

# Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC)/ Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiilor 2019: modificările lipidice în vederea reducerii riscului cardiovascular

## Grupul de Lucru pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiilor al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Ateroscleroză (EAS)

**Autorii/Membrii grupului de lucru:** Francois Mach\* (Președinte) (Elveția), Colin Baigent\* (Președinte) (Marea Britanie), Alberico L. Catapano\* (Președinte) (Italia), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Manuela Casula<sup>1</sup> (Italia), Lina Badimon (Spania), M. John Chapman<sup>1</sup> (Franța), Guy G. De Backer (Belgia), Victoria Delgado (Olanda), Brian A. Ference (Marea Britanie), Ian M. Graham (Irlanda), Alison Halliday (Marea Britanie), Ulf Landmesser (Germania), Borislava Mihaylova (Marea Britanie), Terje R. Pedersen (Norvegia), Gabriele Riccardi<sup>1</sup> (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marc S. Sabatine (Statele Unite ale Americii), Marja-Riitta Taskinen<sup>1</sup> (Finlanda), Lale Tokgozoglu<sup>1</sup> (Turcia), Olov Wiklund<sup>1</sup> (Suedia)

Cei trei președinți au contribuit în mod egal la acest document.

\*Autori corespondenți: Francois Mach, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Geneva, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva, Elveția. Tel: +41 223 727 192,

Fax: +41 223 727 229, E-mail: francois.mach@hcuge.ch

Colin Baigent, Departmentul de Sanatate a Populației Nuffield, Universitatea Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, Marea Britanie. Tel: +44 1865 743 741, Fax: +44 1865 743 985, E-mail: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk

Alberico L. Catapano, Departamentul de Științe Farmacologice și Biomoleculare, Universitatea din Milano, Via Balzarotti, 9, 20133 Milano, și Multimedica IRCCS, Milano, Italia. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG), recenzorii de documente ale Societăților Naționale de Cardiac și autorii/ membrii Grupului de lucru: afilierile enumerate în Anexă.

<sup>1</sup> Reprezentanți EAS.

### Entitățile ESC care au participat la elaborarea acestui document:

**Asociații:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

**Consilii:** Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

**Grupurile de Lucru:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

**Redactorii documentului:** Christian Mueller (Redactor Coordonator ESC) (Elveția), Heinz Drexel (Redactor Coordonator EAS) (Austria), Victor Aboyans (Franța), Alberto Corsini<sup>1</sup> (Italia), Wolfram Doehner (Germania), Michel Farnier (Franța), Bruna Gigante (Suedia), Meral Kayikcioglu<sup>1</sup> (Turcia), Goran Krstacic (Croatia), Ekaterini Lambrinou (Cipru), Basil S. Lewis (Israel), Josep Masip (Spania), Philippe Moulin<sup>1</sup> (Franța), Steffen Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Xavier Pinto<sup>1</sup> (Spania), Lorenz Raber (Elveția), Kausik K. Ray<sup>1</sup> (Marea Britanie), Zeljko Reiner<sup>1</sup> (Croatia), Walter F. Riesen (Elveția), Marco Roffi (Elveția), Jean-Paul Schmid (Elvetia), Evgeny Shlyakhto (Federatia Rusa), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Erik Stroes<sup>1</sup> (Olanda), Isabella Sudano (Elveția), Alexandros D. Tselepis<sup>1</sup> (Grecia), Margus Viigimaa<sup>1</sup> (Estonia), Cecile Vindis (Franța), Alexander Vonbank (Austria), Michal Vrablik<sup>1</sup> (Republica Cehă), Mislav Vrsalovic (Croatia), José Luis Zamorano Gomez (Spania), Jean-Philippe Collet (Supervisor ESC CPG) (Franța)

Declaratiile tuturor expertilor implicati în elaborarea acestor ghiduri sunt disponibile pe site-ul ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Pentru datele suplimentare ce includ informații generale și discuții detaliate despre datele care au oferit baza pentru aceste ghiduri, a se vedea <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz455#supplementary-data>

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză, Președinte: Dr. Mircea Iurciuc, Secretar: Dr. Andrea O. Ciobanu, efectuată de Andrea O. Ciobanu, Cosmina Ciobanu, Mircea Iurciuc, Ovidiu Mitu, Andreea Antonia Nica, Georgiana Saftiuc, Vladiana Turi

**Cuvinte cheie:** Ghiduri • dislipidemie • colesterol • trigliceride • lipoproteine cu densitate mică • lipoproteine cu densitate mare • apolipoproteina B • lipoproteina(a) • particule restante de lipoproteine • risc cardiovascular total • tratament (stil de viață) • tratament (medicamente) • tratament (aderență) • lipoproteine cu densitate foarte mică • hipercolesterolemie familială

## CUPRINS

AABREVIERI ȘI ACRONIME.....	267	7.4.1 Greutatea corporală și activitatea fizică.....	291
1. Preambul.....	268	7.4.2 Grăsimile în dietă .....	291
2. Introducere .....	269	7.4.3 Carbohidrații și fibrele din dietă .....	292
2.1 Ce e nou în Ghidul 2019?.....	270	7.4.4 Alcoolul.....	292
3. Ce este prevenția bolilor cardiovasculare? .....	270	7.4.5 Fumatul .....	292
3.1 Definiție și raționament .....	270	7.5 Suplimentele alimentare și alimentele funcționale pentru tratamentul dislipidemiei.....	292
3.2 Elaborarea Ghidurilor de management a dislipidemiei cu ajutorul Grupurilor de Lucru ..	270	7.5.1 Fitosterolii .....	292
4. Riscul cardiovascular total.....	271	7.5.2 Monacolina și drojdia din orez roșu.....	293
4.1 Estimarea riscului cardiovascular total .....	271	7.5.3 Fibrele din dietă .....	293
4.1.1 Raționamentul pentru evaluarea riscului total de boală cardiovasculară .....	271	7.5.4 Soia .....	293
4.1.2 Cum se folosesc hărțile de estimare a riscului.....	275	7.5.5 Policosanolul și berberina.....	293
4.2 Nivelurile de risc.....	279	7.5.6 Acizii grași n-3 nesaturați .....	293
4.2.1 Rolul tehnicilor imagistice cardiovasculare non-invazive în evaluarea riscului total de boală cardiovasculară.....	279	8. Medicamentele pentru tratamentul dislipidemiei.....	294
4.2.2 Strategii de intervenție bazate pe nivelul de risc.....	281	8.1 Statine .....	294
5. Lipidele și lipoproteinele.....	281	8.1.1 Mecanism de acțiune .....	294
5.1 Rolul biologic al lipidelor și lipoproteinelor .....	281	8.1.2 Efecte pe lipide .....	294
5.1.1 Rolul lipidelor și al lipoproteinelor în fiziopatologia aterosclerozei .....	282	8.1.2.1 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică .....	294
5.3 Dovezi pentru relația cauză-efect între lipide și lipoproteine și riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică.....	282	8.1.2.2 Trigliceridele.....	294
5.3.1 Colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mică și riscul de ateroscleroză .....	282	8.1.2.3 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare .....	294
5.3.2 Lipoproteinele bogate în trigliceride și riscul de ateroscleroză .....	283	8.1.2.4 Lipoproteina(a) .....	294
5.3.3 Colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mare și riscul de ateroscleroză .....	283	8.1.3 Alte efecte ale statinelor .....	294
5.3.4 Lipoproteina(a) și riscul de ateroscleroză .....	284	8.1.3.1 Efect asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.....	294
5.4 Dozarea de laborator a lipidelor și lipoproteinelor .....	284	8.1.4 Efecte adverse și interacțiuni ale statinelor ..	295
5.4.1 Dozarea lipoproteinelor .....	284	8.1.4.1 Efecte adverse musculare .....	295
5.4.2 Dozarea lipidelor .....	284	8.1.4.2 Efecte adverse hepatice.....	296
5.4.3 A jeune sau nu?.....	285	8.1.4.3 Risc crescut pentru diabet zaharat nou apărut.....	296
5.5 Recomandări de dozare a lipidelor și lipoproteinelor pentru estimarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică .....	285	8.1.4.4 Risc crescut pentru accident vascular cerebral hemoragic .....	296
6. Țintele și obiectivele terapeutice.....	286	8.1.4.5 Efecte adverse pe funcția renală.....	296
7. Modificări ale stilului de viață pentru îmbunătățirea profilului lipidelor plasmatic.....	288	8.1.4.6 Interacțiuni .....	296
7.1 Influența stilului de viață asupra nivelurilor de colesterol total și LDL-C.....	289	8.2 Inhibitorii absorbției de colesterol .....	297
7.2 Influența stilului de viață asupra nivelurilor de trigliceride .....	290	8.2.1 Mecanism de acțiune .....	297
7.3 Influența stilului de viață asupra nivelurilor de HDL-C .....	290	8.2.2 Efectele pe lipide.....	297
7.4 Recomandări legate de stilul de viață pentru îmbunătățirea profilului lipidic plasmatic .....	291	8.2.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.....	297
		8.2.4 Efecte adverse și interacțiuni .....	298
		8.3 Sechestrantii acizilor biliari.....	298
		8.3.1 Mecanism de acțiune .....	298
		8.3.2 Efectele pe lipide.....	298
		8.3.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.....	298
		8.3.4 Efecte adverse și interacțiuni .....	298
		8.4 Inhibitorii proprotein convertazei subtilizin/ kexin tip 9.....	298
		8.4.1 Mecanism de acțiune .....	298
		8.4.2 Efectele pe lipide.....	299
		8.4.2.1 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică .....	299
		8.4.2.2 Trigliceride și colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare .....	299

8.4.2.3 Lipoproteina(a) .....	299	9.2.3 Terapia hormonală.....	312
8.4.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.....	299	9.3 Vârștici.....	312
8.4.4 Efecte adverse și interacțiuni .....	300	9.3.1 Efectele statinelor în prevenția primară și secundară .....	312
8.5 Lomitapid.....	300	9.3.2 Efecte adverse, interacțiuni și aderență .....	313
8.6 Mipomersen.....	300	9.4 Diabetul și sindromul metabolic.....	313
8.7 Fibratți .....	301	9.4.1 Caracteristici specifice ale dislipidemiei în cazurile de insulino-rezistență și diabet zaharat de tip 2 .....	313
8.7.1 Mecanism de acțiune .....	301	9.4.2 Dovezi pentru terapia hipolipemiantă .....	314
8.7.2 Efectele pe lipide.....	301	9.4.2.1 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică .....	314
8.7.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.....	301	9.4.2.2 Trigliceridele și colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mare .....	315
8.7.4 Efecte adverse și interacțiuni .....	301	9.4.3 Diabetul zaharat de tip I .....	315
8.8 Acizii grași n-3 .....	302	9.4.4 Managementul dislipidemiei la gravidele cu diabet.....	316
8.8.1 Mecanism de acțiune .....	302	9.5 Pacienții cu sindroame coronariene acute și pacienții care beneficiază de intervenții coronariene percutane.....	316
8.8.2 Efecte lipidice.....	302	9.5.1 Terapia hipolipemiantă la pacienții cu sindroame coronariene acute .....	316
8.8.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.....	302	9.5.1.1 Statinele .....	316
8.8.4 Siguranța și interacțiuni .....	303	9.5.1.2 Ezetimib .....	317
8.9 Acidul nicotinic.....	303	9.5.1.3 Inhibitorii de proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9 .....	317
8.10 Inhibitorii proteinei de transfer a colesteril-ester .....	303	9.5.1.4 Acizii grași polinesaturați n-3.....	318
8.11 Perspective viitoare.....	303	9.5.1.5 Inhibitorii proteinei de transfer a colesteril-esterului .....	318
8.11.1 Noi metode de reducere a colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică .....	303	9.5.2 Terapia hipolipemiantă la pacienții care beneficiază de intervenție coronariană percutană.....	318
8.11.2 Noi metode de reducere a lipoproteinelor bogate în trigliceride și a fragmentelor acestora .....	303	9.6 Accidentul vascular cerebral .....	318
8.11.3 Noi metode de creștere a colesterolului de tip lipoproteină cu densitate mare.....	304	9.7 Insuficiența cardiacă și valvulopatiile .....	319
8.11.4 Noi abordări pentru reducerea nivelurilor de lipoproteina(a).....	304	9.7.1 Prevenția insuficienței cardiace la pacienții cu boală arterială coronariană .....	319
8.12 Strategii pentru controlul colesterolului plasmatic.....	304	9.7.2 Insuficiența cardiacă cronică .....	319
8.13 Strategii pentru controlul trigliceridelor plasmatic .....	304	9.7.3 Valvulopatiile.....	320
9. Diagnosticul și tratamentul dislipidemiilor în diferite situații clinice .....	305	9.8 Boala renală cronică.....	320
9.1 Dislipidemiile familiale .....	305	9.8.1 Profilul lipoproteinelor în boala renală cronică .....	320
9.1.1 Hiperlipidemia familială combinată .....	305	9.8.2 Dovezi ale reducerii de risc prin terapia bazată pe statine la pacienții cu boală renală cronică .....	321
9.1.2 Hipercolesterolemia familială.....	306	9.8.3 Siguranța tratamentului dislipidemiilor la pacienții cu boală renală cronică .....	321
9.1.2.1 Hipercolesterolemia familială heterozigotă.....	306	9.9 Transplantul.....	321
9.1.2.2 Hipercolesterolemia familială homozigotă .....	309	9.10 Boala arterială periferică.....	322
9.1.2.3 Hipercolesterolemia familială la copii ....	309	9.10.1 Boala arterială periferică a membrelor inferioare .....	323
9.1.3 Disbetalipoproteinemia familială .....	310	9.10.2 Boala arterială carotidiană .....	323
9.1.4 Cauze genetice de hipertrigliceridemie.....	310	9.10.3 Boala vasculară retiniană .....	323
9.1.4.1 Măsuri de prevenție a pancreatitei acute în hipertrigliceridemia severă .....	311	9.10.4 Prevenția secundară la pacienții cu anevrism de aortă abdominală .....	323
9.1.5 Alte tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor .....	311	9.10.5 Ateroscleroza renovasculară.....	323
9.2 Femei.....	311		
9.2.1 Efectele statinelor în prevenția primară și secundară .....	311		
9.2.2 Medicamentele hipolipemiante non-statine... 312			

