ani cu BC stabilă au fost recrutați pentru tratament cu atorvastatin 80 mg sau pravastatin 40 mg. Grupul cu atorvastatin a avut o mortalitate generală mai redusă (HR 0,33) și o tendință nesemnificativă statistic de reducere a evenimentelor coronariene.

S-au realizat analize de subgrup în trialuri randomizate pentru diverse studii. În studiul *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, pacienții >65 ani au avut o reducere a riscului relativ similară cu pacienții mai tineri. În studiul *Heart Protection Study (HPS)*, 20 536 de indivizi au primit simvastatin sau placebo. După 5 ani, riscul relativ s-a redus cu 18% pentru decesul de cauză coronariană și cu 25% pentru evenimentele coronariene. Reducerea a fost asemănătoare în grupele de vârstă <65, 65-70 și >70 ani. Rezultate similare au fost găsite și în analizele de subgrup ale studiilor *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)*, *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)* și *TNT*. Din informațiile furnizate de trialul *LIPID*, autorii au calculat că, la 1000 de persoane tratate, 45 decese și 47 de evenimente coronariene majore ar putea fi prevenite la grupul în vârstă pe parcursul a 6 ani comparativ cu 22 decese și 32 evenimente coronariene majore la grupul tânăr pe parcursul aceleiași perioade.

În metaanaliza *CTT*, raportul ratelor (rate ratio) pentru efectele statinelor asupra evenimentelor cardiovasculare au fost 0,78, 0,78 și 0,84 la grupele de vârstă <65, 65-75, respectiv >75 de ani. Rezultatele unui studiu despre IM în Suedia demonstrează că tratamentul cu statine este asociat cu mortalitate CV mai scăzută la pacienții cu IM foarte vechi fără (important de subliniat) creșterea riscului de cancer.

9.4.3 Efectele adverse, interacțiunile și aderența

Siguranța și efectele adverse ale statinelor sunt o problemă deosebită la vârstnici deoarece au deseori comorbidități, medicație asociată și farmacocinetică și farmacodinamică alterate. Interacțiunea statine-medicamente îngrijorează mai ales prin potențialul de a dezvolta efecte adverse la nivelul sistemului muscular, ca mialgia fără creșterea CK, miopatia cu creșterea CK și rara, dar serioasa rhabdomioliză. Tratamentul cu statine ar trebui început în doze mici pentru evitarea efectelor adverse și apoi titrat pentru obținerea unui nivel optim al LDL-C cu o doză corespunzătoare.

Este mai puțin probabil să li se prescrie pacienților vârstnici tratament hipolipemiant sau să aibă aderență la tratament decât cei tineri sau de vârstă mijlocie. Costul, efectele adverse, evenimentele coronariene ce au loc la pacienți chiar sub tratament hipolipemiant și părerea greșită că acest medicament nu aduce beneficii sunt printre motivele de non-complianță. Îmbunătățirea înțelegerii de către pacient a riscului CV, a schemei terapeutice și a beneficiilor potențiale ale administrării statinelor pe termen lung ar putea crește complianța.

Tabelul 24 ilustrează recomandările de tratament al dislipidemiei la vârstnici.

Tabelul 24. Recomandări de tratament al dislipidemiei la vârstnici		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
Tratamentul cu statine este recomandat la vârstnici cu BCV documentată la fel ca la pacienții mai tineri.	I	A
Având în vedere faptul că vârstnicii au deseori comorbidități și farmacocinetică alterată, medicația hipolipemiantă ar trebui începută cu o doză mică, apoi titrată cu precauție pentru a atinge nivelurile lipidice țintă care sunt aceleași ca la pacienții mai tineri.	IIa	C
Tratamentul cu statine ar trebui considerat la pacienții vârstnici fără BCV, mai ales în prezența hipertensiunii, fumăturii, diabetului și dislipidemiei.	IIa	B

BCV=boli cardiovasculare. a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.5 Diabetul zaharat și sindromul metabolic

Diabetul zaharat (DZ) pare să fie boala cu cea mai rapidă creștere și se estimează că numărul de persoane cu DZ va crește de la ~350 milioane în prezent până la 550 milioane în 2030. În ciuda avansurilor semnificative în strategiile de management ce scad factorii de risc CV, BCV a rămas principala cauză de morbiditate și mortalitate printre pacienții cu diabet zaharat tip 2 (T2DM). S-a estimat că numărul de ani pierduți ai unui pacient de 50 de ani cu DZ este de aproximativ 6 ani și ~58% din această diferență se datorează bolii vasculare accelerate. DZ în sine este un factor de risc independent pentru BCV și este asociat unui risc crescut de BCV, îndeosebi la femei. Deși diferența de risc CV între indivizii cu și fără DZ s-a micșorat semnificativ în ultimele decade, există asocieri puternice între DZ și prognosticul vascular. Date recente sugerează că DZ per se crește riscul CV de 2 ori în medie, dar riscul este supus variațiilor funcție de populație. De reținut este faptul că cei cu DZ și BC au un risc substanțial mai crescut de evenimente CV viitoare. Hipertensiunea, dislipidemia și obezitatea abdominală coexistă, de obicei, cu T2DM și agravează mai mult riscul, care este cel mai înalt la persoanele cu T2DM și caracteristici ale MetS. DZ conferă risc adițional de mortalitate după SCA în ciuda terapiei moderne, subliniind prognosticul prost al pacienților coronarieni cu T2DM și nevoia de terapie intensivă.

Chiar mai frecvente sunt tulburările ce predispun la DZ, precum așa numitul sindrom metabolic.

Termenul MetS se referă la un cumul de factori de risc cardiometabolic diferiți: obezitatea de tip central,

TG serice crescute, HDL-C scăzut, toleranța scăzută la glucoză și hipertensiunea arterială. Sistemul de evaluare ce dihotomizează aceste variabile ar putea pierde din vedere o parte din riscul asociat; o abordare practică este, dacă se identifică o componentă, să se facă o căutare sistematică a celorlalte.

MetS identifică persoanele cu un risc crescut pentru BCV față de populația generală. Date din metaanalize recente enunță că persoanele cu MetS au un risc CV de două ori mai mare și o mortalitate generală de 1,5 ori mai mare. Cum să se identifice riscul adițional din spatele factorilor de risc tradiționali în practica clinică este o problemă dezbătută. Combinația dintre o circumferință abdominală crescută și niveluri TG mari este o modalitate de screening simplă și necostisitoare de diferențiere a pacienților cu MetS cu risc CV crescut pentru o evaluare generală a riscului.

9.5.1 Caracteristici specifice ale dislipidemiei în insulinorezistență și în diabet zaharat tip 2 (Tabelul 25)

Dislipidemia diabetică este o grupare de anomalități ale lipidelor și lipoproteinelor plasmatice între care există relații metabolice. Creșterea particulelor mari de VLDL în T2DM inițiază o secvență de evenimente care generează resturi aterogene, LDL mici și dense și particule HDL mici și bogate în TG. Aceste componente nu sunt anomalii izolate, ci se condiționează reciproc. Atât particulele LDL cât și cele HDL suportă schimbări compoziționale variabile, lucru reflectat în funcțiile acestora. De notat este faptul că nivelurile apoCIII sunt crescute la pacienții cu T2DM. Resturile TRL împreună cu LDL mici și dense și cu HDL mici și dense compun profilul lipidic aterogenic care este caracterizat și de o creștere a concentrației apoB cauzată de un număr mai mare de particule ce conțin apoB. Important este că TRL, incluzând chilomicronii, VLDL și resturile lor, transportă o singură moleculă de apoB, la fel ca și particulele LDL. Așadar, natura malignă a dislipidemiei diabetice nu este descoperită prin dozările profilului lipidic utilizate în practica clinică, LDL-C putând fi în limite normale. Poate fi demonstrată mai ușor de non-HDL-C. Creșterea TG sau HDL-C scăzut sunt observate la aproximativ jumătate dintre subiecții cu T2DM. Anomaliile profilului lipidic preced cu câțiva ani instalarea T2DM și sunt frecvente la persoanele cu obezitate centrală, MetS și T2DM.

Tabelul 25. Rezumat al dislipidemiei în sindromul metabolic și diabetul zaharat tip 2

Dislipidemia în MetS reprezintă o grupare de anormalități ale lipidelor și lipoproteinelor incluzând creșterea TG a jeun și postprandiale, apoB, LDL mici și dense și scăderea HDL-C și apoA1.

Non-HDL-C sau apoB sunt buni markeri surogat pentru TRL și resturi și sunt o țintă secundară a terapiei. Non-HDL-C <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) sau apoB <100 mg/dL sunt de dorit la cei cu risc crescut, iar <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) și respectiv <80 mg/dL la cei cu risc foarte crescut.

Circumferința abdominală crescută și creșterea TG par a fi modalități simple de a identifica subiecții cu MetS și risc crescut.

Dislipidemia aterogenă este unul din factorii de risc major pentru BCV la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

apoB=apolipoproteina B; BCV=boală cardiovasculară; HDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă; LDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; MetS=sindrom metabolic; TG=trigliceride; TRL=lipoproteine bogate în trigliceride.

9.5.2 Dovezi în favoarea tratamentului hipolipemiant

9.5.2.1 Colesterolul asociat lipoproteinelor cu densitate joasă

LDL-C se stipulează a fi principala țintă a terapiei hipolipemiantă în DZ. Studiile realizate doar pe subiecți cu T2DM și subseturile de indivizi cu DZ din marile trialuri cu statine au demonstrat în mod consecvent beneficiile tratamentului cu statine asupra evenimentelor BCV la pacienții cu T2DM. Tratamentul cu statine reduce incidența la 5 ani a evenimentelor CV majore cu 23% pe 1mmol/L de LDL-C redus, indiferent de valoarea LDL-C inițială sau de alți parametri luați în considerare în metaanaliză. Metaanaliza CTT indică, în plus, că subiecții cu T2DM vor avea o reducere a riscului relativ comparabilă cu cea a non-diabeticilor, dar având un risc net superior, beneficiul general va fi mai mare, rezultând un număr mai mic ce necesită tratament (NNT). Studii recente au ilustrat o creștere a incidenței DZ la pacienții tratați cu statine. Acest efect nu ar trebui să reducă atenția asupra tratării acestor pacienți deoarece beneficiul general obținut din reducerea evenimentelor CV persistă.

9.5.2.2 Trigliceridele și colesterolul asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă

Beneficiile clinice obținute prin tratamentul dislipidemiei aterogene (TG crescute și HDL-C scăzut) încă sunt un subiect dezbătut. Deși *Helsinki Heart Study* a raportat o reducere semnificativă a evenimentelor CV sub tratament cu gemfibrozil, nici studiul FIELD și nici ACCORD nu au arătat o reducere în acest sens. Trialul FIELD nu a reușit să demonstreze o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene analizate (decesul

de cauză coronariană sau IM non-fatal). Evenimentele CV au fost reduse cu 11%. Într-o analiză post hoc a studiului FIELD, fenofibrat a redus evenimentele CV cu 27% la cei cu HTG [$>2,3$ mmol/L (~204 mg/dL)] și HDL-C redus (NNT=23). Studiul ACCORD a confirmat următoarea afirmație: pacienții care au avut nivelul TG în treimea superioară a intervalului valorilor de referință [$\geq 2,3$ mmol/L (204 mg/dL)] și HDL-C în treimea inferioară a intervalului valorilor de referință [$\leq 0,88$ mmol/L (34 mg/dL)], adică 17% dintre participanți, au părut a avea un beneficiu în urma adăugării fenofibratului la simvastatin.

O analiză post hoc a pacienților cu HDL-C scăzut [<1 mmol/L (~40 mg/dL)] și TG crescute [$>1,80$ mmol/L (~160 mg/dL)] din trialul 4S a demonstrat un risc relativ pentru evenimente coronariene majore de 0,48 sub simvastatin. Riscul relativ pentru mortalitatea de cauză generală la această categorie a fost de 0,44. Concordantă cu aceste descoperiri, o metaanaliză cu privire la rolul fibraților în prevenția BCV ce a inclus 11590 persoane cu T2DM a arătat că fibrații au redus riscul IM non-fatal cu 21%, dar nu au avut niciun efect asupra riscului mortalității generale sau de cauză coronariană.

Ideea creșterii HDL-C pare a fi de dorit bazându-ne pe relația puternică dintre HDL-C scăzut și riscul CV crescut în studiile observaționale. Dovada unui efect clinic benefic odată cu creșterea HDL-C lipsește deoarece modalitatea prin care se reușește acest lucru este schimbarea stilului de viață, greu de realizat din cauza caracterului multivalent.

9.5.3 Strategiile de tratament la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și sindrom metabolic

Schimbarea stilului de viață pentru îmbunătățirea profilului lipidic aterogenic ar trebui recomandată la pacienții cu T2DM și MetS (vezi secțiunea 5). Sfaturile dietetice ar trebui personalizate funcție de necesitățile fiecăruia. Dacă țintele LDL-C nu sunt atinse cu dozele maxime tolerate de statine, terapiile combinate pot oferi o scădere adițională a LDL-C, dar dovezile sunt limitate. Pacienții cu T2DM <40 ani, cu o durată scurtă a tratamentului, fără alți factori de risc, fără complicații și cu LDL-C <2,6 mmol/L (100mg/dL) nu ar avea nevoie de medicație hipolipemiantă.