9.11 Alte populații speciale la risc de boală cardiovasculară aterosclerotică .....	324
10. Inflamația.....	324
11. Monitorizarea lipidelor și a enzimelor la pacienții cu terapie hipolipemiantă.....	325
12. Cost-eficiența prevenției bolilor cardiovasculare prin modificările lipidice.....	327
13. Strategii pentru a încuraja adoptarea unui stil de viață sănătos și aderența la terapiile ce modifică profilul lipidic .....	329
14. Mesaje cheie.....	329
15. Lacune în dovezi.....	331
16. Mesaje despre „Ce să faceți” și „Ce să nu faceți” din Ghiduri .....	332
17. Date suplimentare .....	334
18. Apendix .....	334
19. Referințe.....	334

### Tabele de recomandări

Recomandări privind tehnicile imagistice cardiovasculare pentru evaluarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică .....	281
Recomandări pentru estimarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică .....	282
Recomandări pentru analiza lipidelor pentru estimarea riscului de boală cardiovasculară.....	287
Recomandări pentru țintele terapeutice ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică.....	288
Recomandări pentru scăderea farmacologică a colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică.....	305
Recomandări pentru tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie.....	305
Recomandări pentru identificarea și tratamentul pacienților cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.....	310
Recomandări pentru tratamentul dislipidemie la vârstnici (>65 de ani) .....	313
Recomandări pentru tratamentul dislipidemiilor în diabetul zaharat.....	317
Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu risc foarte înalt cu sindroame coronariene acute .....	319
Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu risc foarte înalt care beneficiază de intervenție percutană coronariană .....	319
Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant pentru prevenția bolilor cardiovasculare aterosclerotice la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral.....	319
Recomandări pentru tratamentul dislipidemiilor în insuficiența cardiacă cronică sau valvulopatii.....	321
Recomandări pentru tratamentul dislipidemie la pacienții cu boală renală cronică moderat-severă (stadiile 3-5 KDOQI).....	322

Recomandări pentru scăderea lipoproteinelor cu densitate mică la pacienții cu transplant de organe solide .....	323
Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu boală arterială periferică (inclusiv boală arterială carotidiană).....	324

### Lista de tabele

Tabel 1 Clase de recomandare .....	270
Tabel 2 Niveluri de evidență.....	270
Tabel 3 Noi recomandări și concepte noi și revizuite .....	272
Tabel 4 Categoriile de risc cardiovascular .....	279
Tabel 5 Strategiile de intervenție raportate la riscul total cardiovascular și niveluri fără tratament de colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.....	280
Tabel 6 Caracteristicile fizice și chimice ale lipoproteinelor din plasma umană .....	283
Tabel 7 Țintele terapeutice pentru prevenția bolilor cardiovasculare .....	289
Tabel 8 Impactul anumitor modificări ale stilului de viață pe nivelurile lipidelor.....	290
Tabel 9 Recomandări de dietă pentru scăderea colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică și îmbunătățirea profilului lipoproteic în general.....	291
Tabel 10 Medicamente cu potențial de interacțiune cu statinele, metabolizate prin citocromul P450 3A4, și care cresc riscul de miopatie și rabdomioliză .....	297
Tabel 11 Dezechilibre genetice ale metabolismului lipoproteinelor .....	308
Tabel 12 Criteriile de diagnostic Dutch Lipid Clinic Network pentru hipercolesterolemia familială .....	310
Tabel 13 Sumar al recomandărilor pentru monitorizarea lipidelor și enzimelor la pacienți, înainte și în timpul terapiei hipolipemiante .....	326

### Lista de figuri

Figura 1 Harta SCORE pentru populația europeană la risc înalt pentru boli cardiovasculare.....	276
Figura 2 Harta SCORE pentru populația europeană la risc mic pentru boli cardiovasculare .....	277
Figura 3 Beneficiul clinic estimat al terapiilor de scădere a colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică.....	306
Figura 4 Ținte terapeutice și algoritm pentru scăderea colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică în funcție de riscul de boală cardiovasculară .....	307
Figura 5 Piramida impactului pe sănătate .....	328
Figura 6 Reducerile absolute ale evenimentelor vasculare majore prin terapia cu statine.....	329

### Lista de casete

Caseta 1 Cum se folosesc hărțile de estimare a riscului.	275
--	-----

Caseta 2 Hărțile de estimare a riscului pentru diferite tari .....	278
Caseta 3 Calificative.....	278
Caseta 4 Factori care modifică riscul SCORE .....	278
Caseta 5 Estimarea riscului: mesaje cheie .....	278
Caseta 6 Managementul dislipidemieii la femei.....	312
Caseta 7 Sumar al dislipidemieii în sindromul metabolic și diabetul zaharat de tip 2 .....	314
Caseta 8 Mesaje cheie .....	328
Caseta 9 Lacune în dovezi .....	328
Caseta 10 Metode de creștere a aderenței la modificările stilului de viață .....	329

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

ABI	indice gleznă-braț
ACCELERATE	Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AGS	acizi grași saturați
AIT	accident ischemic tranzitor
ALT	alanin aminotransferaza
ANGPTL3	proteina 3 angiopoietin-like
Apo	apolipoproteina
ART	tratament antiretroviral
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm
ASSIGN	model de estimare a riscului CV de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network
AURORA	A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events
BAC	boala arterială coronariană
BAP	boala arterială periferică
BCC	boala cardiacă coronariană
BCV	boala cardiovasculară
b.i.d	de două ori pe zi
BIOSTAT-CHF	BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure
BIP	Benzafibrate Infarction Prevention
BMI	index de masă corporală
BRC	boală renală cronică
CABG	revascularizare chirurgicală prin bypass coronarian
CAC	calciu arterial coronarian
CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
CETP	Proteina de transfer al ester colesterolului
CI	interval de încredere
CIID	boli inflamatorii cronice mediate imunologic
CIRT	Cardiovascular Inflammation Reduction Trial
CK	creatininaza
COM-B	Capabilitate, Oportunitate și Motivație
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

CPG	Committee for Practice Guidelines (Comitetul pentru elaborarea Ghidurilor de Practică medicală)
CT	tomografie computerizată
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
CV	cardiovascular
CYP	citocrom P450
4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
Dal-OUTCOMES	Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DGAT-2	Diacylglycerol acyltransferase-2
DHA	acid docosahexaenoic
DZ	diabet zaharat
EAPC	Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă
EAS	Societatea Europeană de Ateroscleroză
EBBINGHAUS	Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects
eGFR	rata de filtrare glomerulară estimată
EMA	Agenția Europeană a Medicamentului
EPA	acid eicosapentanoic
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EVOLVE	EpanoVa fOr Lowering Very High triglyceridEs
EVOPACS	EVOLocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with Acute Coronary Syndromes
FCH	hiperlipidemie familială combinată
FCS	sindrom de chilomicronemie familială
FDA	US Food and Drug Administration
FH	hipercolesterolemie familială
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FOCUS	Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
GFR	rata de filtrare glomerulară
GI	gastrointestinal
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
HbA1c	hemoglobina glicată
HeFH	hipercolesterolemie familială heterozigotă
HDL-C	colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare
HHS	Helsinki Heart Study
HIV	virusul imunodeficienței umane
HMG-CoA	hidroximetilglutaril-coenzima A
HoFH	hipercolesterolemie familială homozigotă
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
HR	rata de hazard
HTG	hipertrigliceridemie
IC	insuficiența cardiacă
IDEAL	Incremental Decrease in End-points Through Aggressive Lipid-lowering
IDL	lipoproteine cu densitate intermediară
IL	interleukina

ILLUMINATE	Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events	SHARP	Study of Heart and Renal Protection
IM	infarct miocardic	siRNA	Small interfering RNA
IMPROVE-IT	Improvement Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
IPD	datele individuale ale participanților	STAREE	STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin	STEMI	infarct miocardic cu supradenivelare de ST
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	STRENGTH	Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia
LCAT	lecitin colesterol aciltransferaza	TA	tensiune arterială
LDL	lipoproteine cu densitate mică	TAS	tensiune arterială sistolică
LDL-C	colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică	TC	colesterol total
LDLR	receptor de lipoproteina cu densitate mică	TG	trigliceride
LEAD	boală arterială a membrilor inferioare	TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
LEADER	Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction	TNF	factor de necroză tumorală
LPL	lipoprotein-lipaza	TNT	tratament pentru ținte noi
Lp(a)	lipoproteina(a)	TRL	lipoproteine bogate în trigliceride
LSN	limita superioară a normalului	VA-HIT	Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial
mAb	anticorp monoclonal	VITAL	VITamin D and Omega-3 Trial
MACE	evenimente adverse majore cardiovasculare	VLDL	lipoproteina cu densitate foarte mică
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	WHO	Organizația Mondială a Sănătății
mRNA	ARN mesager	WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study
MTP	proteina microzomală de transfer a trigliceridelor		
NAFLD	steatoza hepatică non-alcoolică		
NNT	număr de pacienți care trebuie tratați		
NPCILI	Niemann-Pick C1-like protein I		
NSTE-SCA	sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST		
o.d.	o dată pe zi		
ODYSSEY	Outcomes Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab		
PCI	intervenție percutană coronariană		
PCSK9	proteina convertază subtilizin/kexin tip 9		
PPAR- $\alpha$	Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$		
PREDIMED	Prevention con Dieta Mediterranea		
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study		
PROMINENT	Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN Patients With Diabetes		
PUFA	acizi grași polinesaturați		
PURE	Prospective Urban Rural Epidemiology		
RA	artrita reumatoidă		
RCT	trial controlat randomizat		
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA Intervention Trial		
REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification		
RR	risc relativ		
SAMS	simptome musculare asociate cu statinele		
SCA	sindrom coronarian acut		
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation		
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis		
SECURE-PCI	Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization		

## I. PREAMBUL

Ghidurile sumarizează și evaluează datele disponibile cu scopul de a sprijini profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celei mai bune strategii de management pentru fiecare pacient în parte, cu o anumită afecțiune. Ghidurile și recomandările acestora ar trebui să ajute profesioniștii din domeniul sănătății să ia deciziile în practica zilnică. Totuși, decizia finală privind un anumit pacient trebuie luată numai de către profesioniștii din domeniul sănătății care îl îngrijesc, consultându-se cu pacientul și cu aparținătorii, după caz.

*Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)* și alte societăți sau organizații partenere, cum ar fi *Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS)*, au elaborat în ultimii ani un număr mare de ghiduri. Datorită impactului lor asupra practicii medicale, au fost stabilite criteriile de calitate pentru elaborarea acestor ghiduri, cu scopul ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și elaborarea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unei anumite teme și sunt actualizate în mod regulat.

ESC realizează mai multe registre esențiale în procesul de diagnostic/ tratament, utilizarea resurselor și aderența la ghiduri. Aceste registre au ca scop o

mai bună înțelegere a practicii medicale în Europa și în toată lumea, pe baza datelor colectate în practica clinică curentă.