9.5.4 Diabetul zaharat tip 1

Diabetul zaharat tip 1 este asociat unui risc înalt de BCV, mai ales la pacienții cu microalbuminurie și boală renală. Dovezi concludente susțin teoria conform căreia hiperglicemia accelerează ateroscleroza. Mai nou se subliniază frecvența coexistenței MetS cu diabetul

zaharat tip I, rezultând așa numitul diabet dublu ce crește riscul CV.

Profilul lipidic la pacienții cu diabet zaharat tip I cu control glicemic bun este „supernormal” și se caracterizează prin TG și LDL-C subnormale, pe când HDL-C este la limita superioară a normalului sau crescut. Acest lucru se explică prin administrarea subcutanată de insulină ce crește activitatea LPL în țesutul adipos și mușchii striati și, consecutiv, rata de turnover a particulelor VLDL. Totuși, există schimbări cu potențial aterogen în compoziția particulelor HDL și LDL. La toți pacienții cu diabet zaharat tip I, cu prezența microalbuminuriei și bolii renale, scăderea LDL-C (cel puțin cu 30%) cu statine de primă intenție (terapia combinată poate fi considerată la nevoie) este recomandată indiferent de concentrația inițială a LDL-C.

Recomandări pentru tratamentul dislipidemiei în diabetul zaharat sunt ilustrate în Tabelul 26.

Tabelul 26. Recomandări de tratament al dislipidemiei în diabetul zaharat		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La toți pacienții cu diabet zaharat tip I, cu prezența microalbuminuriei și/sau bolii renale, scăderea LDL-C (cel puțin cu 50%) cu statine de primă intenție este recomandată indiferent de concentrația inițială a LDL-C.	I	C
La pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCV sau BRC și cei fără BCV, dar care au >40 ani și unul sau mai mulți factori de risc CV sau semne de afectare de organ țintă, principala țintă recomandată este LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și cea secundară este non-HDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) și apoB <80 mg/dL	I	B
La toți pacienții cu diabet zaharat tip 2 și fără factori de risc adiționali și/sau dovezi de afectare de organ țintă, LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) este țelul principal. Non-HDL-C <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) și apoB <100 mg/dL sunt țeluri secundare.	I	B

apoB=apolipoproteina B; BRC=boală renală cronică; BCV=boală cardiovasculară; HDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă; LDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; MetS=sindrom metabolic; TG=trigliceride. a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.6 Pacienții cu sindrom coronarian acut și cei ce suferă o intervenție coronariană percutanată

Pacienții care s-au prezentat recent cu SCA prezintă risc crescut de evenimente CV ulterioare. La acești pacienți, modificarea profilului lipidic ar trebui făcută în contextul unei strategii ample de management al riscului global ce include adaptarea stilului de viață, gestionarea factorilor de risc și utilizarea medicamentelor cardioprotective la anumite subgrupuri. Ideal, acest obiectiv poate fi bine coordonat prin participarea într-un program multidisciplinar de reabilitare cardiacă.

9.6.1 Probleme particulare de management al profilului lipidic în sindromul coronarian acut

Date din trialuri specifice și metaanalize susțin utilizarea precoce, intensivă și prelungită a statinelor. Prin urmare, recomandăm ca tratamentul cu statine de intensitate mare să fie inițiat în primele 1-4 zile de spitalizare pentru SCA; doza ar trebui să țintească o valoare LDL-C <1,8 mmol/L (~70 mg/dL) sau o reducere cu 50% a LDL-C așa cum este indicat în Tabelul 11 cu privire la țintele terapeutice. Utilizarea terapiei cu statine de intensitate mai scăzută ar trebui să fie considerată la pacienții cu risc crescut de efecte adverse la tratamentul cu statine de intensitate mare (ex: vârstnicii, afectarea hepatică, afectarea renală sau o potențială interacțiune cu tratamentul esențial concomitent). Ezetimib a ajutat la reducerea LDL-C și a oferit un beneficiu adițional (o reducere a riscului relativ de 6,4%) în asocieri cu simvastatin la pacienții post-SCA. Rezultatele studiilor cu inhibitori de PCSK9 ce au inclus pacienți post-SCA/cu risc foarte crescut au fost promițătoare, iar o analiză a acestora este așteptată.

Lipidele ar trebui dozate din nou la 4-6 săptămâni după SCA pentru a determina dacă țelurile terapeutice au fost atinse și dacă există probleme de siguranță; schema de tratament va fi adaptată corespunzător.

Suplimentarea cu acizi grași n-3 înalt purificați a redus mortalitatea supraviețuitorilor IM într-un studiu [(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)], dar nu a avut nicio influență asupra prognosticului clinic în două studii mai recente ce au utilizat terapii prevenționale moderne bazate pe dovezi (majoritatea pacienților erau sub tratament cu statine), deci nu pot fi recomandate în practica de rutină. În plus, la pacienții care au avut SCA recent, inhibitorul CETP dalcetrapib nu a redus riscul evenimentelor CV recurente.

9.6.2 Probleme de management al profilului lipidic la pacienții ce suferă o intervenție coronariană percutanată

Într-o metaanaliză a 13 studii randomizate ce a inclus 3341 pacienți, a arătat că ori administrarea în avans a unei doze crescute de statină (variind de la >2 săptămâni la doză unică) la pacienții naivi (11 studii), ori încărcarea cu doză crescută de statină la pacienții sub tratament cronic cu statină, a scăzut rata IM periprocedural și complicațiile în primele 30 de zile la pacienții ce suferă o intervenție coronariană percutanată (PCI). În toate studiile, cu excepția unuia, PCI a fost realizată în contextul anginei stabile sau, electiv, în unui SCA fără supradenivelare de ST. Într-un studiu ce

a fost inclus în metaanaliză, în contextul PCI primare, fluxul coronarian a fost ameliorat. Așadar, o strategie de rutină de pretratament scurt sau încărcare (în caz de tratament cronic preexistent) cu statină în doză mare înainte de PCI ar trebui considerată în caz de PCI electivă sau NSTEMI-SCA (clasa IIa, nivel de evidență A). Pretratamentul sau încărcarea cu statină în doză mare înainte de PCI primară sau amânată pentru IM cu supradenivelare de ST (STEMI) necesită mai multe informații. Pretratamentul cu statină este eficace și în reducerea riscului de insuficiență renală acută indusă de substanța de contrast după angiografia sau intervenția coronariană.

Recomandări de terapie hipolipemiantă la pacienții cu sindrom coronarian acut și la cei ce suferă o intervenție coronariană percutanată sunt ilustrate în Tabelul 27.

Tabelul 27. Recomandări de terapie hipolipemiantă la pacienții cu sindrom coronarian acut și la cei ce suferă o intervenție coronariană percutanată		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
Se recomandă să se inițieze sau să se continue statinele în doză mare precoce după internarea tuturor pacienților cu SCA fără semne sau istoric de intoleranță, indiferent de valorile LDL-C inițiale.	I	A
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă cu doza maximă tolerabilă de statină, ezetimib ar trebui utilizat în combinație cu statinele la pacienții post-SCA.	IIa	B
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă cu doza maximă tolerabilă de statină și/sau ezetimib, inhibitorii de PCSK9 pot fi adăugați la terapia hipolipidică; sau singuri ori în combinație cu ezetimib la pacienții cu intoleranță la statine sau la care statinele sunt contraindicate.	IIb	C
Lipidele ar trebui dozate din nou la 4-6 săptămâni după SCA pentru a determina dacă țelurile terapeutice ale LDL-C <1,8 mmol/L (~70 mg/dL) sau o reducere cu 50% a LDL-C dacă valoarea este cuprinsă între 1,8 and 3,5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) au fost atinse și dacă există probleme de siguranță. Schema de tratament va fi adaptată corespunzător.	IIa	C
Un pretratament scurt sau încărcare (în caz de tratament cronic preexistent) cu statină în doză mare de rutină înainte de PCI ar trebui considerată în caz de PCI electivă sau NSTEMI-SCA.	IIa	A

SCA=sindrom coronarian acut; LDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; NSTEMI-SCA=aSCA fără supradenivelare de ST; PCI=intervenție coronariană percutanată; PCSK9=proteina convertază subtilisin/kexin tip 9. a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.7 Insuficiența cardiacă și bolile valvulare

9.7.1 Prevenirea insuficienței cardiace la pacienții cu boală coronariană

Instalarea insuficienței cardiace (IC) crește riscul mortalității și morbidității de trei sau patru ori comparativ cu pacienții fără IC. Rezultatele adunate ale trialurilor clinice randomizate (TCR) sugerează că scăderea colesterolului cu statine reduce incidența IC cu 9-45% la pacienții cu BC. Patru TCR prospective cheie au comparat schemele de tratament mai puternice cu cele mai puțin puternice. Abordarea mai intensivă a redus incidența spitalizării cauzate de IC cu o medie de 27% la pacienții cu BC acută și stabilă fără IC în antecedente. Însă, nu există nicio dovadă că statinele pot preveni IC de origine non-ischemică.

9.7.2 Insuficiența cardiacă cronică

Pacienții cu IC au nivelurile CT și LDL-C mai scăzute decât pacienții fără IC. În contrast cu pacienții fără IC, CT scăzut sugerează un prognostic prost în IC. Nu se recomandă administrarea de rutină a statinelor la pacienții cu IC. În două mari TCR nu a existat niciun beneficiu luând în considerare parametri importanți, precum mortalitatea CV și IM și AVC non-fatale, în ciuda scăderii numărului de spitalizări și a reducerii marcate a LDL-C și hs-CRP la subiecții cu insuficiență cardiacă predominant sistolică. În orice caz, nu există nicio dovadă care să ateste o afectare determinată de tratamentul cu statine administrat după apariția IC, deci nu este necesară oprirea administrării dacă pacienții sunt deja sub această medicație. Acizii grași n-3 pot avea un mic beneficiu. În TCR GISSI-HF, un efect semnificativ asupra parametrilor principali studiați (decesul de orice cauză și spitalizarea pentru IC) a fost găsit la pacienții cu clasele New York Heart Association (NYHA) II-IV.

9.7.3 Bolile valvulare

Stenoza aortică crește riscul de evenimente CV și mortalitatea. Ipotezele privind asocierea dintre stenoza aortică, LDL-C și Lp(a), precum și dintre colesterol și riscul crescut de calcificare a valvelor bioprotetice, au fost susținute de trialurile de tip observațional inițiale ce au arătat efectele benefice ale scăderii profilului lipidic în încetinirea progresiei stenozei aortice. Totuși, acest lucru nu a fost demonstrat în trialurile clinice randomizate. Studiile *Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression* (SALTIRE; 155 pacienți, atorvastatin 80 mg sau placebo), SEAS (1873 pacienți, simvastatin 40 mg plus ezetimib 10 mg sau placebo) și *Aortic Stenosis Progression Observation: Mea-*

suring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER; 269 pacienți, rosuvastatin 40 mg sau placebo) nu au reușit să demonstreze o reducere a progresiei stenozei aortice sau a evenimentelor asemănătoare la pacienții cu stenoză aortică ușoară spre moderată. De reținut, evenimentele ischemice s-au redus cu 21% în studiul SEARS. Mai mult, într-o analiză post-hoc a studiilor clinice randomizate *Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL)* și *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*, doza crescută versus doza uzuală de statină sau placebo nu au avut niciun impact asupra incidenței stenozei valvulare aortice printre pacienții fără această boală în antecedente.

Scleroza valvulară aortică (calcificarea valvulelor aortice fără modificări ale mișcării acestora sau fără gradient presional transvalvular semnificativ) este asociată unui risc crescut de BC chiar și în absența unui profil de risc crescut. La astfel de pacienți, statinele, acționând într-un stadiu mai precoce al bolii, pot fi folosite atât pentru boala valvulară aortică cât și pentru progresia BC; totuși, sunt necesare mai multe investigații. Privitor la stenoza mitrală reumatică și valvele bioprotetice, studiile observaționale mici sugerează un beneficiu al tratamentului cu statine.

Recomandări de terapie hipolipemiantă la pacienții cu IC și boli valvulare sunt ilustrate în Tabelul 28.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Tratamentul hipolipemiant nu este recomandat (dar nu este nici dăunător) la pacienții cu IC în absența altor indicații ce recomandă utilizarea lor.	III	A
Acizii grași n-3 1 g/zi se pot adăuga tratamentului optim la pacienții cu IC.	IIIb	B
Tratamentul hipolipemiant nu se recomandă la pacienții cu stenoză valvulară aortică fără BC în absența altor indicații ce recomandă utilizarea lor.	III	A

BC=boală coronariană; PUFAs=acizi grași polinesaturați. a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.8 Bolile autoimune

Bolile autoimune, cuprinzând poliartrita reumatoidă, LES, psoriazisul și sindromul antifosfolipidic, sunt caracterizate prin ateroscleroză accelerată și, consecutiv, rate mai mari de morbiditate și mortalitate CV comparativ cu populația generală. Sistemul imun se crede a fi implicat în patogeniza aterosclerozei.

Componentele inflamatorii ale răspunsului imun ca și elementele autoimune (ex: autoanticorpi, autoanti-

gene, limfocite autoreactive) sunt implicate în aceste procese. Aceste boli sunt caracterizate prin vasculită inflamatorie și disfuncție endotelială. Așadar, la acești pacienți ar trebui să se acorde o atenție deosebită tratamentului factorilor de risc CV convenționali, precum dislipidemia. Statinele sunt eficiente în reducerea activității bolii, evenimentelor CV și mortalității (mai ales în prevenția primară) în acest context, în timp ce sistarea administrării lor crește riscul de IM și mortalitatea. Însă, nu există o indicație fermă de utilizare a tratamentului hipolipemiant doar pe baza prezenței bolii (Tabelul 29). Mai departe, la acești pacienți nu s-a stabilit nicio țintă terapeutică specifică a LDL-C în afara celei indicate de riscul individual total.

Tabelul 29. Recomandări de tratament al dislipidemiei în bolile autoimune

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Utilizarea universală a medicației hipolipemiantă nu este recomandată.	III	C

a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.9 Boala cronică de rinichi

BCR se definește prin existența anomaliilor de structură sau funcție renală pentru >3 luni cu impact asupra sănătății. Pe baza RFG, BRC poate fi împărțită în cinci categorii. La populația adultă, o scădere a RFG este asociată cu o creștere a riscului CV, independent de alți factori de risc CV. Mortalitatea CV la pacienții cu BRC stadiul 3 sau 4 este de două și, respectiv, de trei ori mai mare, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Subiecții cu BRC și BCV stabilită au o rată a mortalității net crescută față de cei cu BCV și funcție renală normală. Astfel încât, pacienții cu BRC sunt considerați cu risc înalt (BRC stadiul 3) sau risc foarte înalt (BRC stadiul 4-5 sau sub dializă) și nu mai este necesar să se utilizeze modele de estimare a riscului la acești pacienți.

9.9.1 Profilul lipoproteinelor în boala cronică de rinichi

Profilul lipidic arată anomalii atât cantitative cât și calitative care se agravează odată cu scăderea RFG, cele mai pronunțate fiind la subiecții cu boală renală în stadiu terminal (ESRD). În stadiile inițiale de BRC, TG sunt în mod caracteristic crescute și HDL-C este scăzut; creșterea TG este cauzată de producția accelerată și eliminarea deficitară a TRL din cauza schimbărilor în materie de enzime reglatoare și proteine. Subclasele de LDL arată o virare către un exces de particule LDL mici și dense. La pacienții cu ESRD, rata catabolismului LDL este prelungită marcat, rezultând o creștere evi-

dentă atât a CT cât și a LDL-C. Nivelurile plasmatiche de Lp(a) încep să crească din cauza rezistenței lor prelungite în circulație. În concluzie, majoritatea pacienților cu BRC stadiul 3-5 au dislipidemie mixtă, iar profilul lipidic este înalt aterogen, cu schimbări dăunătoare la nivelul tuturor lipoproteinelor.

9.9.2 Dovezi privind managementul lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi

Într-o recenzie sistematică a 50 de studii incluzând 45285 de participanți, au fost evaluate beneficiile și daunele statinelor în comparație cu placebo sau niciun tratament (47 studii) sau altă statină (3 studii) la adulți cu BRC fără BCV. Statinele au scăzut considerabil rata deceselor și evenimentelor coronariene majore cu 20%; efectele ce țin de statine asupra AVC și funcției renale au fost neconcludente. Aceste rezultate sunt concordante cu cele dintr-o metaanaliză a 11 TCR ce au inclus 21293 pacienți cu BRC, dintre care 6857 în program de dializă. La pacienții cu BRC, dar nu sub dializă, tratamentul cu statine a redus mortalitatea generală cu 34%, mortalitatea CV cu 31%, evenimentele CV cu 45% și AVC cu 34%. La pacienții dializați, tratamentul cu statine nu a avut niciun efect asupra mortalității generale și AVC, dar a redus mortalitatea CV cu 21% și evenimentele CV cu 19%. BRC stadiul 5 (sau sub dializă) este o situație cu risc foarte înalt în care diferiți factori influențează prognosticul; rezultatele din TCR privind terapiile ce influențează profilul lipidic nu au adus dovezi convingătoare de reducere a evenimentelor CV la această categorie de pacienți.

În trialul 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse studie*) care a implicat o cohortă de 1200 de indivizi cu diabet zaharat sub hemodializă, atorvastatin nu a avut niciun efect pozitiv asupra principalilor parametri CV analizați. Rezultatele studiului AURORA (*A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*), incluzând 2776 pacienți hemodializați, au arătat că rosuvastatin a coborât nivelul LDL-C conform așteptărilor, dar nu a avut niciun efect semnificativ asupra parametrilor CV studiați. Rezultatele neutre pun sub semnul întrebării beneficiile statinelor în cazul acestor pacienți cu risc foarte crescut și prognostic infaust.

În studiul SHARP terapia combinată, simvastatin și ezetimib, a fost asociată cu un risc mai scăzut de evenimente aterosclerotice majore (moarte coronariană, IM, AVC non-hemoragic sau orice revascularizare) față de placebo la persoanele cu BRC stadiul 3A-5. Studiul nu a avut putere suficientă să analizeze rezultatele dorite separat la pacienții dializați și non-dializați, dar

au existat dovezi statistice care au arătat că efectele proporționale la pacienții dializați au fost diferite față de cele de la pacienții ce nu necesitau dializă; în general, riscul CV a fost mult mai scăzut în studiul SHARP comparativ cu studiile AURORA și 4D, afirmație demonstrată de ratele mai mici de mortalitate și evenimente CV.

O analiză cost-eficacitate a statinelor în prevenția primară a BCV în BRC a arătat că reduc riscul absolut CV la pacienții cu BRC, dar că riscul mai crescut de rhabdmioliză și riscurile coexistente asociate BRC progresive umbresc acest beneficiu. O evaluare sistematică a avantajelor și dezavantajelor utilizării statinelor la pacienții cu transplant funcțional de rinichi a inclus 3465 pacienți, fără BC, din 22 de studii. Autorii au conchis că statinele ar putea reduce evenimentele CV, deși efectele tratamentului au fost neclare; din cauza heterogenității, diferite scheme de tratament cu statine nu au putut fi comparate și se recomandă studii adiționale.

9.9.3 Siguranța managementului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi

Problemele de siguranță și ajustarea dozelor sunt importante în stadiile avansate ale BRC (stadiile 3-5) deoarece efectele adverse depind de doza administrată și se datorează concentrației crescute în sânge a componentei. Ar trebui să se prefere schemele de tratament și dozele care au demonstrat eficacitate în TCR cu pacienți din această categorie. Prevenția evenimentelor coronariene a fost demonstrată prin utilizarea fluvastatin 80 mg, atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin/ezetimib 20/10 mg, pravastatin 40 mg and simvastatin 40 mg. Doze mai mici decât cele utilizate în trialuri pot fi utilizate în țările asiatice și la pacienți cu polipragmazie și comorbidități. În plus, sunt preferate statinele care sunt eliminate în principal pe cale hepatică (fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Statinele metabolizate via calea CYP3A4 pot determina reacții adverse din cauza interacțiunii cu celelalte medicamente și este necesară atenție sporită.

9.9.4 Recomandări privind managementul profilului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi

Bazându-se pe dovezile privind managementul profilului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi, organizația *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) a dezvoltat un ghid de practică clinică actualizat. În concordanță cu acesta, dar concentrate pe pacienții cu risc foarte crescut de a dezvolta BCV, recomandările sunt rezumate în Tabelul 30.

Tabelul 30. Recomandări privind managementul profilului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi moderată spre severă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pacienții cu BRC stadiul 3-5 trebuie considerați ca pacienți cu risc CV crescut sau foarte crescut.	I	A
Utilizarea statinelor sau combinației statină/ezetimib se indică la pacienții care nu sunt sub dializă.	I	A
La pacienții dializați și fără BCV aterosclerotică, statinele nu ar trebui introduse în schema terapeutică.	III	A
La pacienții care sunt deja sub tratament cu ezetimib sau combinația statină/ezetimib în momentul începerii dializei, administrarea lor trebuie continuată, mai ales la pacienții cu BCV.	IIa	C
La pacienții adulți cu transplant tratamentul cu statine ar putea fi luat în considerare.	IIb	C

BR=boală cronică de rinichi; CV=cardiovascular; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.10 Transplantul

Valorile anormale ale profilului lipidic sunt comune la pacienții care au suferit un transplant de organ parenchimos și predisun la dezvoltarea bolii aterosclerotice și vasculopatiei arteriale de transplant, determinând evenimente vasculare majore. Cauzele generale ale dislipidemiei la acești pacienți sunt diabetul zaharat, obezitatea, MetS și BRC. La rândul lui, tratamentul imunosupresor influențează puternic metabolismul lipidic. Tratamentul cu glucocorticoizi determină câștig în greutate și exacerbează insulinezistența, ducând la creșterea CT, VLDL, TG și a mărimii și densității particulelor LDL. Inhibitorii de calcineurină cresc activitatea lipazei hepatice, scad LPL și se leagă de LDLR, rezultând un clearance redus al lipoproteinelor aterogene. Un impact mai puternic asupra profilului lipidic îl are ciclosporina mai mult decât tacrolimus. Sirolimus, un analog structural al tacrolimus, cauzează dislipidemie la aproape jumătate dintre pacienții ce îl primesc. Pacienții ar trebui să primească recomandări de mod de viață sănatos precum cei cu risc crescut de BCV.

Statinele au efect asemănător asupra lipidelor atât la pacienții transplantați cât și la populația generală. Deși informațiile din studii randomizate au arătat că statinele au puterea de a îmbunătăți prognosticul pacienților cu transplant de cord și rinichi, acestea nu sunt cuprinzătoare. O recenzie sistematică recentă a demonstrat o tendință puternică de reducere a evenimentelor CV și a mortalității utilizând statine la pacienții cu transplant renal. Trebuie luate în considerare câteva interacțiuni medicamentoase, în special cu ciclosporina, care este

metabolizată pe calea CYP3A4 și poate crește expunerea sistemică a statinelor și riscul de miopatie. Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin și rosuvastatin au risc mai mic de interacțiune. Și tacrolimus este metabolizat prin CYP3A4, dar pare să aibă un potențial mai redus de interacțiune cu statinele decât ciclosporina. Alte medicamente care influențează activitatea CYP3A4 ar trebui evitate pe cât posibil și utilizate cu atenție sporită la pacienții ce primesc inhibitori de calcineurină și statine. Statinele sunt recomandate ca terapie hipolipemiantă de primă linie la pacienții transplantați. Inițierea ar trebui făcută în doze mici, cu titrare gradată și atenție la potențialele interacțiuni medicamentoase. Se recomandă începerea tratamentului cu pravastatin sau fluvastatin în doze mici la pacienții cu ciclosporină. În cazul persoanelor care nu pot urma tratament cu statine, ezetimib poate fi considerat o alternativă la pacienții cu LDL-C crescut. Încă nu sunt disponibile rezultatele studiilor asupra acestui medicament, care ar trebui să fie considerat de linia a doua.

Utilizarea fibraților cere monitorizare atentă, aceștia putând scădea nivelurile de ciclosporină și cauza miopatie. Atenție sporită este necesară dacă se planuiește administrarea fibraților în combinație cu statină. Colestiramina nu este eficientă în monoterapie la pacienții cu transplant de cord și are potențialul de a reduce absorbția imunosupresoarelor, problemă rezolvată prin administrarea separată a lor.

Tabelul 31. Recomandări de tratament al dislipidemiei la pacienții transplantați

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
S-au dezvoltat strategii de management al riscului CV global la pacienții transplantați.	I	C
Statinele ar trebui considerate ca tratament de primă linie la pacienții transplantați. Inițierea ar trebui făcută în doze mici, cu titrare gradată și atenție la potențialele interacțiuni medicamentoase, mai ales la cei cu tratament cu ciclosporină.	IIa	B
La pacienții cu intoleranță la statine sau la cei cu un grad semnificativ de dislipidemie și risc rezidual înalt în ciuda administrării unei doze maxime tolerate de statină, ar trebui considerate tratamente alternative sau adiționale: ezetimib pentru cei la care anomalia principală este nivelul LDL-C crescut sau fibrați pentru cei la care primează HTG și/sau HDL-C scăzut.	IIb	C

CV=cardiovascular; HDL=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă; LDL=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.11 Boala arterială periferică

Termenul BAP cuprinde toate teritoriile vasculare, incluzând arterele carotide, vertebrale, ale membre-

lor superioare, mezenterice, renale și ale membrilor inferioare. Aorta este de obicei inclusă în acest termen. BAP este o manifestare comună a aterosclerozei, iar acești pacienți sunt predispuși la evenimente coronariene, având în vedere faptul că BAP reprezintă un factor de risc independent pentru IM și decesul de cauză CV. Riscul CV crescut a dus la includerea BAP pe lista tulburărilor „risc-echivalente”, iar strategii terapeutice de prevenție secundară ar trebui implementate. Însă, în ciuda riscului înalt de morbiditate și mortalitate CV, pacienții cu BAP sunt de regulă tratați inadecvat comparativ cu cei cu BC.