Ghidurile sunt elaborate împreună cu alte materiale educaționale suplimentare, care țin cont de nevoile culturale și profesionale ale cardiologilor și specialiștilor asociați. Colectarea datelor observaționale de înaltă calitate, la intervale de timp adecvate după publicarea ghidurilor ESC, va fi de ajutor în evaluarea nivelului de implementare a ghidurilor, având ca prioritate scopurile definite de ghidurile ESC și de membrii comitetelor și grupurilor de lucru răspunzătoare de acestea.

Membrii acestui Grup de Lucru au fost selectați de către ESC și EAS, inclusiv de reprezentanți ai unor subgrupuri ESC relevante, să reprezinte specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați în acest domeniu au efectuat o analiză extinsă a dovezilor publicate cu privire la managementul unei anumite boli, în concordanță cu politica Comitetului pentru Ghiduri Practice al ESC (CPG). S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament, ce a inclus și evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul de evidență și puterea recomandărilor cu privire la opțiunile de tratament au fost evaluate și clasificate potrivit unor scale predefinite ale ESC, așa cum este subliniat în tabelele de mai jos.

Experții care au scris sau au evaluat Ghidul au completat declarații referitoare la toate relațiile care ar putea fi percepute ca fiind surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Aceste declarații au fost reunite într-un fișier ce poate fi găsit pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificări ale declarațiilor de interes care apar în timpul perioadei de scriere a unui ghid trebuie notificate către ESC și reactualizate. Comitetul a primit întregul suport financiar din partea ESC și EAS fără nicio implicare a industriei farmaceutice.

CPG al ESC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil de procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei evaluări extensive de către CPG și experți externi. După efectuarea revizuirilor necesare, documentul este aprobat de toți experții care fac parte din Grupul de Lucru. Documentul final este aprobat de CPG și EAS pentru publicarea în *European Heart Journal* și în *Atherosclerosis Journal*. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile în momentul respectiv.

Dezvoltarea Ghidurilor ESC/EAS include de asemenea și crearea unor instrumente de educație și a unor programe de implementare pentru recomandările incluse în versiunile sintetice ale ghidurilor (versiunea de buzunar), slide-uri de sinteză, broșuri cu mesajele esențiale și versiuni electronice pentru aplicațiile digitale (telefoane smart etc). Aceste versiuni sunt prescurtate și prin urmare, pentru informații mai detaliate, trebuie întotdeauna să fie consultată versiunea completă, care este accesibilă gratuit pe website-urile ESC și EAS și găzduită pe site-urile jurnalelor lor (EHJ și *Atherosclerosis*). Societățile naționale profesionale membre ESC sunt încurajate să susțină, traducă și să implementeze toate Ghidurile ESC. Programele de implementare sunt necesare deoarece s-a demonstrat că evoluția bolii poate fi influențată favorabil de aplicarea temeinică a recomandărilor clinice.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în totalitate în considerare Ghidurile ESC/EAS în gândirea clinică, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Cu toate acestea, ghidurile ESC/EAS nu anulează în nici un fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor adecvate și corecte în funcție de starea de sănătate a fiecărui pacient și discutând cu pacientul și cu aparținătorii, după caz, și/ sau dacă este necesar. De asemenea, este responsabilitatea profesionistului medical să verifice regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor în momentul prescrierii.

## 2. INTRODUCERE

Ghidul ESC/EAS de ateroscleroză precedent a fost publicat în august 2016.<sup>1</sup> Acumularea substanțială de dovezi în ultimii ani a condus la nevoia apariției unor noi ghiduri actualizate.

Noi dovezi au confirmat că evenimentul cheie în ateroscleroză este acumularea de colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C) și alte apolipoproteine (Apo) B bogate în colesterol în peretele arterial.<sup>2</sup> Mai multe studii clinice recente placebo-controlate au demonstrat că adăugarea fie a ezetimib fie a anticorpilor monoclonali (mAbs) anti-proteinelor convertaze subtilizin/kexin tip 9 la terapia cu statine asigură o reducere suplimentară a riscului de boală cardiovasculară (BCV) aterosclerotică, care este corelat direct și pozitiv cu reducerea suplimentară absolută a LDL-C. Mai mult, aceste studii clinice au demonstrat clar că riscul de evenimente cardiovascu-

**Tabelul 1. Clase de recomandare ESC**

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau o procedură este benefică, utilă, eficientă.	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri.	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilă de dovezi/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare.	Nu este recomandat

**Tabelul 2. Niveluri de evidență**

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

lare (CV) viitoare este cu atât mai mic cu cât țintele atinse de LDL-C sunt mai mici, fără să existe o limită inferioară a LDL-C sau efectul de curbă 'J'. În plus, studiile care au urmărit aceste niveluri foarte joase a LDL-C au avut rezultate favorabile, deși este necesară o urmărire mai îndelungată. În ceea ce privește creșterea nivelurilor de colesterol de tip lipoproteină cu densitate mare (HDL-C), studii recente au arătat că tratamentele disponibile în prezent nu reduc riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică. În cele din urmă, studiile umane cu randomizare de tip mendelian au demonstrat rolul critic pe care LDL-C și alte lipoproteine ApoB bogate în colesterol îl au în formarea plăcii de aterom și ulterior în apariția evenimentelor CV.

Pentru a se alinia cu aceste noi descoperiri, membrii Grupului de Lucru ESC/EAS care au scris aceste Ghiduri au propus noi ținte terapeutice pentru LDL-C, precum și o stratificare revizuită a riscului CV, modificări relevante în special pentru pacienții cu risc înalt și foarte înalt.

Aceste noi Ghiduri ESC/EAS de dislipidemie aduc recomandări noi și importante cu privire la managementul pacienților, permițând unui număr mai mare de clinicieni să reducă eficient și sigur riscul CV prin modificarea profilului lipidic.

## 2.1 Ce e nou în Ghidul 2019?

Recomandările noi și conceptele noi și revizuite sunt prezentate în Tabelul 3.

## 3. CE ESTE PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE?

### 3.1 Definiție și raționament

Bolile cardiovasculare, a căror componentă majoră o reprezintă BCV aterosclerotică, sunt răspunzătoare de >4 milioane de decese anual în Europa. Mortalitatea este mai mare la femei (2,2 milioane) față de bărbați (1,8 milioane), deși decesele CV înainte de vârsta de 65 de ani sunt mai frecvente la bărbați (490.000 versus 193.000).<sup>3</sup> Prevenția este definită ca un set coordonat de acțiuni, la nivel fie populațional fie individual, care are ca scop eliminarea sau minimalizarea impactului bolilor CV și a afecțiunilor asociate. Un număr mare de pacienți supraviețuiesc primului lor eveniment CV și se află la risc înalt de recurență. În plus, este în creștere și prevalența anumitor factori de risc, mai ales diabetul (DZ) și obezitatea. Importanța prevenției BCV aterosclerotice rămâne indiscutabilă și ar trebui să se adreseze la nivelul populației generale, prin promovarea unui stil de viață sănătos,<sup>4</sup> dar și la nivel individual, prin schimbarea obiceiurilor nesănătoase și reducerea nivelurilor ridicate ale factorilor de risc CV cauzali, cum ar fi nivelurile de LDL-C și ale tensiunii arteriale (TA).

### 3.2 Elaborarea Ghidurilor de management a dislipidemiei cu ajutorul Grupurilor de Lucru

Ghidurile actuale reprezintă un consens bazat pe dovezi al Grupurilor de Lucru europene, incluzând ES și EAS.



Ținând cont de dovezile actuale și identificând elementele lipsa din managementul dislipidemiilor, Grupurile de Lucru au formulat recomandări care să ghideze acțiunile în practica clinică pentru a preveni BCV aterosclerotice prin modificarea profilului lipidic.

Acest document a fost elaborat pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru a ușura comunicarea informată cu pacienții în legătură cu riscul lor CV și beneficiile adoptării și păstrării unui stil de viață sănătos și modificările precoce ale riscului CV determinat de profilul lipidic. În plus, ghidurile pun la dispoziția profesioniștilor din domeniul medical instrumentele necesare pentru promovarea celor mai noi strategii de intervenție, integrarea acestora în schemele de prevenție națională sau regională și implementarea lor în serviciile medicale locale, aliniată la recomandările Global Status Report on Noncommunicable Diseases din 2014 ale Organizației Mondiale a Sănătății (WHO).<sup>5</sup>

Abordarea riscului CV pe întreaga perioadă a vieții ar trebui luată în considerare.<sup>1</sup> Acest lucru presupune - pe lângă îmbunătățirea stilului de viață și reducerea nivelurilor de risc la pacienții cu BCV aterosclerotică cunoscută și la cei aflați la risc înalt de a dezvolta BCV aterosclerotică - ca toți oamenii, indiferent de vârstă, să fie încurajați să adopte sau să continue un stil de viață sănătos.

## 4. RISCUL CARDIOVASCULAR TOTAL

### 4.1 Estimarea riscului cardiovascular total

Riscul CV, în contextul acestor Ghiduri, înseamnă probabilitatea unei persoane de a dezvolta un eveniment CV aterosclerotic pe o perioadă de timp definită. Riscul total de BCV exprimă efectul combinat al unui număr de factori de risc pe această estimare de risc. În aceste ghiduri ne vom referi la contribuția lipidelor la riscul CV total și cum poate fi el manageriat din punct de vedere clinic.

#### 4.1.1 Raționamentul pentru evaluarea riscului total de boală cardiovasculară

Toate ghidurile de prevenție a BCV aterosclerotice în practica clinică recomandă evaluarea riscului CV total. Prevenția BCV aterosclerotice în cazul fiecărui individ în parte ar trebui să ia în calcul riscul sau CV total: cu cât riscul este mai mare, cu atât mai intense ar trebui să fie și măsurile luate.

Sunt disponibile mai multe sisteme de evaluare a riscului, toate evaluate extensiv (Tabel suplimentar I care se găsește în Date suplimentare). Majoritatea ghidurilor utilizează unul din aceste sisteme de es-

timare a riscului.<sup>6-8</sup> În mod ideal, tabelele de risc ar trebui să se bazeze pe datele de cohortă ale fiecărei țări în parte. Acestea nu sunt disponibile pentru majoritatea țărilor. Sistemul SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*) poate fi recalibrat pentru a fi utilizat în populații diferite, ținând cont de modificările seculare în mortalitatea prin BCV și prevalența factorilor de risc. Versiunile ajustate sunt disponibile pentru mai multe țări europene și se găsesc la adresa <http://www.heartscore.org>. Acestea sunt în prezent actualizate pentru a putea oferi tabele recalibrate și actuale, specifice pentru fiecare țară europeană în parte. Alte sisteme de estimare a riscului, care utilizează evenimentele fatale și nonfatale, pot fi de asemenea recalibrate, însă procesul este mai ușor și mai robust din punct de vedere științific pentru mortalitate în comparație cu evenimentele totale. Ghidurile europene de prevenție a BCV în practica clinică (ambele versiuni din 2012<sup>9</sup> și 2016<sup>10</sup>) recomandă utilizarea sistemului SCORE deoarece se bazează pe date de cohortă reprezentative pentru țările europene și este destul de ușor de recalibrat pentru țări individuale.

Indivizii cu BCV aterosclerotică documentată, DZ tip I sau 2, risc foarte ridicat din cauza unui singur factor de risc sau boală renală cronică (BRC) sunt în general la risc CV total foarte înalt sau înalt. Pentru acest tip de indivizi nu sunt necesare modele de estimare a riscului; cu toții au nevoie de control activ al factorilor de risc. Pentru persoanele aparent sănătoase, utilizarea unui sistem de estimare a riscului, cum este sistemul SCORE, care apreciază riscul cumulativ pe 10 ani de apariție a primului eveniment aterosclerotic fatal, este recomandată pentru estimarea riscului CV total, ținând cont că mulți oameni au câțiva factori de risc, a căror combinație poate determina un risc CV total înalt.

Estimarea riscului se face pe baza unor grafice pentru regiunile cu risc înalt și scăzut din Europa (Figurile 1 și 2).<sup>11</sup> Sunt incluse toate codurile pentru Clasificarea Internațională a Bolilor care sunt legate de decesele de origine vasculară cauzate de ateroscleroză. Motivul pentru care se preferă un sistem care estimează evenimentele fatale în comparație cu evenimentele fatale și non-fatale este faptul că evenimentele non-fatale depind de definiție, dezvoltarea testelor diagnostice și metodele de diagnostic, toate putând varia, conducând la variabile mai multe pentru a converti evenimentele fatale în evenimente totale. În plus, hărțile care privesc evenimentele totale, în comparație cu cele bazate pe mortalitate, sunt mai dificil de recalibrat pentru populații diferite. Acestea fiind spuse,

**Tabelul 3. Noi recomandări și concepte noi și revizuite**

**Recomandări noi**

**Imagistica cardiovasculară pentru evaluarea riscului de BCV aterosclerotică**

Evaluarea ateromatozei la nivel arterial (carotidian și/sau femural) prin ultrasonografie arterială ar trebui luată în considerare pentru modificarea riscului la pacienții aflați la risc scăzut sau moderat.

**Imagistica cardiovasculară pentru evaluarea riscului de BCV aterosclerotică**

Evaluarea scorului de calciu prin CT ar trebui luată în considerare pentru modificarea riscului în evaluarea riscului CV la indivizii asimptomatici cu risc scăzut sau moderat.

**Evaluarea profilului lipidic pentru estimarea riscului de BCV**

Măsurarea Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viață oricărui adult pentru a identifica indivizii cu niveluri moștenite foarte ridicate de Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L) care ar putea avea un risc de BCV aterosclerotică de-a lungul vieții lor echivalent cu riscul asociat cu hipercolesterolemia familială heterozigotă.

**Tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie**

La pacienții cu risc crescut (sau mai mare) cu TG între 1,5 și 5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) în ciuda tratamentului cu statină, n-3 PUFA (icosapent etil 2x2 g/zi) ar trebui luați în considerare în combinație cu statinele.

**Tratamentul pacienților cu hipercolesterolemie familială heterozigotă**

În prevenție primară, pentru indivizii cu FH la risc foarte înalt, o reducere a LDL-C <sup>3</sup>50% față de nivelul de referință și o țintă LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) ar trebui luate în considerare.

**Tratamentul dislipidemiei la vârstnici**

Tratamentul cu statine este recomandat pentru prevenția primară în funcție de nivelul de risc, la pacienții vârstnici ≤75 de ani.

**Tratamentul dislipidemiei la vârstnici**

Inițierea terapiei cu statină pentru prevenția primară la vârstnicii >75 de ani ar putea fi luată în considerare. Dacă sunt la risc înalt sau mai mare.

**Tratamentul dislipidemiei în DZ**

La pacienții cu DZ tip 2 la risc foarte înalt, o reducere a LDL-C cu ≥50% față de nivelul de referință și o țintă LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) sunt recomandate.

La pacienții cu DZ tip 2 la risc înalt, o reducere a LDL-C cu ≥50% față de nivelul de referință și o țintă LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) sunt recomandate.

Statinele sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 1 care sunt la risc înalt sau foarte înalt.

**Tratamentul dislipidemiei în DZ**

Intensificarea terapiei cu statine ar trebui luată în considerare înainte de introducerea terapiei combinate.

Dacă ținta nu este atinsă, adăugarea de ezetimib la tratamentul cu statină ar trebui luată în considerare.

**Tratamentul dislipidemiei în DZ**

Tratamentul cu statină nu ar trebui recomandat la femeile diabetice în premenopauza care iau în considerare posibilitatea unei sarcini sau care nu folosesc metode adecvate de contracepție.

**Terapia hipolipemiantă la pacienții cu SCA**

Pentru pacienții care se prezintă cu un SCA, la care nivelurile de LDL-C nu sunt sub nivelul țintă în ciuda tratamentului cu doza maxim tolerată de statină și ezetimib, adăugarea unui inhibitor de PCSK9 prececo după eveniment (dacă este posibil, în timpul spitalizării pentru SCA) ar trebui luată în considerare.

Modificări în recomandări			
Actualizări			
2016		2019	
<b>Profilul lipidic în estimarea riscului de BCV</b>		<b>Profilul lipidic în estimarea riscului de BCV</b>	
ApoB ar trebui considerată ca un indicator alternativ de risc oricând este disponibilă, mai ales la indivizii cu niveluri ridicate de TG.		Analiza ApoB este recomandată pentru evaluarea riscului, în special la pacienții cu niveluri ridicate ale TG, DZ, obezitate sau sindrom metabolic sau niveluri foarte mici de LDL-C. Poate fi utilizată ca o alternativă a LDL-C, dacă este disponibilă, ca o primă măsurătoare de screening, diagnostic și management și ar putea fi preferată față de non-HDL-C la indivizii cu niveluri mari de TG, DZ, obezitate sau niveluri foarte mici de LDL-C.	
<b>Reducerea farmacologică a LDL-C</b>		<b>Reducerea farmacologică a LDL-C</b>	
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă, combinația statinei cu un inhibitor al absorbției de colesterol ar trebui luată în considerare.		Dacă țintele nu sunt atinse sub doza de statină maxim tolerată, combinația cu ezetimib este recomandată.	
<b>Reducerea farmacologică a LDL-C</b>		<b>Reducerea farmacologică a LDL-C</b>	
La pacienții aflați la risc foarte înalt, cu LDL-C persistent crescut în ciuda tratamentului cu doza maxim tolerată de statină în combinație cu ezetimib sau la pacienții cu intoleranță la statină, un inhibitor de PCSK9 ar putea fi luat în considerare.		Pentru prevenția secundară, pacienții la risc foarte înalt care nu își ating țintele sub doza maxim tolerată de statină și ezetimib, o combinație cu un inhibitor de PCSK9 este recomandată. Pentru pacienții cu FH aflați la risc foarte înalt (adică la cei cu BCV aterosclerotică sau cu alt factor major de risc) care nu își ating țintele sub doza maxim tolerată de statină și ezetimib, o combinație cu un inhibitor de PCSK9 este recomandată.	
<b>Tratamentul hipertrigliceridiei</b>		<b>Tratamentul hipertrigliceridiei</b>	
Terapia cu statine ar putea fi luată în considerare ca prima alegere medicamentoasă pentru reducerea riscului CV la indivizii cu risc înalt și hipertrigliceridemie.		Tratamentul cu statină este recomandat ca prima alegere medicamentoasă pentru reducerea riscului CV la indivizii cu risc înalt cu hipertrigliceridemie [TG >2,3 mmol/L (200 mg/dL)]	
<b>Tratamentul pacienților cu FH heterozigotă</b>		<b>Tratamentul pacienților cu FH heterozigotă</b>	
Tratamentul ar trebui să fie luat în considerare cu scopul de a atinge un LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) sau în prezența unei BCV <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). Dacă țintele nu pot fi atinse, reducerea maximă a LDL-C ar trebui luată în considerare utilizând combinații medicamentoase adecvate.		Pentru pacienții cu FH și BCV aterosclerotică care sunt la risc foarte înalt, tratamentul cu scopul de a atinge o reducere de cel puțin 50% față de nivelul de referință și un LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) este recomandată. Dacă țintele nu pot fi atinse, o combinație medicamentoasă este recomandată.	
<b>Tratamentul pacienților cu FH heterozigotă</b>		<b>Tratamentul pacienților cu FH heterozigotă</b>	
Tratamentul cu un anticorp PCSK9 ar trebui luat în considerare la pacienții cu FH cu BCV sau cu alți factori care îi situează la un risc foarte înalt de BCC, cum ar fi alți factori de risc CV, istoric familial, niveluri crescute de Lp(a) sau intoleranță la statine.		Tratamentul cu un inhibitor de PCSK9 este recomandat la pacienții cu FH aflați la risc foarte înalt, dacă țintele tratamentului nu sunt atinse sub doza maxim tolerată de statină plus ezetimib.	
<b>Tratamentul dislipidiei la vârstnici</b>		<b>Tratamentul dislipidiei la vârstnici</b>	
Din moment ce vârstnicii au frecvent comorbidități și au farmacocinetică alterată, medicația hipolipemiantă ar trebui inițiată la o doză mai mică și apoi titrată cu precauție pentru a atinge țintele terapeutice, care sunt aceleași ca în populația mai tânără.		Se recomandă ca statina să fie inițiată în doză mică în prezența disfuncției renale semnificative și/sau a posibilității de interacțiuni medicamentoase, ulterior titrată în doze mai mari pentru a atinge țintele terapeutice ale LDL-C.	
<b>Terapia hipolipemiantă la pacienții cu SCA</b>		<b>Terapia hipolipemiantă la pacienții cu SCA</b>	
Dacă ținta de LDL-C nu este atinsă sub doza maximă de statină și/sau ezetimib, inhibitorii de PCSK9 ar putea fi luați în considerare în plus față de terapia hipolipemiantă; fie singuri fie în combinație cu ezetimib la pacienții cu intoleranță la statine sau la care statinele sunt contraindicate.		Dacă ținta de LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni în ciuda terapiei cu doza maxim tolerată de statină și ezetimib, adăugarea unui inhibitor de PCSK9 este recomandată.	
<b>Gradul de recomandare</b>			
<b>Clasa I</b>	<b>Clasa IIa</b>	<b>Clasa IIb</b>	<b>Clasa III</b>

### Secțiuni noi

- O nouă secțiune este orientată pe utilizarea imagisticii CV non-invazive pentru clasificarea riscului total de BCV, cu implicații pentru terapiile de modificare a profilului lipidic recomandate.
- Sunt prezentate date mai multe cu privire la biologia și fiziologia lipidelor și a lipoproteinelor și asupra rolului lor în fiziopatologie. Sunt discutate dovezi noi din studii observaționale, RCT și studii genetice (randomizare Mendeliana) care demonstrează fără echivoc o relație cauzală a LDL-C în apariția BCV aterosclerotice și sunt prezentate dovezi mai noi cu privire la efectele TG și HDL pe riscul de BCV aterosclerotică.
- Noi secțiuni descriu medicamentele noi ce modifică profilul lipidic, alături de noi abordări de scădere a LDL-C, TG și Lp(a).
- O nouă secțiune discută riscul legat de inflamație la pacienții cu risc foarte înalt, precum și rolul potențial al inflamației ca ținta terapeutică de a reduce riscul de BCV aterosclerotică.

### • Concepte noi/revizuite

#### Scăderea mai intensivă a LDL-C la toate categoriile de risc CV

- Pentru prevenția secundară la pacienții cu risc foarte înalt, sunt recomandate o reducere a LDL-C cu  $\geq 50\%$  față de nivelul de referință și o țintă LDL-C  $< 1,4$  mmol/L ( $< 55$  mg/dL).
  - Pentru pacienții cu BCV aterosclerotică care suferă un al doilea eveniment vascular până în 2 ani (nu neapărat de același tip ca primul eveniment) în timp ce se aflau pe terapie maximă cu statină, o țintă LDL-C  $< 1,0$  mmol/L ( $< 40$  mg/dL) ar putea fi luată în considerare.
- În prevenția primară, pentru indivizii cu risc foarte înalt, dar fără FH, o reducere a LDL-C cu  $\geq 50\%$  față de nivelul de referință și o țintă LDL-C  $< 1,4$  mmol/L ( $< 55$  mg/dL) sunt recomandate. Pentru indivizii cu risc foarte înalt (având un alt factor de risc, dar fără BCV aterosclerotică), în prevenția primară aceleași ținte pentru scăderea LDL-C ar trebui luate în considerare.
- Pentru pacienții aflați la risc înalt, o reducere a LDL-C cu  $\geq 50\%$  față de nivelul de referință și o țintă LDL-C  $< 1,8$  mmol/L ( $< 70$  mg/dL) sunt recomandate.
- Pentru indivizii aflați la risc moderat, o țintă LDL-C  $< 2,6$  mmol/L ( $< 100$  mg/dL) ar trebui luată în considerare.
- Pentru indivizii aflați la risc scăzut, o țintă LDL-C  $< 3,0$  mmol/L ( $< 116$  mg/dL) ar putea fi luată în considerare.

Este discutat motivul pentru țintele revizuite, mai mici ale LDL-C în toate categoriile de risc CV, pe baza unei sinteze critice a dovezilor disponibile de reducere a riscului CV prin intervenții care modifică profilul lipidic.

#### Strategii farmacologice de scădere a LDL-C

Secțiunea care privește strategiile farmacologice de scădere a LDL-C pune accent pe conceptul conform căruia reducerea absolută a LDL-C (determinată de nivelurile pre-tratament ale LDL-C și de eficacitatea medicamentelor de a reduce LDL-C) prezice reducerea relativă a riscului, care în schimb – în funcție de nivelul de bază al riscului CV – definește reducerea absolută de risc asociată la fiecare pacient în parte.

#### Clasificarea riscului la pacienții cu FH

Pacienții cu FH și BCV aterosclerotică sau alt factor major de risc, sunt clasificați în categoria de risc foarte înalt, iar cei fără BCV aterosclerotică cunoscută și fără alți factori de risc, în categoria de risc înalt. Țintele terapeutice recomandate sunt definite în consecință.

#### Efecte adverse ale statinelor

Se pune accentul pe diferențierea între miopia formală indusă de statine versus așa-numitele simptome musculare asociate cu statinele, iar discordanța raportării simptomelor în RCT versus studiile observaționale sunt critic revizuite, pe baza unor dovezi noi relevante.