9.11.1 Boala arterială periferică a membrilor inferioare

Un IGB scăzut (<0,90) este diagnostic pentru boala arterială periferică a extremităților inferioare (BAPMI). Ori un IGB scăzut (<0,90), ori unul crescut (>1,40, determinat de rigiditatea peretelui arterial) este un factor predictiv pentru morbiditatea și mortalitatea CV. Tratamentul hipocolesterolemiant scade riscul evenimentelor ischemice CV și accentuarea claudicației, crescând capacitatea de mers. Privind evenimentele cardiace, o recenzie sistematică a 18 trialuri incluzând >10000 pacienți, cu niveluri de colesterol de la normale la crescute, a raportat că tratamentul hipolipemiant la pacienții cu afectare aterosclerotică a membrilor inferioare este asociat cu o reducere cu 20% a evenimentelor CV și cu o reducere nesemnificativă de 14% a mortalității generale. Din punct de vedere al prognosticului membrului, în registrul *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)*, utilizarea statinelor a fost asociată cu o scădere de ~18% a evenimentelor. Chiar și în stadiile cele mai avansate de boală (ischemia critică de membru), tratamentul cu statine a ameliorat ratele mortalității la 1 an și ale evenimentelor CV majore și a crescut supraviețuirea fără amputație.

9.11.2 Boala arterială carotidiană

Deși nu există încă studii randomizate care să evalueze dacă tratamentele hipolipemiante scad incidența evenimentelor CV la pacienții înrolați pe baza prezenței bolii aterosclerotice carotidiene, fără evenimente CV în antecedente, acestea au redus riscul de AVC în numeroase studii. Într-o metaanaliză a TCR în care s-au înrolat >90000 subiecți, Amarenco et al. au raportat că tratamentul cu statine realizează o scădere cu 21% a incidenței AVC în populații diferite și acest efect este determinat în cea mai mare parte de reducerea LDL-C. În TCR, indicele intimă-medie carotidian (CIMT) este redus cu statine, însă rolul lui predictiv de biomarker

(dar nu al plăcii carotidiene) este oarecum compromis de datele recente.

O ușoară regresie a aterosclerozei carotidiene cu niacină în majoritatea (dar nu toate) studiilor imagistice nu a fost susținută de beneficiul clinic în studiile AIM-HIGH și HPS2-THRIVE.

9.11.3 Boala vasculară retiniană

Modificările aterosclerotice ale arterelor retiniene se corelează cu nivelurile CT, LDL-C, TG și apoB și totodată cu BC. Fenofibratul reduce progresia retinopatiei diabetice.

9.11.4 Prevenția secundară la pacienții cu anevrism de aortă abdominală

Prezența anevrismului de aortă abdominală reprezintă o tulburare risc-echivalentă și se asociază cu vârsta, sexul masculin, istoricul personal de BCV, tabagismul, hipertensiunea arterială și dislipidemia, pe când, paradoxal, diabeticii prezintă un risc scăzut.

Momentan nu există studii clinice disponibile despre reducerea riscului CV cu tratament hipolipemiant la această categorie de pacienți. Recenziile sistematice, majoritatea bazate pe studii retrospective nerandomizate, au raportat dovezi neconvingătoare conform cărora tratamentul cu statine reduce morbiditatea și mortalitatea CV perioperatorii. Într-un TCR ce a comparat atorvastatină 20 mg cu placebo, parametrii studiați, decesul de cauză cardiacă, IM, AVC și angina instabilă, au fost reduși în mod semnificativ la 100 de pacienți ce au suferit intervenții chirurgicale vasculare non-cardiace, incluzând repararea anevrismului de aortă abdominală. Într-un alt studiu placebo-controlat dublu-orb cu 497 de pacienți supuși chirurgiei vasculare, tratamentul perioperator cu fluvastatină (80 mg/zi) a fost asociat cu o îmbunătățire a prognosticului cardiac postoperator.

Conform unei metaanalize recente, tratamentul cu statine este mai eficient în prevenirea creșterii anevrismelor de aortă abdominală mici (<55 mm în diametru).

9.11.5 Ateroscleroza renovasculară

Deși terapia cu hipolipemiante nu a fost studiată la pacienții cu ateroscleroză renovasculară în TCR, un studiu populațional recent pe pacienți >65 ani cu boală renovasculară a arătat riscuri mai scăzute ale parametrilor studiați (IM, AVC, IC, IRA, dializă și deces) la cei sub tratament cu statine comparativ cu cei la care nu se administrau statine.

Recomandările de tratament hipolipemiant la pacienții cu BAP sunt ilustrate în Tabelul 32.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
BAP este o patologie cu risc foarte înalt și tratamentul hipolipemiant (în mare parte cu statine) se recomandă la acești pacienți.	I	A
Tratamentul cu statine ar trebui luat în considerare pentru a preveni progresia anevrismului de aortă abdominală.	Ila	B

BAP=boală arterială periferică; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.12 Accidentul vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral are o etiologie heterogenă, incluzând tromboembolismul cardiac (deseori asociat cu fibrilația atrială), ateroscleroza și tromboembolismul de arteră carotidă și aortă proximală, bolile cerebrovasculare ale vaselor mici și hemoragia intracraniană (include hemoragia intracerebrală și subarahnoidiană). Dislipidemia poate juca un rol cu importanță variabilă în patogeneza AVC funcție de etiologia specifică. Legătura dintre dislipidemie și evenimentele aterotrombotice, incluzând AVC ischemic și AIT, este bine stabilită, pe când relația dislipidemie cu alte tipuri de AVC este incertă. Totuși, investigarea concomitentă și a altor factor etiologici, precum hipertensiunea arterială, este de o importanță colosală.

9.12.1 Prevenția primară a accidentului vascular cerebral

Utilizarea statinelor la pacienții cu risc crescut de BCV din cauza LDL-C sau altor factori de risc CV, ca hipertensiunea arterială, precum și la cei cu BCV deja diagnosticată, reduce riscul AVC ischemic și AIT. Reducerea riscului pentru primul AVC ischemic este de 21% pentru fiecare reducere cu 1 mmol/L a LDL-C și este asemănătoare la bărbați și la femei. Efectele benefice persistă și la supravegherea pe termen lung. O meta-analiză recentă a TCR cu pacienți >65 ani cu risc crescut de BCV, dar fără BCV stabilită, a arătat că statinele reduc semnificativ incidența IM și a AVC, dar nu prelungesc semnificativ supraviețuirea pe termen scurt. O scădere mai puternică a profilului lipidic cu statine determină un risc mai scăzut de AVC comparativ cu schemele de tratament mai blânde. Temerile pentru un risc crescut de AVC hemoragic sub tratament cu statine nu par a fi justificate. Adăugarea ezetimibului la simvastatină la pacienții post-SCA a crescut efectul benefic pentru AVC ischemic sau pentru toate tipurile de AVC (semnificație statistică marginală pentru parametrul din urmă). Niacina nu a redus AVC în studiul AIM-HIGH și tendința (P=0,08) de creștere a riscului de AVC hemoragic în studiul HPS2-THRIVE a creat te-

meri și a contribuit la oprirea studiului AIM-HIGH înainte de sfârșitul lui planificat. Prevenția primară a AVC contribuie la indicația generală de inițiere a tratamentului cu statine la toți pacienții cu boală aterosclerotică diagnosticată și la cei cu risc crescut de BCV, în conformitate cu recomandările oferite în Tabelul 33.

9.12.2 Prevenția secundară a accidentului vascular cerebral

După un AVC sau AIT, pacienții sunt supuși unui risc crescut nu numai de evenimente cerebrovasculare recurente, dar și de alte evenimente CV, printre care și IM. Prevenția secundară cu statine previne riscul de AVC recurent (cu 12%), IM și deces de cauză vasculară. În analiza unor date centralizate, pretratamentul cu statine la instalarea AIT a fost asociat cu un risc redus de AVC recurent precoce la pacienții cu stenoză carotidiană, susținând inițierea tratamentului cu statine cât mai rapid posibil după AVC. Totuși, etiologia AVC poate influența răspunsul la statine, iar cei cu evenimente cerebrovasculare cauzate de aterotromboză par să aibă parte de beneficiul maxim, în timp ce pacienții cu AVC hemoragic nu par a fi influențați.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pentru prevenția primară a AVC, se recomandă tratamentul cu statine cu atingerea țintelor terapeutice la pacienții cu risc CV înalt și foarte înalt.	I	A
Pentru prevenția primară a AVC, se recomandă tratamentul hipolipemiant la pacienții cu alte manifestări ale BCV.	I	A
Pentru prevenția secundară a AVC, se recomandă tratamentul cu statine în doză mare la pacienții cu istoric de AVC ischemic sau AIT non-cardioembolic.	I	A

BCV=boală cardiovasculară; AIT=accident ischemic tranzitor; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.13 Pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Pacienții infectați cu HIV au tipic CT și LDL-C scăzute, precum și HDL-C scăzut și TG crescute. Tratamentul antiretroviral (ART) sau tratamentul antiretroviral foarte activ (HAART; când medicamentele sunt folosite în combinație) cauzează creșteri marcate ale CT, LDL-C, TG și o predominanță a particulelor LDL mici și dense, în timp ce HDL-C rămâne scăzut. Gradul de variație a profilului lipidic diferă între și în interiorul claselor de antiretrovirale. Inhibitorii de protează mai noi, inhibitorii de revers transcriptază non-nucleozidici

(NNRTIs) sau inhibitorii de integrază, influențează metabolismul lipoproteinelor într-un grad mai mic. ART scade, de asemenea, și sensibilitatea la insulină, facilitează apariția hipertensiunii arteriale și determină redistribuția tesutului adipos (lipodistrofie care implică lipoatrofia, termen ce reprezintă o pierdere de țesut adipos de la nivelul feței, fesierilor și membrilor, și lipohipertrofia, însemnând acumularea de grăsime la nivelul sânilor, gâtului, spatelui sau abdomenului) ce crește adițional riscul CV. Pacienții infectați cu HIV au un risc mai mare de BCV comparativ cu cei neinfecțați [RR 1,61 (95% CI 1,43, 1,83)], în timp ce ART (și în special generațiile mai vechi de inhibitori de protează) cresc riscul cu până la de două ori [RR 2,00 (95% CI 1,70, 2,37)]. Riscul CV rămâne crescut chiar și după corectarea factorilor de risc adiționali. ART poate grăbi apariția evenimentelor coronariene la pacienții tineri, mari fumători, cu dislipidemie. În orice caz, creșterea riscului CV absolut este moderată și trebuie pusă în balanță cu beneficiile obținute în urma tratamentului antiretroviral.

Modificări ale dietei și activitatea fizică regulată, cât și schimbarea schemei ART, poate îmbunătăți profilul lipidic, însă majoritatea pacienților necesită și tratament farmacologic pentru atingerea valorilor optime.

Statinele sunt eficiente, dar interacțiunile medicamentoase trebuie să fie luate în considerare. Statinele metabolizate în ficat pe calea CYP3A4 sau CYP2C9 pot interacționa cu inhibitorii de protează și NNRTI efavirenz. Pravastatina nu este metabolizată în mod semnificativ pe calea sistemului enzimatic CYP și este astfel statina preferată în cazul subiecților infectați cu HIV. Printre statinele preferate se numără atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina și rosuvastatina, deși este necesară precauția.

Asocierea simvastatinei sau lovastatinei cu orice inhibitor de protează sau efavirenz nu este recomandată. Baza de date a Universității din Liverpool cu interacțiunile medicamentoase (<http://www.hivdruginteractions.org>) este o unealtă foarte utilă (Figura B suplimentară). Ezetimib poate constitui o opțiune pentru pacienții care nu pot tolera statinele. Fibratii și uleiul de pește pot fi prescrise când este predominantă HTG. Utilizarea secheștranzilor de acizi biliari nu este recomandată deoarece cresc TG și implicarea lor în absorbția medicației antiretrovirale nu a fost studiată.

Nu există date cu privire la efectele statinelor, ezetimibului sau fibratilor asupra evenimentelor CV la pacienții infectați cu HIV dislipidemic.

Tabelul 34. Recomandări de tratament hipolipemiant la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții infectați cu HIV dislipidemic ar trebui luat în considerare tratamentul hipolipemiant (în principal statinele) pentru a atinge ținta terapeutică a LDL-C ca pentru subiecții cu risc înalt.	IIa	C

HIV=virusul imunodeficienței umane; LDL-C=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

9.14 Tulburările psihiatrice

Prezența unei patologii psihiatrice importante precum schizofrenia sau tulburarea bipolară are efecte peiorative asupra riscului de dezvoltare a BCV. Acest lucru se explică prin stilul de viață nesănătos pe care îl au majoritatea subiecților (sedentarism, alimentație dezechilibrată, fumat) și prin tratamentul medicamentos. Unele antipsihotice, antidepresive, anxiolitice și stabilizatori de dispoziție determină câștig în greutate și tulburări cardiometabolice, incluzând dislipidemia și disglucemia.

La pacienții cu un prim episod din spectrul schizofreniei, factorii de risc cardiometabolici au fost prezenți de la debutul bolii; cauzele au fost boala de fond, stilul de viață nesănătos și medicația antipsihotică, elemente ce se influențează reciproc. Toate acestea explică prevalența mare a obezității, MetS, diabetului zaharat și dislipidemiei la indivizii cu astfel de tulburări. De asemenea, rezultă o incidență mai mare a BCV și mai multe decese de cauză CV la pacienții psihiatrici.