#### Inhibitorii de PCSK9

Sunt prezentate date noi de prognostic cu privire la inhibitorii de PCSK9 și sunt enumerate noi recomandări pentru utilizarea clinică.

#### Cost-eficiență

Problema cost-eficienței intervențiilor de modificare a profilului lipidic este și ea actualizată în lumina modificării disponibilității produselor generice pentru statine și ezetimib, dar și a inhibitorilor de PCSK9.

ApoB=apolipoproteină B; BCC=boală cardiacă coronariană; BCV=boală cardiovasculară; CT=tomografie computerizată; CV=cardiovascular; DZ=diabet zaharat; FH=hipercolesterolemie familială; HDL=lipoproteine cu densitate mică; LDL-C=colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică; Lp(a)=lipoproteina(a); PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9; PUFAs=acizi grași polinesaturați; SCA=sindrom coronarian acut; RCT=trial controlat randomizat; TG=trigliceride.

hărțile pentru evenimentele totale regionale sunt în lucru în acest moment.

Datele SCORE indică faptul că riscul total de evenimente CV este de aproximativ trei ori mai mare față de riscul de BCV fatală pentru bărbați, astfel că un risc SCORE de 5% este echivalent cu un risc de BCV de ~15% pentru evenimente CV totale (fatale și nonfatale); aceste numere sunt mai mari pentru femei și mai mici pentru vârstnici.

În practică, medicii au nevoie de anumite niveluri prag pentru a recomanda diverse investigații. Acest lucru este destul de dificil, având în vedere faptul

că riscul este în continuă schimbare și nu există un prag de la care, spre exemplu, un medicament este automat indicat. Acest lucru este valabil pentru toți factorii de risc continuu, precum nivelul plasmatic al colesterolului sau tensiunea arterială sistolică (TAS). De aceea, țintele propuse în acest document reflectă acest concept.

O problemă specială o reprezintă tinerii cu niveluri crescute de risc; un risc absolut scăzut poate ascunde un risc relativ foarte înalt, ce necesită o abordare cel puțin intensivă a stilului de viață. Pentru a motiva oamenii tineri (cei cu vârsta  $< 40$  de ani) să nu întârzie

schimbarea stilului de viață nesănătos, ar putea fi de ajutor estimarea riscului lor relativ, scoțând în evidență că modificarea stilului de viață poate reduce semnificativ riscul relativ (*Figura Suplimentară 1*).

O altă abordare a acestei probleme este utilizarea vârstei riscului CV. Vârsta evaluată în funcție de risc a unui individ cu mai mulți factori de risc CV este vârsta unei persoane cu același nivel de risc, dar cu niveluri ideale ale factorilor de risc. Astfel, un individ de 40 de ani la risc înalt are o vârstă conform riscului de  $\geq 65$  de ani. Vârsta evaluată în funcție de risc poate fi estimată vizual din harta de risc SCORE (așa cum este ilustrată în *Figura Suplimentară 2*). În această hartă, vârsta riscului unei persoane cu factori de risc este definită ca vârsta la care o persoană cu niveluri ideale ale factorilor de risc ar atinge același nivel de risc. Factorii de risc ideali sunt absența fumatului, colesterolul total (TC)  $\leq 4$  mmol/L ( $\leq 155$  mg/dL) și TAS  $\leq 120$  mmHg. Vârsta riscului este de asemenea calculată automat în cea mai recentă variantă revizuită a HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

Vârsta riscului s-a dovedit a fi independentă de evenimentele CV,<sup>6,8</sup> poate fi folosită în orice populație, indiferent de riscul de bază sau schimbările în mortalitate, și de aceea nu are nevoie de recalibrare.

Riscul estimat pentru întreaga viață reprezintă o altă abordare utilă în cazul tinerilor, pentru a ilustra impactul factorilor de risc.<sup>12</sup> Cu cât factorii de risc cântăresc mai mult, cu atât mai mare este riscul pe toata viața. Această abordare duce la cifre mai mari pentru oamenii tineri, din cauza timpului de expunere mai îndelungat. De aceea, este mai utilă ca un mod de a ilustra riscul decât ca un ghid de tratament, deoarece trialurile terapeutice au fost bazate pe o perioadă fixă de urmărire, nu pe un risc de-a lungul întregii vieți.

O altă problemă privește vârstnicii. În anumite categorii de vârstă, majoritatea oamenilor, mai ales bărbații, vor avea un risc de deces CV cumulativ la 10 ani estimat a depăși nivelul de 5-10%, numai din cauza vârstei, chiar și atunci când nivelurile altor factori de risc CV sunt relativ scăzute. De aceea, înainte de a iniția tratamentul la vârstnici, pacienții trebuie evaluați cu grijă. Puterea relativă a factorilor de risc variază cu vârsta, iar SCORE supraestimează riscul la vârstnici (adică cei  $> 65$  de ani).<sup>11</sup> Aceste ghiduri includ hărți ilustrative pentru vârstnici (vezi *Figurile 1 și 2*). În timp ce oamenii mai în vârstă beneficiază ca urmare a întreruperii fumatului, controlului hipertensiunii și hiperlipidemiei (vezi *capitolul 9.3*), judecata clinică este

obligatorie pentru a evita efectele adverse ale supra medicației.

Impactul adițional al HDL-C în estimarea riscului este ilustrat în *Figurile Suplimentare 3 și 4*; HDL-C poate fi folosit pentru a crește acuratețea evaluării riscului. Versiunea electronică a SCORE, HeartScore ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)), a fost modificată pentru a lua în considerare HDL-C ca o variabilă continuă. Doctorii ar trebui să țină cont de faptul că la valori foarte mari [peste  $\sim 2,3$  mmol/L (90 mg/dL)] ale HDL-C, se pare că există un risc crescut de BCV aterosclerotică, astfel încât HDL-C nu poate fi folosit ca un predictor de risc la asemenea niveluri.

#### 4.1.2 Cum se folosesc hărțile de estimare a riscului

Utilizarea hărților SCORE de risc scăzut sau înalt depinde de mortalitatea CV din fiecare țară. În timp ce valorile limită sunt arbitrare și pot fi dezbătute, în aceste ghiduri, limita pentru a denumi o țară „la risc CV scăzut” se bazează pe datele OMS obținute din *Global Burden of Disease Study*.

Țările sunt împărțite în risc scăzut dacă rata de mortalitate ajustată la vârstă, în 2016 a fost  $< 150/1000.000$  (pentru bărbați și femei împreună). ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/)). Țările a căror mortalitate CV  $\geq 150/100.000$  sau mai mare sunt considerate la risc înalt.

Caseta 1 rezumă punctele importante privind hărțile de estimare a riscului și utilizarea acestora.

#### Caseta 1. Cum se folosesc hărțile de estimare a riscului

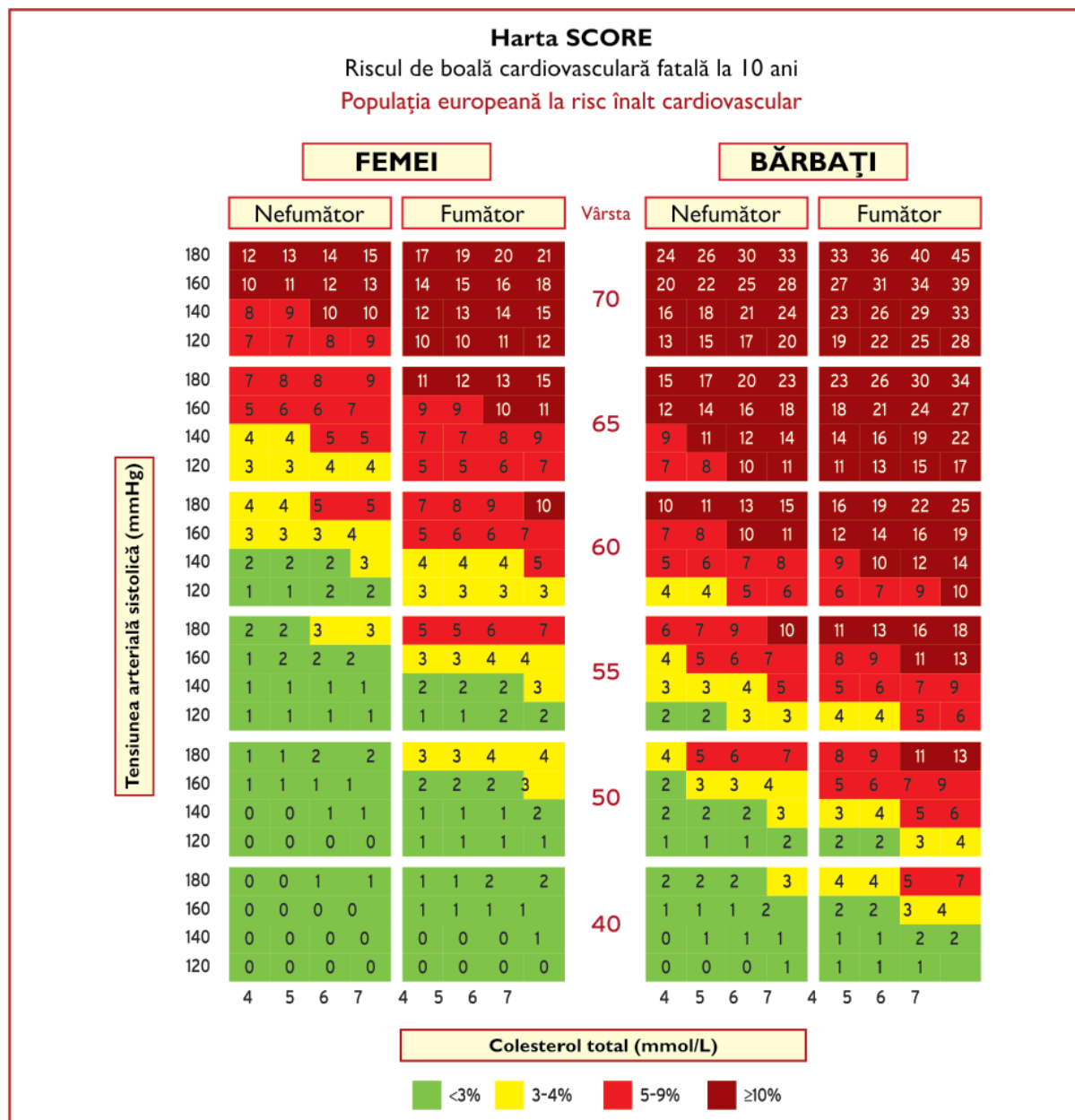
Pentru estimarea riscului la 10 ani de deces prin BCV, găsiți tabelul corespunzător sexului, statusului de fumător și vârsta. În tabel, găsiți căsuța cea mai apropiată de TAS și nivelul de TC ale persoanei respective. Estimarea riscului trebuie adaptată către căsuțele superioare, pe măsură ce persoana respectivă se apropie de următoarea categorie de vârstă.

Riscul este inițial estimat pe baza TC și TAS înainte de tratament, dacă acestea sunt cunoscute. Cu cât tratamentul este mai durabil și mai eficient, cu atât este mai mare reducerea riscului, dar în general nu va depăși circa o treime din riscul inițial. De exemplu, pentru o persoană aflată pe tratament antihipertensiv, la care valoarea TA înainte de tratament nu este cunoscută, dacă riscul CV total SCORE este 6%, atunci riscul CV total înainte de tratament ar fi putut fi 9%.

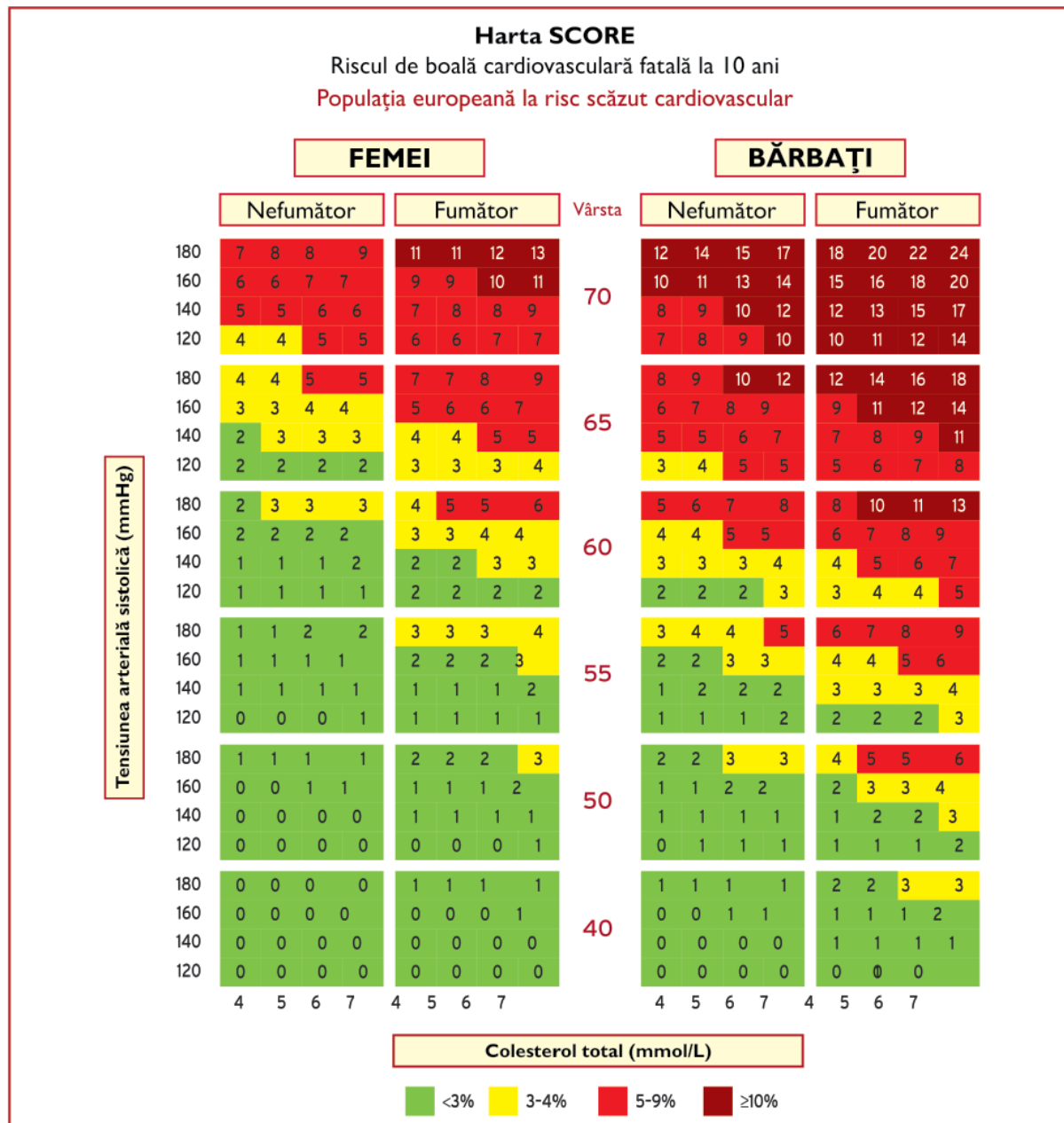
Persoanele la risc scăzut ar trebui să primească sfaturi pentru menținerea acestui status de risc scăzut. Deși nu există o limită universal valabilă, recomandările ar trebui să fie cu atât mai intense pe măsura înaintării în vârstă.

Hărțile pot fi folosite pentru a oferi o perspectivă în ceea ce privește reducerea factorilor de risc, având în vedere faptul că e nevoie de o perioadă de timp până când riscul va scădea. În general, oamenii care opresc fumatul își înjumătățesc riscul cumulativ după o perioadă de timp relativ scurtă.

TA=tensiune arterială; CV=cardiovascular; BCV=boală cardiovasculară;  
SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation; TC=colesterol total.



**Figura 1.** Harta SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) pentru populația europeană la risc înalt pentru boli cardiovasculare. Riscul de boală cardiovasculară fatală la 10 ani în populația la risc înalt cardiovascular, pe baza următorilor factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiunea arterială sistolică și colesterolul total. Pentru a converti riscul de boală cardiovasculară fatală în riscul total (fatal și non-fatal) de boală cardiovasculară, se înmulțește cu 3 pentru bărbați și 4 pentru femei, și ceva mai puțin pentru vârstnici. Notă: harta SCORE este utilizată pentru indivizi fără boală cardiovasculară cunoscută, diabet (tip 1 sau 2), boală renală cronică, hipercolesterolemia familială sau niveluri individuale foarte înalte de factori de risc, deoarece aceștia sunt deja la un nivel ridicat de risc și au nevoie de management intensiv al factorilor de risc. Colesterol: 1 mmol/L= 38,67 mg/dL. Hărțile de risc SCORE prezentate mai sus sunt puțin diferite față de cele din Ghidurile ESC/EAS pentru managementul dislipidemiei din 2016 și Ghidurile europene de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică, în următoarele privințe: (i) vârsta a fost extinsă de la 65 la 70 de ani; (ii) interacțiunea dintre vârstă și fiecare din ceilalți factori de risc a fost încorporată, reducând astfel supraestimarea riscului la vârstnici din hărțile SCORE precedente; și (iii) limita colesterolului de 8 mmol/L a fost eliminată, atâta vreme cât aceste persoane vor fi evaluate suplimentar cu ocazia oricărui eveniment. SCORE= Systematic Coronary Risk Estimation.



**Figura 2.** Harta SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) pentru populația europeană la risc mic pentru boli cardiovasculare. Riscul de boală cardiovasculară fatală la 10 ani în populația la risc scăzut cardiovascular, pe baza următorilor factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiunea arterială sistolică și colesterolul total. Pentru a converti riscul de boală cardiovasculară fatală în riscul total (fatal și non-fatal) de boală cardiovasculară, se înmulțește cu 3 pentru bărbați și 4 pentru femei, și ceva mai puțin pentru vârstnici. Notă: harta SCORE este utilizată pentru indivizi fără boală cardiovasculară cunoscută, diabet (tip 1 sau 2), boală renală cronică, hipercolesterolemie familială sau niveluri individuale foarte înalte de factori de risc, deoarece aceștia sunt deja la un nivel ridicat de risc și au nevoie de management intensiv al factorilor de risc. Colesterol: 1 mmol/L= 38,67 mg/dL. Hărțile de risc SCORE prezentate mai sus sunt puțin diferite față de cele din Ghidurile ESC/EAS pentru managementul dislipidemiei din 2016 și Ghidurile europene de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică, în următoarele privințe: (i) vârstă a fost extinsă de la 65 la 70 de ani; (ii) interacțiunea dintre vârstă și fiecare din ceilalți factori de risc a fost încorporată, reducând astfel supraestimarea riscului la vârstnici din hărțile SCORE precedente; și (iii) limita colesterolului de 8 mmol/L a fost eliminată, atâta vreme cât aceste persoane vor fi evaluate suplimentar cu ocazia oricărui eveniment. SCORE= Systematic Coronary Risk Estimation.

## Caseta 2. Hărțile de estimare a riscului pentru diferite țări

**Hărțile pentru risc scăzut** ar trebui luate în considerare pentru a fi utilizate în Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Elveția, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Israel, Italia, Luxemburg, Norvegia, Malta, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

**Hărțile pentru risc înalt** ar trebui luate în considerare pentru a fi utilizate în Albania, Algeria, Armenia, Bosnia și Herțegovina, Cehia, Croația, Republica Estonă, Letonia, Liban, Libia, Lituania, Maroc, Muntenegru, Polonia, România, Serbia, Slovacia, Tunisia, Turcia, Ungaria.

Unele țări au o rată de mortalitate prin boli cardiovasculare >350/100.000, iar **hărțile pentru risc înalt ar putea subestima riscul**. Acestea sunt Azerbaigian, Belarus, Egipt, Georgia, Kazahstan, Kargastan, Macedonia de Nord, Republica Moldova, Federația Rusă, Siria, Tajikistan, Turkmenistan, Ucraina și Uzbekistan.

Vezi <http://apps.who.int/gho/data/node.home>.

## Caseta 3. Calificative

Hărțile pot fi de ajutor în evaluarea și managementul riscului, dar trebuie interpretate prin prisma cunoștințelor și experienței clinicianului și a probabilității pre-test a pacientului pentru BCV.

Riscul va fi supraestimat în țările cu mortalitate prin BCV în scădere și subestimat în țări cu mortalitate în creștere. Acest lucru poate fi ajustat folosind recalibrarea ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)).

Parametrii de estimare a riscului sunt mai scăzuți pentru femei decât pentru bărbați. Totuși, riscul este numai de două ori mai mare la femei; riscul unei femei de 60 de ani este același cu riscul unui bărbat de 50 de ani. În cele din urmă, mortalitatea prin BCV este mai mare la femei decât la bărbați.

Riscul relativ poate fi neașteptat de mare la persoanele tinere, chiar dacă nivelurile de risc absolut sunt scăzute. Harta de risc relativ (*Figura Suplimentara 1*) și vârsta estimată conform riscului (*Figura Suplimentara 2*) ar putea fi de ajutor în identificarea și consilierea acestor persoane.

BCV=boală cardiovasculară.

## Caseta 4. Factori care modifică riscul SCORE

Deprivarea socială: originea multor cauze ale BCV.

Obezitatea și obezitatea centrală măsurate cu ajutorul indexului de masă corporală și respectiv circumferinței taliei.

Inactivitatea fizică.

Stresul psihosocial, incluzând epuizarea vitală.

Istoricul familial de BCV prematură (bărbați: <55 de ani și femei: <60 de ani).

Boala inflamatorie cronică mediată imun.

Boli psihiatrice majore.

Tratamentul pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane.

Fibrilația atrială.

Hipertrofia ventriculară stângă.

Boala cronică renală.

Sindromul de apnee de somn obstructivă.

Steatoza hepatică non-alcoolică.

BCV=boală cardiovasculară.

Deprivarea socială și stresul psihosocial alcătuiesc un mediu cu risc crescut.<sup>13</sup> Pentru cei la risc moderat, alți factori de risc incluzând factori metabolici precum niveluri crescute ale ApoB, lipoproteina (a) [Lp(a)], trigliceridele (TG) sau proteina C reactivă; prezența albuminuriei; prezența plăcilor de aterom la nivelul arterelor carotide sau femurale; sau scorul coronarian de calciu (CAC)- ar putea îmbunătăți stratificarea riscului. Există și alți biomarkeri asociați cu un risc crescut de BCV, deși numai câțiva din aceștia s-au dovedit a fi asociați cu o reclasificare semnificativă. Riscul CV total va fi de asemenea mai mare decât cel indicat în hărțile de risc SCORE la persoanele asimptomatice cu markeri anormali de afectare vasculară aterosclerotică subclinică. Reclasificarea este importantă pentru persoanele identificate ca având risc CV moderat folosind marker precum CAC >100 unități Agatston, index gleznă-braț (ABI) <0,9 sau >1,40, viteza undei de puls carotido-femurală >10 m/s sau prezența plăcilor de aterom la ecografia carotidiană sau femurală. În studiile care au comparat acești markeri, CAC a avut cea mai mare capacitate de reclasificare.<sup>14-16</sup>

Unii factori precum un nivel crescut al HDL-C până la 2,3 mmol/L (90 mg/dL)<sup>17</sup> sau istoricul familial de longevitate pot fi de asemenea asociați cu un risc mai scăzut.

## Caseta 5. Estimarea riscului: mesaje cheie

La persoanele aparent sănătoase, riscul de BCV este cel mai des rezultatul mai multor factori de risc care interacționează între ei. Aceasta este baza pentru estimarea și managementul riscului total de BCV.

Screeningul pentru factorii de risc, incluzând profilul lipidic, ar trebui să fie luat în considerare la bărbații > 40 de ani și femeile >50 de ani sau post-menopauză.

Anumiți indivizi sunt la risc înalt sau foarte înalt de BCV, fără a avea nevoie de evaluarea scorului de risc, și toți factorii de risc necesită atenție imediată. Acest lucru este valabil pentru pacienții cu BCV cunoscută, indivizii mai în vârstă cu istoric îndelungat de DZ, hipercolesterolemie familială, boală renală cronică, ateromatoză carotidiană sau femurală, scor de calciu coronarian >100, niveluri crescute extrem ale Lp(a).

Toate sistemele de evaluare a riscului sunt relativ brute și necesită atenție în identificarea elementelor calificative.

Factori suplimentari care influențează riscul își pot găsi locul în sistemele electronice de estimare a riscului precum HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).

Evaluarea riscului total permite flexibilitate; dacă un control optim nu poate fi atins pentru unul din factorii de risc, încercările de a modifica alți factori de risc ar putea totuși reduce riscul.

CV=cardiovascular; BCV=boală cardiovasculară; DZ=diabet zaharat; SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation.



## 4.2 Nivelurile de risc

Estimarea riscului total CV face parte dintr-un continuum. Valorile limită folosite pentru a defini riscul înalt sunt, în parte, atât arbitrare, cât și bazate pe nivelurile de risc la care beneficiul este evident în triajurile clinice. În practica clinică, trebuie luate în considerare elementele practice legate de sistemele locale de sănătate. Este nevoie nu numai de identificarea și tratarea persoanelor la risc înalt, dar și cei la risc moderat ar trebui de asemenea să primească sfaturi cu privire la modificarea stilului de viață; în unele cazuri, va fi nevoie de terapie medicamentoasă pentru a reduce riscul aterosclerotic.