Într-o cohortă finlandeză de pacienți cu schizofrenie, speranța de viață a fost cu în jur de două decade mai mică față de persoanele de aceeași vârstă din populația generală. La pacienții cu tulburare bipolară s-a arătat o reducere a speranței de viață de 12-14 ani. Dintre 654 de pacienți cu tulburare bipolară din cohorta *Fondamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD)*, 18,5 % au îndeplinit criteriile MetS; doar 11% și 28% dintre pacienții cu hipercolesterolemie, respectiv hiperglicemie a jeun, au fost tratați pentru aceste tulburări. Pacienții cu patologii psihiatrice mai sus menționate sunt în general mai puțin complianți la tratamentul medicamentos cronic, aceasta ducând la un control mai prost al factorilor de risc CV.

BCV are o pondere importantă din mortalitatea excesivă la pacienții psihiatrici. BCV se dezvoltă cu mai mult de o decadă mai devreme la cei cu tulburare bipolară față de grupul de control. Așadar, ar fi recomandat ca prevenția primară să se inițieze cât mai devreme. Această afirmație este bine schițată în raportul Asociației Europene de Psihiatrie, aprobat de *European Association for the Study of Diabetes* și de ESC.

Alegerea tratamentului hipolipemiant																			
Tabel revizuit în august 2013. Informații complete disponibile pe www.hiv-druginteractions.org și www.hiv-druginteractionslite.org																			
		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Statins	Atorvastatin	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lovastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Pravastatin	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔
	Simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Fibrates	Bezafibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Clofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑
	Fenofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Gemfibrozil	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Ezetimibe	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legendă culori

- Nicio interacțiune clinică.
- Aceste medicamente nu ar trebui coadministrate.
- Interacțiune posibilă ce ar necesita ajustarea dozelor sau monitorizare atentă.
- Interacțiune probabilă de intensitate slabă (↑AUC cu <2 ori sau ↓AUC cu <50%). Nu se recomandă ajustarea dozelor *a priori*.

Legendă text

- ↑ Creștere potențială a expunerii medicamentului hipolipemiant hipolipemiant
- ↓ Scădere potențială a expunerii medicamentului hipolipemiant
- ↔ Niciun efect semnificativ
- ↑↑ Creștere potențială a expunerii medicamentului antiretroviral
- ↓↓ Scădere potențială a expunerii medicamentului antiretroviral

^a Atazanavir neamplificat

Numerele se referă la AUC crescută sau scăzută a medicamentelor hipolipemiantă așa cum s-a observat în studiile asupra interacțiunilor medicamentoase.

Figura B suplimentară. Baza de date a Universității din Liverpool cu interacțiunile medicamentoase ale medicamentelor antiretrovirale.

Statinele sunt la fel de eficiente în scăderea LDL-C la pacienții psihiatrici tratați cu antipsihotice de generația a doua; totuși, se iau măsurii prevenționale privind stilul de viață și medicația cardioprotectivă doar la un număr limitat de pacienți. La pacienții cu schizofrenie, beneficiile utilizării statinelor au reprezentat jumătate din cele ale grupului de control.

Din nefericire, deocamdată nu s-au realizat TCR care să elaboreze concluzii puternice privind prognosticul CV la indivizii cu tulburări psihotice majore. Efectele metabolice benefice demonstrate ale tratamentului rezultă din prevenția evenimentelor CV pe termen lung. Totuși, câteva întrebări fără răspuns rămân subiectul unor studii ulterioare asupra acestei categorii de pacienți, privind siguranța pe termen lung a statinelor în asociere cu antipsihoticele care predispun la diabet

zaharat și prevenția incidenței și mortalității CV premature.

Tabelul 35 cuprinde recomandările tratamentului hipolipemiant la pacienții cu tulburări psihiatrice.

Tabelul 35. Recomandări de tratament medicamentos hipolipemiant la pacienții cu tulburări psihiatrice		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Majoritatea tulburărilor psihiatrice influențează estimarea riscului total CV.	I	C
Managementul riscului CV la pacienții cu o tulburare psihiatrică nu diferă față de cel al pacienților cu risc CV înalt/foarte înalt.	I	C
La pacienții cu boli psihiatrice, trebuie să se acorde atenție deosebită aderenței la schimbările stilului de viață și complianței la tratament.	I	C

CV=cardiovascular; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.

10. MONITORIZAREA LIPIDELOR ȘI ENZIMELOR LA PACIENȚII SUB TRATAMENT HIPOLIPEMIANȚ (TABELUL 36)

Datele studiilor cu privire la monitorizarea lipidelor și ce dozări trebuie făcute sunt limitate. Dovezi puține sunt și în cazul testelor de toxicitate posibilă, precum TGP și CK. Recomandările provin din consensuri mai degrabă decât din medicina bazată pe dovezi.

Răspunsul la tratament poate fi evaluat la 6-8 săptămâni de la inițiere, dar răspunsul la schimbarea modului de viață ar putea dura mai mult. Reevaluarea standard se realizează la 6-12 luni, dar aceste intervale sunt arbitrare. În fond, LDL-C ar trebui evaluat ori de câte ori este posibil, dar decizii mai bune de management al tratamentului se iau doar în cazul evaluării întregului profil lipidic, incluzând HDL-C și TG. Ar mai trebui analizate și non-HDL-C sau apoB, acestea fiind utilizate ca țintă terapeutică secundară. O problemă separată o reprezintă impactul monitorizării regulate a profilului lipidic în promovarea aderenței pacientului la schimbările stilului de viață sau la schema de tratament ce au un efect pozitiv asupra sănătății, așa cum s-a demonstrat în nenumărate studii. Nu este clar însă dacă doar procesul de monitorizare este esențial în atingerea acestui scop sau dacă este necesară o combinație între educație, prezentări regulate la medic și evaluarea aderenței la tratament.

Acolo unde tratamentul hipolipemiant este necesar, se recomandă testări de siguranță adiționale, precum valorile TGP și CK, pentru a identifica numărul mic de indivizi la care tratamentul este contraindicat. CK ar trebui dozat la cei cu risc crescut de miopatie, precum vârstnicii cu comorbidități, pacienții cu reacții adverse precoce ce țin de sistemul muscular sau cei cu risc de interacțiuni medicamentoase. O recenzie sistematică a descoperit că incidența hematotoxicității drog-induse la pacienții sub tratament cu statine este necunoscută, apărând foarte puține cazuri în TCR de scară largă. Studiile recente susțin siguranța pe termen lung a tratamentului cu statine. Se recomandă dozarea TGP la 8-12 săptămâni de la inițierea terapiei sau de la ajustarea dozei, dar dozarea de rutină a TGP nu este recomandată și se va realiza funcție de observațiile clinice. La pacienții ale căror enzime hepatice cresc de peste trei ori față de ULN, ar trebui căutate alte cauze, ca ingestia de alcool sau steatoza hepatică, iar funcția hepatică ar trebui monitorizată. Dacă nivelurile rămân crescute, terapia hipolipemiantă ar trebui sistată, cu reintroducerea precaută a acesteia după ce valorile au revenit la normal.

Testarea repetată, de rutină, a CK nu are nicio valoare predictivă pentru rabdomioliză, deoarece nivelul poate crește în multe situații, incluzând traumatismul muscular sau exercițiul fizic intens. Însă, CK ar trebui evaluat imediat la pacienții, mai ales vârstnici, care acuză mialgii și slăbiciune musculară, iar tratamentul trebuie stopat dacă CK >10 ori ULN. Strategiile de abordare a creșterii CK sunt redate în Tabelul 36 și în materialul suplimentar. Din cauza frecvenței crescute a diabetului zaharat în timpul tratamentului cu statine, ar trebui considerate evaluări regulate ale HbA1C la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a acestei patologii, precum vârstnicii sau cei cu MetS, obezitate sau semne de insulinorezistență.

11. STRATEGII DE ÎNCURAJARE A ADOPTĂRII UNUI STIL DE VIAȚĂ SĂNĂTOS ȘI A ADERENȚEI LA TRATAMENT

Terminologia ce descrie modalitatea în care pacienții urmează schemele de tratament recomandate și adoptă modificările de stil de viață a evoluat de-a lungul anilor cuprinzând termeni precum complianța, aderența și concordanța. Complianța este definită ca „dorința de a urma o schemă de tratament prescris”, dar are și conotația de a asculta ordinele într-un mod supus. Aderența înseamnă „gradul în care comportamentul unei persoane – luarea medicației, urmarea unui regim și/sau realizarea schimbărilor de stil de viață – corespunde recomandărilor făcute de un furnizor de servicii medicale, recomandări cu care pacientul a fost de acord”. În sfârșit, concordanța semnifică „un acord comun, negociat, între medic și pacient privind schemele de tratament, rezultatele și obiceiurile; o relație ce presupune un grad mai crescut de cooperare decât în cazul celor bazate pe probleme de complianță și non-complianță”.

Deși, în prezent, termenii „aderență” și „concordanță” sunt mai acceptați decât „complianța”, pentru realizarea acestui ghid, termenul „aderență” va fi utilizat, fiind și cel mai folosit în practica medicală și în cercetare.

11.1 Adoptarea și aderența la un stil de viață sănătos

În această secțiune sunt acoperite pe scurt strategii comportamentale de promovare a adoptării obiceiurilor sănatoase; totuși, mai multe detalii sunt disponibile în Ghidul ESC despre prevenția BCV în practica clinică.

Stoparea fumatului, o alimentație sănătoasă și activitatea fizică sunt temelia cardiologiei preventive datorită impactului lor favorabil asupra riscului CV, incluzând

Tabelul 36. Rezumat al recomandărilor de monitorizare a profilului lipidic la pacienții sub tratament hipolipemiant
Testarea profilului lipidic
Cât de des ar trebui evaluat profilul lipidic?
<ul style="list-style-type: none"> • Cel puțin două dozări ar trebui făcute la un interval de 1-12 săptămâni înaintea începerii tratamentului, cu excepția bolilor pentru care este indicat tratament concomitent, ca SCA sau pacienții cu risc foarte crescut.
Cât de des ar trebui evaluat profilul lipidic după inițierea tratamentului hipolipemiant?
<ul style="list-style-type: none"> • 8 (\pm4) săptămâni după inițiere. • 8 (\pm4) săptămâni după ajustarea dozelor până la atingerea valorilor țintă.
Cât de des ar trebui evaluat profilul lipidic la un pacient la care s-au atins valorile țintă?
<ul style="list-style-type: none"> • Anual (doar dacă nu există probleme de complianță sau alte motive ce ar necesita controale mai frecvente).
Monitorizarea enzimelor hepatice și musculare
Cât de des ar trebui evaluate de rutină enzimele hepatice (TGP) la pacienții sub tratament hipolipemiant?
<ul style="list-style-type: none"> • Înainte de tratament. • O dată la 8-12 săptămâni după inițiere sau ajustare de doză. • Ulterior, controlul de rutină al TGP nu este recomandat.
Ce se întâmplă dacă enzimele hepatice cresc la un pacient sub tratament hipolipemiant?
<p><i>Dacă TGP < 3x ULN:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuare tratament. • Reevaluare enzime hepatice după 4-6 săptămâni. <p><i>Dacă valoarea $\geq 3x$ ULN:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stoparea tratamentului sau reducerea dozei cu reevaluarea enzimelor hepatice după 4-6 săptămâni. • Reintroducerea precaută a tratamentului poate fi considerată dacă TGP a revenit la valorile normale. • Dacă TGP rămâne crescut, investigarea altor cauze.
Cât de des ar trebui evaluat CK la pacienții sub tratament hipolipemiant?
<p><i>Pretratament</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Înainte de tratament. • Dacă valoarea inițială a CK este 4x ULN, nu se începe tratamentul; reevaluare. <p><i>Monitorizare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea de rutină a CK nu este necesară. • Verificarea CK dacă pacientul dezvoltă mialgii. <p>Atenție la miopatie și creșterea CK în cazul pacienților cu risc: vârstnici, terapie concomitentă cu interacțiuni posibile, medicație multiplă, disfuncție hepatică sau renală, atleți.</p>
Ce se întâmplă dacă crește CK la un pacient sub tratament hipolipemiant?
<p>Reevaluarea indicației de tratament cu statine.</p> <p><i>Dacă $\geq 4x$ ULN:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă CK > 10x ULN: stopare tratament, verificare funcție renală și monitorizare CK la 2 săptămâni. • Dacă CK < 10x ULN: dacă nu există simptomatologie, continuare tratament cu monitorizare CK. • Dacă CK < 10x ULN: dacă există simptomatologie, stopare statină și monitorizare CK până la normalizare, moment în care se poate reîncepe tratamentul cu o doză mai scăzută. • De luat în considerare posibilitatea creșterii tranzitorii a CK din alte motive decât efortul. • De luat în considerare miopatia dacă CK rămâne crescut. • De luat în considerare terapia combinată sau medicația alternativă. <p><i>Dacă < 4x ULN:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu există simptomatologie musculară, continuare statină (pacientul ar trebui instruit să raporteze apariția simptomelor; verificare CK). • Dacă există simptomatologie musculară, monitorizare regulată clinică și a nivelului CK. • Dacă simptomatologia persistă, stopare statină și reevaluare simptome după 6 săptămâni; reevaluarea indicației de tratament cu statine. • De luat în considerare reluarea tratamentului cu aceeași sau altă statină. • De luat în considerare statinele în doză scăzută, administrarea o dată la două zile sau o dată - de două ori pe săptămână sau terapia combinată. <p>Pentru mai multe detalii privind creșterea CK și tratamentul simptomatologiei musculare în timpul tratamentului cu statine vezi algoritmul din figura C suplimentară.</p>
SCA=sindrom coronarian acut; TGP=glutamat piruvat transaminaza; CK=creatininaza; ULN=upper limit of normal (valoarea maximă normală).

modificările profilului lipidic. Obiceiurile sănătoase vor crește eficacitatea și reduce nevoia tratamentului medicamentos.