Oamenii care au un risc scăzut ar trebui să primească sfaturi care să îi ajute să își mențină acest statut. Astfel, intensitatea măsurilor de prevenție ar trebui ajustată pentru riscul CV total al pacientului. Cel mai puternic determinant al riscului CV total este vârsta, care poate fi considerată ca „timp de expunere” la factorii de risc.

Din aceste motive, acest Grup de Lucru sugerează următoarele categorii de risc și ținte ale LDL-C, bazându-se pe cele mai bune dovezi disponibile și într-un cadru ideal cu resurse nelimitate. Aceste categorii prezintă un scenariu ideal, dar sunt numai cu scop ori-

entativ, decizia finală bazându-se pe ceea ce este potrivit în situația respectivă.

Pornind de la aceste considerente, propunem nivelurile de risc CV total prezentate în Tabelul 4.

### 4.2.1 Rolul tehnicilor imagistice cardiovasculare non-invazive în evaluarea riscului total de boală cardiovasculară

Tehnicile imagistice non-invazive pot detecta prezența, estima extensia și pot evalua consecințele clinice ale afectării vasculare aterosclerotice. Decelarea calcificărilor la nivelul arterelor coronare cu ajutorul tomografiei computerizate (CT) fără substanță de contrast oferă o bună estimare a încărcăturii aterosclerotice și este puternic asociată cu evenimentele CV.<sup>18</sup>

O meta-analiză recentă a Serviciilor de Prevenție americane (*US Preventive Services Task Force*) rezumă dovezile disponibile privind valoarea factorilor de risc netradiționali pentru predicția riscului și a constatat că, deși nu există studii randomizate care să demonstreze că utilizarea CAC reduce evenimentele, cu toate acestea îmbunătățește atât discriminarea, cât și reclasificarea.<sup>19</sup> Evaluarea impactului plăcii carotidiene și femurale prin intermediul ecografiei poate fi predictivă pentru evenimente CV, comparabil cu CAC,<sup>20-23</sup> în timp ce determinarea grosimii intimă-medie la nive-

**Tabelul 4. Categoriile de risc cardiovascular**

<b>Risc foarte înalt</b>	Persoane cu oricare din următoarele: BCV aterosclerotică documentată clar, clinic sau imagistic. BCV aterosclerotică documentată include istoric de SCA (IM sau angină instabilă), angină stabilă, revascularizare coronariană (PCI, CABG, alte proceduri de revascularizare arterială), accident vascular cerebral și AIT, boală arterială periferică. BCV aterosclerotică cert documentată imagistic include acele modificări care sunt predictori de evenimente clinice, precum plăcile de aterom semnificative la coronarografie sau CT (boală coronariană multivasculară cu două artere epicardice mari având stenoze >50%) sau la ecografia carotidiană. DZ cu afectare de organ țintă, <sup>a</sup> sau cel puțin 3 factori majori de risc sau DZ de tip I cu debut precoce și durată lungă (>20 de ani). BRC severă (eGFR <30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ). Risc SCORE calculat ≥10% pentru risc de BCV fatală la 10 ani. FH cu BCV aterosclerotică sau cu oricare factor de risc major.
<b>Risc înalt</b>	Persoane cu: Un singur factor de risc foarte crescut, în particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) sau TA ≥180/110 mmHg. Pacienți cu FH fără alți factori majori de risc. Pacienți cu DZ fără afectare de organ țintă, cu o durată a DZ ≥10 ani sau alt factor de risc adițional. BRC moderată (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ). Risc SCORE calculat ≥5% și <10% pentru risc de BCV fatală la 10 ani.
<b>Risc moderat</b>	Pacienți tineri (DZ de tip I <35 de ani; DZ de tip 2 <50 de ani) cu o durată a DZ de <10 ani, fără alți factori de risc. Risc SCORE calculat ≥1% și <5% pentru risc de BCV fatală la 10 ani.
<b>Risc scăzut</b>	Risc SCORE calculat <1% pentru risc de BCV fatală la 10 ani.

AIT=accident ischemic tranzitor; BCV=boală cardiovasculară; BRC=boală renală cronică; CABG=revascularizare chirurgicală prin bypass coronarian; CT=tomografie computerizată; DZ=diabet zaharat; eGFR=rata estimată de filtrare glomerulară; IM=infarct miocardic; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PCI=intervenție percutană coronariană; SCA=sindrom coronarian acut; SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation; TA=tensiune arterială; TC=colesterol total.

<sup>a</sup> Afectarea de organ țintă este definită ca microalbuminurie, retinopatie sau neuropatie.

**Tabelul 5. Strategii intervenționale în funcție de riscul cardiovascular total și nivelurile de colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică fără tratament**

Riscul CV total (SCORE) %	Nivel LDL-C fără tratament					
	<1,4 mmol/L (55 mg/dl)	1,4 până la <1,8 mmol/L (55 până la <70 mg/dL)	1,8 până la <2,6 mmol/L (70 până la <100 mg/dL)	2,6 până la <3 mmol/L (100 până la <116 mg/dL)	3,0 până la <4,9 mmol/L (116 până la <190 mg/dL)	≥4,9 mmol/L (≥190 mg/dL)
<b>Prevenție primară</b>						
<1, risc scăzut	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă
Clasă <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
≥1 până la <5 sau risc moderat (vezi Tabel 4)	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă
Clasă <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
≥5 până la <10 sau risc înalt (vezi Tabel 4)	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă
Clasă <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
≥10 sau risc foarte crescut datorat unei condiții la risc (vezi Tabel 4)	Modificarea stilului de viață	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă
Clasă <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
<b>Prevenție secundară</b>						
Risc foarte înalt	Modificarea stilului de viață, se ia în considerare tratamentul medicamentos dacă nivelurile LDL-C nu sunt controlate	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă	Modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă
Clasă <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

CV=cardiovascular; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

lul arterelor carotide este inferioră scorului CAC și detecției plăcilor carotidiene.<sup>16,24,25</sup>

La pacienții asimptomatici cu risc scăzut sau moderat, care ar fi eligibili pentru terapia cu statină (vezi Tabelul 5), evaluarea BCV aterosclerotice prin metode imagistice poate avea un impact asupra tratamentului medicamentos, atât pentru medic, cât și pentru pacient. Date din Studiul Aterosclerozei MultiEtic (MESA) au arătat că 41-57% dintre persoanele care ar putea fi eligibile pentru terapia cu statină au un scor CAC de zero și o rată de evenimente aterosclerotice CVD la 10 de ani scăzută (1,5-4,9%).<sup>26</sup>

În schimb, ratele de evenimente ale BCV aterosclerotice și bolii cardiace coronariene (BCC) în cadrul indivizilor cu un scor CAC >100 Agatston au fost de 18,9 și respectiv 12,7 per 1000 persoane-an.<sup>18</sup> Comparativ cu strategia de tratament a tuturor pacienților, utilizarea scorului CAC pentru ghidarea terapiei cu statină pe termen lung s-a dovedit a fi cost-eficientă.<sup>27</sup> De reținut că scorul CAC este de obicei foarte mic la pacienții cu vârsta mai mică de 45 de ani cu hipercolesterolemie severă familială (FH), incluzând FH homozigotă (HoFH) și are o specificitate scăzută la aceasta populație.

Evaluarea stenozei coronariene luminale >50% și a compoziției plăcii prin angiogramă coronariană oferă, de asemenea, valoare prognostică în plus față de modele tradiționale de stratificare a riscului.<sup>28</sup> Ca urmare, la persoanele asimptomatice cu risc moderat, prezența unui scor CAC >100 Agatston, și impactul plăcilor carotidiene și femurale la ultrasonografie, pot reclasifica pacientul într-o grupă de risc mai mare. Prin urmare, utilizarea metodelor de detecție a acestor markeri ar trebui să fie de interes în acel grup (a se vedea Recomandările pentru imagistica cardiovasculară în evaluarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică mai jos).<sup>14-16</sup> În general, evaluarea scorului CAC prin CT ar trebui luată în considerare la persoanele cu risc scăzut sau moderat, la care obiectivul LDL-C nu este atins doar prin schimbarea stilului de viață, iar terapia farmacologică este o opțiune (vezi Tabel 5). Utilizarea tehnicilor imagistice pentru a determina prezența și amploarea leziunilor vasculare aterosclerotice la persoanele cu risc scăzut care nu sunt luate în considerare pentru terapia cu statină nu este justificată din cauza prognosticului scăzut, precum și a costurilor asociate și a riscurilor de radiație la determinarea scorului CAC, în special la femeile la risc scăzut.<sup>29</sup> De notat, scorul CAC este crescut după tratamentul cu statină, prin urmare, pacienții scorul CAC la pacienții tratați cu statină ar trebui interpretat cu precauție.

#### Recomandările privind tehnicile imagistice cardiovasculare pentru evaluarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică

Recomandare	Clasă	Nivel
Grosimea plăcii arteriale ( carotidiene și/sau femurale) la ultrasonografia arterială ar trebui considerată ca fiind un factor ce influențează persoanele la risc scăzut sau moderat.	Ila	B
Scorul CAC estimat la CT ar trebui considerat ca fiind un factor ce influențează evaluarea riscului CV la persoanele asimptomatice cu risc scăzut sau moderat.	IIb	B

CAC=calciu arterial coronarian, CT=tomografie computerizată, CV=cardiovascular.

a Clasa de recomandare.

b Nivel de evidență.

#### 4.2.2 Strategii de intervenție bazate pe nivelul de risc

Tabelul 5 prezintă strategiile de intervenție sugerate în funcție de riscul total CV și de nivelul LDL-C. Această abordare se bazează pe dovezile obținute din mai multe meta-analize și trialuri clinice randomizate individuale (RCT), care arată o reducere constantă și graduală a riscului de BCV aterosclerotică ca răspuns la reducerea nivelurilor TC și LDL-C (a se vedea Recomandările pentru estimarea riscului de boală cardiovasculară din tabelul de mai jos).<sup>31-41</sup> Aceste date subliniază că, ținând cont de faptul că reducerea relativă a riscului este proporțională cu reducerea absolută a LDL-C, iar reducerea absolută a LDL-C obținut printr-un regim medicamentos depinde doar de LDL-C de bază, astfel la orice nivel de risc dat, cu cât nivelul inițial al LDL-C este mai mare, cu atât reducerea absolută a riscului este mai mare. Soluții pentru tratamentul medicamentos individualizat sunt date în secțiunea 8.

## 5. LIPIDELE ȘI LIPOPROTEINELE

### 5.1 Rolul biologic al lipidelor și lipoproteinelor

Lipidele sunt transportate de lipoproteine prin plasmă la țesuturi ca sursa de energie, depozite de lipide, producerea hormonilor steroidieni și formarea acizilor biliari. Lipoproteinele sunt formate din colesterol esterificat și neesterificat, TG, fosfolipide și componente de proteine numite apolipoproteine cu rol structural, rol de ligand pentru receptorii celulari și de activatori sau inhibitori de enzime.

Există 6 lipoproteine majore în sânge: chilomicronii, lipoproteinele cu densitate moleculară foarte mică (VLDL), lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL), LDL; Lp(a) și HDL (Tabel 6 și Figura suplimentară 5).

### 5.1.1 Rolul lipidelor și al lipoproteinelor în fiziopatologia aterosclerozei

Toate lipoproteinele cu diametru <70 nm ce conțin ApoB, incluzând trigliceridele mai mici bogate în lipoproteine și particulele lor restante, pot traversa bariera endotelială, în special în prezența disfuncției endoteliale, unde pot fi prinse după interacțiunea cu structurile extracelulare, cum ar fi proteoglicanii.<sup>42</sup> Lipoproteinele ce conțin ApoB, reținute în peretele arterial provoacă un proces complex care duce la depunerea lipidelor și inițierea unui aterom.<sup>43</sup>

Expunerea continuă la lipoproteine conținând ApoB duce la apariția unor particule suplimentare ce sunt reținute în peretele arterial, cu creșterea și progresia plăcilor aterosclerotice. În general, persoanele care au concentrații mai mari de lipoproteine plasmatice care conțin ApoB vor reține mai multe particule și vor acumula mai rapid lipide, ceea ce duce la o creștere mai rapidă și la progresia plăcilor aterosclerotice.