Ajutarea pacienților să facă schimbări ale stilului de viață se face cel mai eficient prin programe formale de îngrijire preventivă, probabil datorită faptului că presupun o urmărire riguroasă și un management multidisciplinar. Totuși, în practica zilnică, aderența atât

la schimbările de stil de viață cât și la schemele de tratament este o provocare atât pentru medici cât și pentru pacienți.

Este recomandată o abordare complexă, centrată pe pacient și pe familie, desfășurată într-o singură locație, spre deosebire de concentrarea pe câte un factor de risc, necesitând mai mult de o intervenție, și mai multe locații. Este esențial să se ia în considerare recoman-

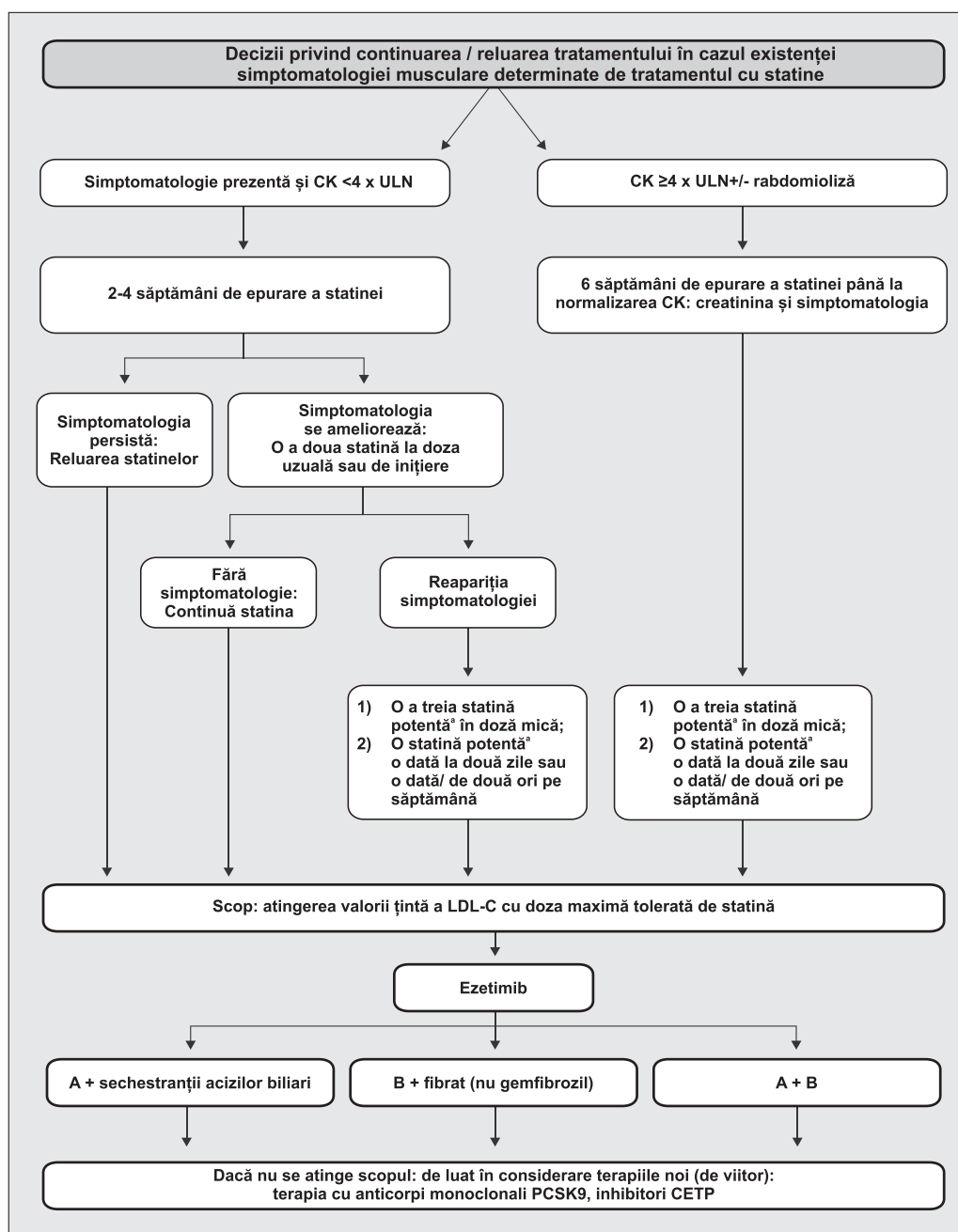


Figura C. Algoritm de tratament al simptomatologiei musculare apărute în timpul tratamentului cu statine.

dărilor făcute experți din diferite specialități, privind stoparea fumatului, dieta, activitatea fizică și psihologia sănătății, indiferent dacă aceștia au o relație directă cu pacientul, ca membri ai echipei ori dacă au contribuit la instruirea echipei multidisciplinare.

Adoptarea unor strategii eficiente de a ajuta pacienții sa-și schimbe obiceiurile a devenit mai simplă prin dezvoltarea unei taxonomii ierarhice. Taxonomia a dezvoltat un sistem de etichetare standardizată a stra-

tegiilor comportamentale, care permite o descriere clară a acestor intervenții complexe în raporturile de cercetare și o transpunere acurată în inițiativele practicii clinice.

În plus, este important să se conștientizeze nevoia depășirii următoarelor bariere:

- Alegerile sănătoase nu sunt întotdeauna cele mai simple.

- Statusul socio-economic și cultural și factorii de mediu influențează schimbările de obiceiuri.
- Planul tău de schimbare a obiceiurilor, ca furnizor de servicii medicale, ar putea să nu coincidă cu cel al persoanei pe care intenționezi să o ajuți.
- Ajutorul oferit persoanelor pentru schimbare necesită timp adițional pentru a oferi suport și supraveghere regulată.
- Pacienții ar putea avea sentimente ambivalente cu privire la schimbarea obiceiurilor ce trebuie evaluate.

Căsuța 11. Sugestii pentru creșterea aderenței la schimbările stilului de viață
1. Explorează motivația și descoperă ambivalența. Cântărește argumentele pro și contra pentru schimbare, evaluează și clădește eficacitatea individuală și încrederea, evită discuțiile circulare.
2. Oferă suport și stabilește o alianță cu pacientul și familia lui/ei.
3. Implică partenerul, alți membri ai familiei sau aparținătorii care ar putea influența stilul de viață al pacientului.
4. Utilizează metoda OARS - <i>Open-ended questions</i> (întrebări cu răspuns deschis), <i>Affirmation</i> (afirmații), <i>Reflective listening</i> (ascultare reflectivă), <i>Summarising</i> (rezumare); http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf - atunci când se discută despre schimbări comportamentale.
5. Sfaturi personalizate funcție de cultura, obiceiurile și situația pacientului.
6. Utilizează scopuri SMART – negociază țeluri pentru schimbări care să fie <i>Specific</i> (specifice), <i>Measurable</i> (cuantificabile), <i>Achievable</i> (posibil de atins), <i>Realistic</i> (realiste) și <i>Timely</i> (oportune).

11.2 Aderența la medicație

În ciuda unui număr foarte mare de dovezi evidente privind eficacitatea și eficiența statinelor atât în prevenția primară cât și în cea secundară, aderența rămâne o barieră puternică, câteva studii demonstrând rate <50%. Aderența scade pe durata tratamentului; totuși, această afirmație este corectă la pacienții tratați pentru prevenție primară comparativ cu cei tratați pentru prevenția secundară a BCV, cu rate raportate de până la 77% discontinuitate a statinelor după 2 ani de tratament. La pacienții înrolați în studii clinice, aderența este mai bună față de cei din practica zilnică. Deloc surprinzător, această lipsă de aderență are impact asupra costurilor, morbidității, reinternărilor în spital și asupra mortalității. Așa cum este demonstrat în recenzii sistematice și metaanalize, aderența scăzută nu se limitează doar la statine, ci și la alte tipuri de medicație hipolipemiantă și la toată medicația utilizată pentru prevenția BCV.

Motivele lipsei de aderență sunt complexe și includ păreri greșite despre toleranță, atât din partea pacienților cât și din partea personalului medical. Aceste

bariere împiedică pacienții să câștige beneficiul maxim în urma tratamentului.

În Marea Britanie, în 2014, s-a născut o controversă printre medicii de familie și alți specialiști cu privire la recomandarea actualizată a NICE de a prescrie atorvastatină 20 mg pentru prevenția primară a BCV la persoanele cu un risc absolut estimat de a dezvolta BCV în 10 ani $\geq 10\%$, risc calculat cu aplicația QRISK2 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Împreună cu controversa generată de Abramson et al. în legătură cu efectele adverse ale statinelor, care ulterior a fost corectată, nu este de mirare de ce, medicii de familie, în general, au un anumit grad de reținere în aplicarea strategiei NICE. Dacă nu există un consens despre prescrierea statinelor în prevenția primară, medicii de familie sunt mai puțin dispuși să le prescrie, cu atât mai mult să-și încurajeze pacienții să adere la terapie, în ciuda efectelor adverse minore.

Diferite modele empirice de comportament sănătos și teorii de schimbări comportamentale cresc aderența, precum Teoria Comportamentului plănuit și Modelul Credinței în Sănătate (*Health Belief Model*).

Studiile ce au investigat aderența la medicația pentru boli cronice au identificat că factori ca susceptibilitatea înaltă, gravitatea bolii, voința crescută și eficacitatea individuală înaltă s-au asociat cu aderența bună, în timp ce obiceiurile proaste și un prost control comportamental cu o aderență scăzută. Totuși, aceste modele teoretice sunt limitate, neluând în considerare importanța factorilor sociali, economici, ce țin de sistemul de sănătate sau de medicație. Mai nou, modelul teoretic COM-B (*Capability, Opportunity and Motivation*), dezvoltat de Michie et al., care are o vedere de ansamblu a factorilor ce influențează aderența, a propus o schemă de evaluare și promovare a aderenței, considerând interacțiunea dintre capacitatea (definită ca și capacitate psihică și fizică a unui individ de a întreprinde un obicei), oportunitățile (definite ca factori ce nu țin de controlul individual) și motivația individuală.

Factori ce prezic proasta aderență la statine au fost identificați și cuprind utilizarea lor la subiecți pentru prevenția primară comparativ cu utilizarea la indivizi cu boală existentă sau multipli factori de risc, veniturile mai mici, vârsta mai înaintată, polipragmazia, costurile și uitarea administrării medicației din cauza lipsei simptomatologiei sau a comorbidităților neurologice. În plus, într-un sondaj telefonic transversal realizat în California asupra membrilor unui TCR s-au investigat motivele reținerilor de a elibera o primă rețetă cu statine. Cele mai comune motive invocate au inclus grijile generale privind medicația, dorința de a încerca mai întâi

o schimbare a stilului de viață și frica de efecte adverse; însă, o proporție considerabilă au enunțat dificultăți financiare, o lipsă de înțelegere a motivului pentru care erau prescrise statinele și efectul lor (acest lucru indicând nevoia de îmbunătățire a relației pacient-doctor și o educație sanitară deficitară). Educația sanitară este definită ca „gradul în care indivizii au capacitatea să obțină, să proceseze și să înțeleagă informațiile și serviciile din domeniul sanitar necesare să-i determine să ia deciziile corecte în legătură cu sănătatea lor”.

O educație sanitară proastă influențează semnificativ gradul aderenței la medicație. În special vârstnicii și cei cu status socio-economic precar și patologii cronice pot fi vulnerabili. Acești pacienți pot deveni confuzi, mai ales când schemele de tratament conțin mai multe medicamente (polipragmazie) care trebuie să fie administrate mai mult de o dată pe zi. Pașii importanți ce trebuie făcuți pentru a determina pacienții să primească beneficiul maxim de pe urma intervențiilor medicale includ următoarele:

1. Utilizează bune abilități interpersonale (contact vizual bun, abordare blândă) și o atitudine empatică, fără a fi critică.
2. Realizează o schemă de tratament simplă și clară, însoțită de instrucțiuni scrise, ce pot și văzute și de un partener sau îngrijitor.
3. Vorbește rar folosind un limbaj simplu și evită jargonul medical atunci când explici instrucțiunile.
4. Limitează-ți instrucțiunile la nu mai mult de trei puncte cheie – principiul „Trebuie știut” (Figura 8).
5. Repetă pentru confirmarea înțelegerii mesajului. Ex: „Vreau să mă asigur că v-am explicat lucrurile clar. Haideți să recapitulăm. Care sunt cele trei strategii care vă vor menține colesterolul în limite normale?”
6. Folosește materiale suplimentare, ex: imagini, surse video sau audio, pentru a fixa informațiile (Figura 9).
7. Încurajează întrebările și discuțiile – implică familia sau alte persoane importante pentru individ.
8. Discuțiile motivaționale ar putea fi utile în comunicarea cu pacienți care sunt ambivalenți sau par a fi împotriva începerii sau continuării medicației.
 - a) Sfătuiește pacienții utilizând metoda OARS (Căsuța 11).
 - b) Utilizează modelul „elicit–provide–elicit” (află–oferă–află) pentru a personaliza informația oferită (află ce pacientul vrea să știe, oferă informația respectivă, află de la pacient cum poate folosi această informație nouă în avantajul lui).

- c) Recunoaște și evaluează rezistența pacientului tău.
 - d) Susține autonomia pacientului tau de a lua propriile decizii cu privire la sănătatea lui și tratament.
 - e) Investighează ambivalența pacientului de a fi aderent la tratament.
 - f) Dezvoltă împreună cu pacientul un plan de acțiune luați deciziile împreună.
9. Dezvoltă independența și încrederea, bazându-te pe teoria învățării sociale.

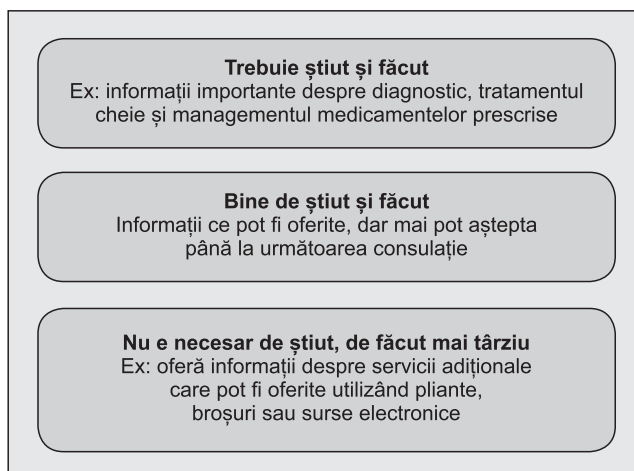


Figura 8. Prioritizarea informației în educarea pacienților.

Este important să se identifice pacienții cu educație sanitară slabă. Indiciile ar putea include apelarea la serviciile medicale atunci când boala este deja avansată, dificultatea în exprimarea îngrijorărilor, invocarea scuzelor de tipul „Mi-am uitat ochelarii.” pentru a ascunde rușinea cauzată de analfabetism, atitudinea pasivă sau agresivă și neprezentarea la control.

În recenzia Cochrane din 2010 s-au revizuit intervențiile pentru îmbunătățirea aderenței la toate formele de terapie hipolipemiantă, cuprinzând sistemele de reamintire, simplificarea schemelor de tratament și furnizarea de informații și educație. Cele mai eficiente au fost sistemele de reamintire, ca setarea de alarme, legarea administrării medicamentelor de alte activități care să activeze memoria și apelurile telefonice de la asistenții medicali. Sistemele de reamintire au potențialul de a fi dezvoltate cu ajutorul inovațiilor tehnologice, precum utilizarea serviciului de Mesaje Scrise, a Internetului și a aplicațiilor pentru telefoane sau tablete care ajută în management și auto-monitorizare. În această zonă, studiul aderenței este slab, în mare parte din cauza faptului că nu s-a putut ține pasul cu dezvoltările rapide din tehnologie; însă, în viitor, aceste

metode vor putea deveni foarte eficiente cu o mai puternică bază de cunoștințe.

Prescrierea statinelor ar trebui să includă o abordare comună a luării de decizii care implică pacientul într-o discuție înaintea inițierii tratamentului, mai ales când este vorba de prevenția primară a BCV. Această discuție ar trebui să se bazeze pe estimarea riscului și pe o comunicare adecvată a acestuia către pacient. Implicând pacientul astfel, acesta se poate mobiliza și poate motiva aderența. Această discuție nu este numai despre prescrierea unei statine pentru scăderea lipidelor; se dorește o abordare comprehensivă care să includă și factorii de mediu care contribuie la riscul CV.

Odată cu prescrierea tratamentului, comunicarea ar trebui să se concentreze atingerea țelurilor terapeutice, evaluarea aderenței și a motivelor posibile de aderență scăzută, precum efectele adverse. În relație cu

medicația hipolipemiantă, și cu statinele în special, există o multitudine de concepții greșite și știri din media ce induc publicul în eroare. Mulți pacienți au raportat medicului de familie efecte adverse ale tratamentului cu statine din cauza probabilității mari de a le anticipa. Totuși, o recenzie largă a TCR a descoperit că la 83 din cei 880 de pacienți, care au primit terapie cu statină într-un studiu orb, placebo controlat, puține efecte adverse erau atribuite medicamentului. Acest studiu a calculat PSN, definit ca proporția simptomelor neatribuite acțiunii farmacologice a medicamentului, oferind medicilor de familie o clasificare clară pentru a lămurii pacienții dacă simptomele relatate pot fi sau nu cauzate farmacologic de statină.

Recent, rezultate promițătoare în îmbunătățirea aderenței s-au demonstrat în utilizarea combinațiilor fixe (*fixed-dose combination* - FDC) de medicamente











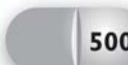






Names of pills	What it's for				
		Morning/Breakfast	Afternoon/Lunch	Evening/Dinner	Night/Bedtime
Lisinopril 20 mg 1 pill once a day	Blood pressure 				
Simvastatin 40 mg 1 pill at bedtime	Cholesterol 				
Metformin 500 mg 2 pills twice a day	Diabetes 				
Gabapentin 300 mg 1 pill every 8 hours	Nerve pain 				
Aspirin EC 81 mg 1 pill once a day	Heart 				

Figura 9. Imagini pentru a fixa informațiile.

sau „polipastila” atât în prevenția primară cât și în cea secundară. Studiul clinic randomizat *Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE)* a comparat o FDC ce conținea aspirină, statină și doi agenți reglatori ai tensiunii arteriale cu medicația obișnuită administrată în prevenția primară și secundară la pacienți randomizați din India și Europa în 2004. La 15 luni, s-au observat diferențe semnificative statistic în cazul aderenței autoraportate, a valorilor tensiunii arteriale sistolice și a LDL-C. Studiul *Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS)* a avut o fază întâi transversală, care a identificat factori ce au contribuit la non-aderență după IM la 2118 pacienți din 5 țări sud-americane și europene. În a doua fază, 695 de pacienți au fost randomizați să primească ori o polipilulă care să conțină aspirină, statină și rami-pril în doze variate, ori cele trei medicamente separat. Aderența a fost măsurată completând chestionarul Morisky–Green și a fost superioară statistic la grupul cu FDC după 9 luni. În faza întâi, factorii asociați cu non-aderența au fost vârsta tânără, depresia, schemele de tratament complexe, asigurarea de sănătate și asistența socială deficitară.

Având în vedere creșterea demonstrată a aderenței utilizând dozarea simplificată raportată de o sinteză Cochrane asupra intervențiilor pentru îmbunătățirea eficienței și siguranței medicamentelor în rândul consumatorilor, este logic că o pastilă ce conține mai multe substanțe active va spori aderența. Această sinteză a mai descoperit că au contribuit și managementul individual, programele de auto-monitorizare și o evaluare regulată a schemei de tratament pentru excluderea unor medicamente devenite necesare.

Multe dintre studiile incluse în recenzia Cochrane pe intervențiile întreprinse pentru creșterea aderenței la medicație, au subliniat importanța implicării personalului auxiliar, ca asistentele medicale și farmaciștii, în realizarea intervențiilor complexe, care pot include monitorizarea telefonică, întâlniri și detectarea prescrierilor repetate. Intervențiile evaluate pot fi greu de pus în aplicare în practica clinică din cauza costurilor și personalului implicat. Susținerea pacientului atât de către persoane din afara domeniului medical, dar din contextul social al acestuia - soți, alți membri ai familiei, îngrijitori sau alte persoane-cheie – cât și de grupuri din comunitate poate fi o soluție cost-eficientă de a spori aderența.

Căsuța 12 enumeră câteva sfaturi de urmat în prescrierea medicației multiple pentru a ajuta pacienții să aibă o aderență mai bună.

Căsuța 12. Sfaturi de urmat pentru o mai bună aderență în prescrierea medicației multiple

Decât să o impui, mai degrabă stabilește schema de tratament de comun acord cu pacientul, personalizând-o funcție de nevoile personale și stilul de viață.
Sușține-ți instrucțiunile verbale cu unele scrise clar.
Simplifică pe cât posibil schema de administrare și ia în considerare ori de câte ori se poate pastile cu combinație fixă.
Evaluează regulat schema pentru a minimiza polipragmazia (sau roagă un farmacist să te ajute).
Încurajează auto-monitorizarea și utilizează ponturile și tehnologia să ajute la aducerea aminte a pacientului.
Ofere informații despre efectele secundare frecvente și discută strategii de gestionare a lor.
Implică partenerul, alți membri ai familiei sau îngrijitorul.

12. RECOMANDĂRILE GHIDULUI (MESAJE FINALE ALE GHIDULUI)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru estimarea riscului		
Estimarea riscului total folosind un sistem de estimare a riscului precum SCORE este recomandată adulților asimptomatici >40 ani, fără dovada BCV, a diabetului zaharat, a BRC sau a hipercolesterolemiei familiale.	I	C
Indivizii cu risc înalt și foarte înalt pot fi identificați pe baza existenței BCV, diabetului zaharat, BRC moderate spre severe documentate, a nivelului crescut de factori de risc individuali, a hipercolesterolemiei familiale sau a unui risc SCORE înalt și sunt prioritari în primirea sfaturilor intensive privind totalitatea factorilor de risc.	I	C
Recomandări pentru analiza profilului lipidic în estimarea riscului de boli cardiovasculare		
Prin intermediul sistemului SCORE, CT se folosește în estimarea riscului total CV.	I	C
Nivelul LDL-C se recomandă a fi prima dozare pentru screening, estimarea riscului, diagnostic și management. HDL-C este un factor de risc independent puternic și se recomandă a fi utilizat în algoritmul HeartScore.	I	C
Non-HDL-C este un factor de risc independent și ar trebui considerat ca un marker al riscului, mai ales la subiecții cu HTG.	I	C
Recomandări pentru analiza profilului lipidic în caracterizarea dislipidemiilor înainte de tratament		
LDL-C trebuie să fie folosită ca și primă analiză a profilului lipidic.	I	C
Se recomandă dozarea HDL-C înainte de tratament.	I	C
TG aduc informații despre risc și analiza lor este indicată pentru diagnostic și alegerea tratamentului.	I	C
Se recomandă calculul non-HDL-C, mai ales la pacienții cu HTG.	I	C
Recomandări pentru analiza profilului lipidic ca ținte terapeutice în prevenția bolilor cardiovasculare		
Se recomandă ca LDL-C să fie primul obiectiv al terapiei.	I	A
Nu se recomandă considerarea HDL-C ca obiectiv terapeutic.	III	A

Fracțiile apoB/apoA1 și non-HDL-C/HDL-C nu se recomandă a fi obiective terapeutice.	III	B
Recomandări de ținte terapeutice pentru colesterolul asociat lipoproteinelor cu densitate joasă		
La pacienții cu risc CV FOARTE ÎNALT, se recomandă o țintă a LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau o reducere cu cel puțin 50% dacă valoarea inițială a LDL-C este între 1,8 și 3,5 mmol/L (70 și 135 mg/dL).	I	B
La pacienții cu risc CV ÎNALT, se recomandă o țintă a LDL-C <2,6 mmol/L (100mg/dL) sau o reducere cu cel puțin 50% dacă valoarea inițială a LDL-C este între 2,6 și 5,2 mmol/L (100 și 200 mg/dL).	I	B
Recomandări de tratament farmacologic al hipercolesterolemiei		
A se prescrie statine până la doza maximă recomandată sau tolerată pentru a atinge ținta terapeutică.	I	A
Recomandări de identificare și tratament a pacienților cu hipercolesterolemie familială		
FH este suspectată la pacienții cu BC cu vârsta sub 55 ani la bărbați sau sub 60 de ani la femei, la subiecți cu rude cu BCV prematură fatală sau non-fatală, la cei cu rude cu xantoame tendinoase și la cei cu LDL-C crescut sever [la adulți >5 mmol/L (190 mg/dL), la copii >4 mmol/L (150 mg/dL)].	I	C
Screeningul familial în cascadă este indicat atunci când este diagnosticat un pacient cu HeFH.	I	C
Se recomandă tratarea pacienților cu FH cu statine în doză crescută, de obicei în combinație cu ezetimib.	I	C
La copii, testarea trebuie să înceapă de la 5 ani sau mai devreme dacă este suspectată FH homozigotă.	I	C
Recomandări de tratament al dislipidiei la vârstnici		
Tratamentul cu statine este recomandat la vârstnici cu BCV documentată la fel ca la pacienții mai tineri.	I	A
Recomandări de tratament al dislipidiei în diabetul zaharat		
La toți pacienții cu diabet zaharat tip 1, cu prezența microalbuminuriei și/sau bolii renale, scăderea LDL-C (cel puțin cu 50%) cu statine de primă intenție este recomandată indiferent de concentrația inițială a LDL-C.	I	C
La pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCV sau BRC și cei fără BCV, dar care au >40 ani și unul sau mai mulți factori de risc CV sau semne de afectare de organ țintă, principala țintă recomandată este LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și cea secundară este non-HDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) și apoB <80 mg/dL.	I	B
La toți pacienții cu diabet zaharat tip 2 și fără factori de risc adiționali și/sau dovezi de afectare de organ țintă, LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) este țelul principal. Non-HDL-C <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) și apoB <100 mg/dL sunt țeluri secundare.	I	B

Recomandări de terapie hipolipemiantă la pacienții cu sindrom coronarian acut și la cei ce suferă o intervenție coronariană percutanată		
Se recomandă să se inițieze sau să se continue statine în doză mare precoce după internarea tuturor pacienților cu SCA fără semne sau istoric de intoleranță, indiferent de valorile LDL-C inițiale.	I	A
Recomandări de tratament al dislipidiei la pacienții cu insuficiență cardiacă și boli valvulare		
Tratamentul hipolipemiant nu este recomandat (dar nu este nici dăunător) la pacienții cu IC în absența altor indicații ce recomandă utilizarea lor.	III	A
Tratamentul hipolipemiant nu se recomandă la pacienții cu stenoza valvulară aortică fără BC în absența altor indicații ce recomandă utilizarea lor.	III	A
Recomandări de tratament al dislipidiei în bolile autoimune		
Utilizarea universală a medicației hipolipemiantă nu este recomandată.	III	C
Recomandări privind managementul profilului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi moderată spre severă		
Pacienții cu BRC stadiul 3-5 trebuie considerați ca pacienți cu risc CV crescut sau foarte crescut.	I	A
Utilizarea statinelor sau combinației statină/ezetimib se indică la pacienții care nu sunt sub dializă.	I	A
La pacienții dializați și fără BCV aterosclerotică, statinele nu ar trebui introduse în schema terapeutică.	III	A
Recomandări de tratament hipolipemiant la pacienții cu boală arterială periferică (incluzând boala arterială carotidiană)		
BAP este o patologie cu risc foarte înalt și tratamentul hipolipemiant (în mare parte cu statine) se recomandă la acești pacienți.	I	A
Recomandări de tratament hipolipemiant pentru prevenția primară și secundară a accidentului vascular cerebral		
Pentru prevenția primară a AVC, se recomandă tratamentul cu statine cu atingerea țintelor terapeutice la pacienții cu risc CV înalt și foarte înalt.	I	A
Pentru prevenția primară a AVC, se recomandă tratamentul hipolipemiant la pacienții cu alte manifestări ale BCV.	I	A
Pentru prevenția secundară a AVC, se recomandă tratamentul cu statine în doze mari la pacienții cu istoric de AVC ischemic sau AIT non-cardioembolic.	I	A
a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență.		

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njølstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549.
3. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125:996–1004.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvännä M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
7. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012 Oct 11;2. pii: e001029.
8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
9. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
10. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;35:290–298.
11. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1–160, iii–iv.
12. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10: 369–382.
13. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;30:1046–1056.
14. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;5:e13957.
15. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:634–642.
16. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan Ö, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;13:1135.
17. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372: 1333–1341.
18. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;7:e41842.
19. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;17:517–524.
20. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sözmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;9: e84445.
21. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;3. pii: e002837.
22. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;10:e0118353.
23. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;64:1–10.
24. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823–1832.
25. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:33–44.
26. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, Schuiling-Veninga N, Postma MJ, Pechlivanoglou P. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther* 2014;36:368–384.e5.
27. Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:26.
28. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso'-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–2152.
29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
30. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489–497.
31. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Cost-effectiveness of

- enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;217:479–485.
32. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;48:418–425.
 33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
 34. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679–686.
 35. van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;1:e000363.
 36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;100:590–595.
 37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304–314.
 38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance
25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
 39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org* 2010;88:120–130.
 40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011;343:d5747.
 41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
 42. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetie`re P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
 43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
 44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
 45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
 46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–2251.
 47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.
 48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;34:413–421.
 49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
 50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leo'n-Mun'oz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339–355.
 51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1227.
 52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
 53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791–798.
 54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1093–1103.
 55. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
 56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
 57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453.
 58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438–444.
 59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–795.
 60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksas A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by

- the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485–494.
 62. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
 63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshkovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
 64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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;376:1670–1681.
 65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
 66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
 67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655–666.
 68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–1781.
 69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
 70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
 71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45.
 72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Boren J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis W, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83–90.
 73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliyanou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258–270.
 74. Mihai C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliyanou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271–280.
 75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–635.
 76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34:1826–1833.
 77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;57:482–489.
 78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, Clays E, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Elosua R, Ferrieres J, Guessous I, Iglund J, Jorgensen T, Nikitin Y, O'Doherty MG, Palmieri L, Ramos R, Simons J, Sulo G, Vanuzzo D, Vila J, Barros H, Borglykke A, Conen D, De Bacquer D, Donfrancesco C, Gaspoz JM, Giampaoli S, Giles GG, Iacoviello L, Kee F, Kubinova R, Malyutina S, Marrugat J, Prescott E, Ruidavets JB, Scragg R, Simons LA, Tamosiunas A, Tell GS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;100:1517–1523.
 79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
 80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
 81. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014;2014:261878.
 82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
 83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-

- Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–2506.
84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–1309.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468–1476.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436.
87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feys MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bover P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Julia A, Káhoňen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooper JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Mañrız W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbuttel BH, Altschuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345–1352.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvist B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550.
90. 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;302:1993–2000.
91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E500–510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hölm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgerirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, van der Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein

- protein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1696–1705.
 95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383–2393.
 96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
 97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213–219.
 98. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
 99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
 100. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
 101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776–785.
 102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53: 1846–1855.
 103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–345.
 104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81–89.
 105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102: 1886–1892.
 106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardissino D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altshuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;371:22–31.
 107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
 108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;112:1479–1490.
 109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovnanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
 110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 470–477.
 111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
 112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
 113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–860.
 114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1146–1156.
 115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
 116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;727:1500–1509.
 117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101:61–68.
 118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
 119. Mora S, Szkló M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
 120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev* 2014;35:15–36.
 121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defeseche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovnanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.

122. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defesche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Waluś-Miarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJ, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015;61: 231–238.
123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2975–2983.
124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol, 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1666–1675.
127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1425–1435.
129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364–369.
133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S76–S99.
134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398–406.
136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2): S5–S21.
140. Brown L, Rosner B, Willett VW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:556–572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346–360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28.
144. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101: 1689–1693.
145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med* 2010;170:1722–1727.
146. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wand L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611.
147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40: 351–359.
150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772–780.
152. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–1528.

153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Breaecker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:147.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-646.
155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;13:1048-1066.
156. Rivellesse AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;167:149-158.
157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1645S-1654S.
158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-1334.
159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503-510.
160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;112:1914-1922.
161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473-475.
162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283-290.
164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco VV, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S1-S16.
165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155.
166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 countryspecific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;2:274-282.
168. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S-1517S.
169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117-124.
170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellesse AA, Tapsell LC, Na'ise' n C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312-319.
171. Rivellesse AA, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;27:133-141.
172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;6:5-18.
173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560-566.
174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellesse AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:2168-2173.
175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144-1154.
176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-1492.
177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1-10.
179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:94-103.
180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.

181. Puzziferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014; 312:934–942.
182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907.
183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515–525.
184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;44: 1213–1222.
186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;64: 1472–1480.
187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Lamarche B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat β -glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:723–732.
188. Más R, Castano G, Illnait J, Fernández L, Fernández J, Alemán C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439–447.
189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707.
190. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161:69–81.
191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–151.
192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257–264.
193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24: 1057–1066.
194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91:2274–2282.
195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946–952.
196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
197. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393–404.
198. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akli EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109–124.
199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170: 1024–1031.
200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1):III-39–III-43.
202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;74:818–826.
203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(Suppl 1):10–17.
204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: CD007514.
205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623.
206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802.
208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD008203.
209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10: CD008565.
210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)* 2015;148:150–155.
211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos CB, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A): 52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22: 1328–1330.
214. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390–399.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19: 403–414.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C–43C.

217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554–561.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–2548.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62–65.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Ramezza R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705–712.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PV, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchionni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148–152.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351–357.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2258–2265.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–557.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285–287.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:95–97.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):61C–68C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:351–364.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;36:467–479.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;152:1399–1410.
242. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104:401–409.
243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
244. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794 e10.
245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072–2082.
246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsuura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc

- G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273–293.
 249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;164:600–607.
 250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752–763.
 251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
 252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212.
 253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104:1457–1464.
 254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:315–323.
 255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
 256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
 257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
 258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–2989.
 260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovnanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
 261. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forde P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
 262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
 263. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
 264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tereshakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:319–335.
 265. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
 266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
 267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;86:839–848.
 268. 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;349:g4379.
 269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–148.
 270. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
 271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–498.
 272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–272.
 273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C.
 274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061–2071.
 275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
 276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2213–2219.
 277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):20B–26B.

278. Bruckert E, Labreuche J, Amarencio P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):58B–62B.
280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682–690.
283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglycerides (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474–483.
285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–818.
286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakayama N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760.
288. Marchiolini R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
289. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–1141.
290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AV, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546–1553.
292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bitner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.
294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyttikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemssen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, DeDousis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274–1283.
296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274–282.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence,

- coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–3964.
298. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133:1067–1072.
 299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–896.
 300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
 301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59–65.
 302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
 303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
 304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elo-sua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dalling-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Cao H, Hegele RA. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1916–1926.
 305. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;20:361–369.
 306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;112:1405–1408.
 307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;12:317–324.
 308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
 309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Corić M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency— an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235:21–30.
 310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213–S256.
 311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114:233–235.
 312. Jonsdottir LS, Sigfússon N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67–76.
 313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
 314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–2252.
 315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;57:2296–2303.
 316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002;17:2307–2314.
 317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
 318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
 319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562–563.
 320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;33:630–639.
 321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–1839.
 322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
 323. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.
 324. Giang KW, Björck L, Novak M, Lappas G, Wilhelmsen L, Torén K, Rosengren A. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:1068–1074.
 325. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Eriksson H, Rosengren A, Hansson PO, Welin C, Odén A, Welin L. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011;269:441–451.
 326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:420.
 327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090–2099.
 328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
 329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated

- C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488–496, W174.
330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PV, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700–707.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–4218.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1–9.
337. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenström U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362–1369.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
340. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514–1523.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686–695.
343. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552–558.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301–1313.
345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
347. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
350. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483–495.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–3051.
353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157–166.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hämmäläinen H, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805–807.
355. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;63:181–187.
357. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the

- MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
 360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
 361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024–1033.
 362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367: 2089–2099.
 363. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.
 364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622–1632.
 365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–2163.
 366. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332–339.
 367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014;127:987–1000.
 368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
 369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
 370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
 371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
 372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576–583.
 373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Rajith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
 374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
 375. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONATrial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
 376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
 377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389–2397.
 378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306–314.
 379. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarencu P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;113:1378–1382.
 380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001111.
 381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, Leiballi E, Pavan D, Piazza R, Popescu BA, Ghingina C, Nicolosi GL, Rajamannan NM. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2010;121:2130–2136.
 382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesa-to E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479–1482.
 383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibanez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2454–2461.
 384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:326–332.
 385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.

386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1020–1024.
387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015;131:221–226.
388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45: 1605–1612.
389. Franczyk-Skó ra B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polon'ski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758–767.
390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:554–562.
393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
394. Barylski M, Nikfar S, Mikhaelidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72: 35–44.
395. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
396. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevala A, Cobbe SM, Grö nhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Su'leymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wu' thrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1250–1258.
399. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
401. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–229.
403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009; 87:771–775.
405. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
406. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163: 2157–2162.
407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000123.
408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864–2872.
409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.
410. Amarencu P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
411. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20: 108–121.
412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–1697.

414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–244.
415. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 2605–2613.
416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286–293.
417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leaõ P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–975; discussion 975–976.
418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361: 980–989.
419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:287–292.
420. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:598–610.
421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:317–325.
422. Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8: 453–463.
423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–2156.
424. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149–1158.
425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378: 2013–2020.
428. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
429. Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivrot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsivgoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44: 2814–2820.
430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978–2982.
431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1373–1381.
432. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13: 453–468.
433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e59551.
434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–2512.
435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1105–1108.
436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17: 851–859.
437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350–1363.
438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;15:813–823.
439. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–627.
440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101–104.
441. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, Passerieux C, Azorin JM, Kahn JP, Gard S, Costagliola D, Leboyer M. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1078–1085; quiz 1085.
442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;55:752–760.
443. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009;11:657–662.
444. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412–424.
445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol* 2008;22:33–38.
446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(4 Suppl):69–80.

447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
448. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, Eccles MP, Cane J, Wood CE. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;46:81–95.
449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013;50:587–592.
450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455–461.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008;30:2167–2179.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462–467.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care* 2009;15:689–695.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;22:163–171.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, Daniel JG, Ekman I, Ho M, Johnson M, Kimmel SE, Liu LZ, Musaus J, Shrank WH, Whalley Buono E, Weiss K, Granger CB. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;162:412–424.
456. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;21:485–488.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;88:229–233.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancía G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;32:300–310.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;16:459–466.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521–530.
462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–887.e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;348:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;348:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991;50:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr* 1974;2:324–308.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015;38:673–688.
469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biriya M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:922–927.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014;16:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;6:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44:1410–1421.
473. Latty P, Molimard M, Dedieu B, Couffinhal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;11:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013;165:665–678.e1.
475. Harrison TN, Derosé SF, Cheetham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K. Primary non-adherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;19:e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook* 2011;59:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004371.
480. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keppanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jdraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1361–1368.
482. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansila S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnáiz JA, Varela S, Martínez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sánchez-Gómez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–2082.

Ghid de management al dislipidemiei 2016

484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37: 2315–2381.