Deoarece plăcile aterosclerotice cresc de-a lungul timpului pe măsură ce sunt înmagazinate particule suplimentare de lipoproteine care conțin ApoB, încărcătura totală a plăcii aterosclerotice este probabil să fie determinată atât de concentrația de LDL-C circulantă, cât și de alte lipoproteine care conțin ApoB și de durata totală de expunere la aceste lipoproteine. Prin urmare, încărcătura totală aterosclerotică a unei persoane este probabil proporțională cu expunerea cumulată la aceste lipoproteine<sup>44</sup>.

În cele din urmă, creșterea încărcăturii plăcii aterosclerotice împreună cu modificările compoziției plăcii ajung la un punct critic în care aceasta se poate rupe, cu formarea unui tromb care obstrucționează acut fluxul de sânge determinând angina instabilă, infarct miocardic (IM) sau deces. Prin urmare, riscul de a suferi un eveniment acut de BCV aterosclerotică crește rapid, pe măsură ce mai multe lipoproteine ce conțin ApoB sunt înglobate și efectul plăcii aterosclerotice crește. Acesta reprezintă raționamentul

încurajării unui stil de viață sănătos pentru menținerea nivelului scăzut de lipoproteine care conțin ApoB de-a lungul vieții, cu scopul de a încetini evoluția aterosclerozei; de asemenea, acesta este și motivul pentru promovarea tratamentului ce determină scăderea LDL-C și a altor lipoproteine care conțin ApoB, atât pentru prevenția primară a BCV aterosclerotice, cât și pentru prevenția secundară a evenimentelor CV recurente.<sup>44</sup>

### 5.3 Dovezi pentru relația cauză-efect între lipide și lipoproteine și riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică

#### 5.3.1 Colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mică și riscul de ateroscleroză

LDL-C plasmatic este o măsură a masei de colesterol transportate de particulele LDL, de departe cele mai numeroase lipoproteinelor care conțin ApoB și este o estimare a concentrației de LDL circulant. Numeroase studii epidemiologice, studii randomizate Mendelian și RCTs au demonstrat în mod constant o relație logaritmic liniară între modificările absolute ale LDL-C plasmatice și riscul de BCV aterosclerotică.<sup>34,45-50</sup> Consistența remarcabilă dintre aceste studii, pe lângă dovezile biologice și experimentale, oferă dovezi convingătoare că LDL-C este asociat cauzal cu riscul de BCV aterosclerotică și faptul că scăderea LDL-C reduce riscul de BCV aterosclerotică în mod proporțional cu reducerea absolută obținută a LDL-C.<sup>2,51</sup>

Mai mult, studiile randomizate Mendelian au demonstrat că expunerea pe termen lung la niveluri mai scăzute de LDL-C este asociată cu un risc mai mic de evenimente CV comparativ cu expunerea pe termen scurt la niveluri scăzute de LDL-C (obținute, de exemplu, în studiile randomizate).<sup>48,52</sup> Aceste date oferă un sprijin puternic conceptului că particulele LDL au atât un efect cauzal, cât și cumulativ asupra riscului de BCV aterosclerotică. Prin urmare, efectul LDL-C asupra riscului de BCV aterosclerotică pare a

### Recomandări pentru estimarea riscului de boală cardiovasculară

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Estimarea riscului CV total folosind sisteme precum SCORE este recomandat pentru adulții asimptomatici de peste 40 de ani fără evidențe de BCV, DZ, BRC, hipercolesterolemie familială sau LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL).	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 sau un risc SCORE mare. Se recomandă ca acești indivizi să fie considerați o prioritate înaltă pentru o consiliere intensivă cu privire la toți factorii de risc	I	C
Scorurile de risc dezvoltate pentru populația generală nu ar trebui utilizate pentru evaluarea riscului CV la pacienții cu DZ sau HF.	III	C

BCV=boală cardiovasculară; SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation; DZ=diabet zaharat; BRC=boală renală cronică; FH=hipercolesterolemie familială

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

fi determinat atât de magnitudinea absolută, cât și de durata totală de expunere la LDL-C.<sup>2</sup>

Beneficiul clinic al scăderii LDL-C este determinat de reducerea particulelor de LDL circulante estimat de ApoB, de obicei reflectat de o reducere a colesterolului transportat de aceste particule.<sup>2,53</sup> Prin urmare, beneficiul clinic al terapiilor care scad LDL-C prin reducerea masei de particule de LDL va fi proporțională cu reducerea absolută a LDL-C, deoarece, în medie, reducerea LDL-C și a LDL va fi concordantă.<sup>34,50,54,55</sup> În schimb, beneficiul clinic al terapiilor ce scad LDL-C printr-un mecanism care modifică dramatic compoziția lor poate să nu fie proporțională cu reducerea absolută observată a LDL-C, dar în schimb, este de așteptat să fie proporțională cu schimbarea absolută a concentrației de particule LDL măsurată cu reducerea de ApoB.<sup>2,53</sup>

### 5.3.2 Lipoproteinele bogate în trigliceride și riscul de ateroscleroză

Particule VLDL bogate în TG și resturile lor transportă cea mai mare parte a TG circulante. Prin urmare, concentrația plasmatică a TG reflectă concentrația circulantă de lipoproteine ce conțin ApoB și bogate în TG.

Nivelurile crescute de TG plasmatic sunt asociate cu un risc crescut de BCV aterosclerotică, dar această asociere devine nulă după ajustarea non-HDL-C, o estimare a concentrației totale de lipoproteine ce conțin ApoB.<sup>45</sup> Similar, scăderea TG prin terapia cu fibrati reduce riscul evenimentelor CV în aceeași măsură cu terapia de scădere a LDL-C măsurată pe unitatea de modificare a non-HDL-C, sugerând că efectul TG plasmatic asupra BCV aterosclerotice este mediat de modificările concentrației de lipoproteine bogate în TG, estimate de non-HDL-C.

Studiile de randomizare mendeliană sugerează, de asemenea, că asocierea între TG plasmatic și riscul de BCC poate fi cauzală; cu toate acestea, aceste dovezi trebuie interpretate cu prudență, deoarece

aproape toate variantele asociate cu TG sunt, de asemenea, asociate cu HDL-C, LDL-C sau Lp (a).<sup>56,59</sup> Un studiu recent de randomizare mendeliană a demonstrat că formele de lipoprotein lipaza (LPL) care scad TG și formele de receptor LDL care scad LDL-C au același efect asupra riscului de BCV aterosclerotică pe unitatea măsură a ApoB, ceea ce sugerează că lipoproteinele care conțin ApoB au același efect asupra riscului de BCC.<sup>53</sup> Împreună, aceste studii sugerează că efectul cauzal al lipoproteinelor bogate în TG și derivatele lor în riscul de BCV aterosclerotică este determinat de concentrația circulantă a particulelor care conțin ApoB, mai degrabă decât de conținutul de TG în sine.

### 5.3.3 Colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mare și riscul de ateroscleroză

Asocierea inversă între HDL-C plasmatică și riscul de BCV aterosclerotică este printre cele mai consistente și reproductibile asociații în epidemiologia observațională.<sup>45,60</sup> În schimb, studiile de randomizare mendeliană nu oferă dovezi convingătoare că HDL-C este asociat cauzal cu riscul de BCV aterosclerotică.<sup>49,61,62</sup> Totuși, aceasta dovadă trebuie interpretată cu prudență, deoarece majoritatea variantelor genetice asociate cu HDL-C sunt, de asemenea, asociate cu modificări direcționate opus ale TG, LDL-C sau amândurora, făcând astfel foarte dificilă estimarea efectului HDL-C asupra riscului de BCV aterosclerotică, folosind studiul de randomizare mendelian. Mai mult, nu există dovezi din studiile randomizate care să demonstreze că un nivel crescut terapeutic al HDL-C plasmatic reduce riscul de evenimente CV.<sup>63,67</sup> În studiul *Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome* (dal-OUTCOMES), tratamentul cu inhibitorul dalcetrapid al proteinei de transfer al ester colesterolului (CETP) a crescut HDL-C fără niciun efect asupra LDL-C sau ApoB, dar nu a redus riscul de evenimente CV majore.<sup>65</sup> În mod similar, în studiile *Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer*

**Tabelul 6.** Caracteristicile fizice și chimice ale lipoproteinelor plasmatic umane

	Densitate (g/mL)	Diametru (nm)	TGs (%)	Colesterolul esteril (%)	PLs (%)	Colesterol (%)	Apolipoproteine	
							Major	Altele
<b>Chilomicroni</b>	<0.95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	ApoB-48	ApoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95–1.006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	ApoB-100	ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1.006–1.019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	ApoB-100	ApoC-II, C-III, E
LDL	1.019–1.063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	ApoB-100	
HDL	1.063–1.210	8–13	7	10–20	55	5	ApoA-I	ApoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1.006–1.125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Apo(a)	ApoB-100

Apo=apolipoproteină; HDL=lipoproteine cu densitate mare; IDL=lipoproteine cu densitate intermediară; LDL=lipoproteine cu densitate mică; Lp (A)=lipoproteina(a); PLs=fosfolipide; TGs=trigliceride; VLDL=lipoproteine cu densitate foarte mică.

*Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes (ACCELERATE)* și *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification (REVEAL)*, tratamentul cu inhibitori de CETP a determinat creșterea peste două ori a nivelului de HDL-C, dar nu pare să reducă riscul de evenimente de BCV aterosclerotică peste nivelul așteptat al reducerii modeste a nivelurilor de ApoB.<sup>2,63,64</sup> Suplimentar, mai multe studii randomizate au arătat că mimeticele HDL direct infuzate cresc concentrația HDL-C plasmatic, dar nu reduc progresia aterosclerozei evaluată prin ecografia intravasculară.<sup>68,69</sup>

Prin urmare, nu există în prezent un studiu randomizat sau dovezi genetice care să sugereze că o creștere a nivelului plasmatic al HDL-C poate reduce riscul de evenimente de BCV aterosclerotică. Nu se știe încă dacă terapiile care modifică funcția particulelor HDL vor reduce riscul de BCV aterosclerotică.

### **5.3.4 Lipoproteina(a) și riscul de ateroscleroză**

Lp(a) este o particulă LDL cu o porțiune Apo(a) legată covalent la componenta sa ApoB.<sup>70</sup> Are un diametru <70 nm și poate traversa libera barieră endotelială, unde poate fi - în mod similar cu LDL - reținută în peretele arterial, astfel crescând riscul de BCV aterosclerotică. Efectele proaterogene ale Lp(a) au fost de asemenea atribuite efectelor procoagulante, deoarece Lp(a) are o structură similară cu plasminogenul și are efecte proinflamatorii, cel mai probabil legate de încărcătura fosfolipidă oxidată purtată de Lp(a).<sup>71</sup>

Concentrații plasmatiche mai mari ale Lp(a) sunt asociate cu un risc ridicat de BCV aterosclerotică, dar pare să fie un factor de risc mult mai slab pentru majoritatea oamenilor decât LDL-C.<sup>72</sup> În schimb, studiile de randomizare mendeliene au demonstrat constant că expunerea pe viață la niveluri mai mari de Lp(a) este asociată puternic și cauzal cu un risc crescut de BCV aterosclerotică.<sup>74,75</sup> În timp ce studiile randomizate care evaluează terapii ce scad Lp(a) cu 20-30% (inclusiv niacina și inhibitorii CETP) nu au dovedit că scăderea Lp(a) reduce riscul de BCV aterosclerotică suplimentar față de ceea ce ar fi de așteptat de la reducerea lipoproteinelor ce conțin ApoB, date recente cu inhibitori de PCSK9 au sugerat un posibil rol al scăderii Lp(a) în reducerea riscului CV.<sup>76</sup>

Aceste dovezi contradictorii par să fie împăcate de un studiu recent randomizat mendelian, care a arătat că efectul cauzal al Lp(a) pe riscul de BCV aterosclerotică este proporțional cu variația absolută a nivelului plasmatic al Lp(a). Acest studiu a sugerat, de asemenea, că persoanele cu un nivel extrem de ridi-

cat de Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L) pot avea un risc crescut de BCV aterosclerotică pe viață similar cu cel al persoanelor cu FH heterozigota (HeFH). Întrucât aproximativ 90% din nivelul Lp(a) al unei persoane este moștenit, un nivel al Lp(a) extrem de ridicat poate reprezenta o nouă tulburare lipidică moștenită, care este asociată cu un risc extrem de ridicat pe durata vieții de BCV aterosclerotică și este de două ori mai răspândită decât HeFH.<sup>77</sup> Cu toate acestea, acest studiu<sup>77</sup> și altul bazat pe studiul *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)*<sup>78</sup> au arătat că pot fi necesare modificări absolute mari în nivelul Lp(a) pentru a produce o reducere semnificativă a riscului clinic de BCV aterosclerotică.

## **5.4 Dozarea de laborator a lipidelor și lipoproteinelor**

Determinarea lipidelor și lipoproteinelor este utilizată pentru a estima riscul de BCV aterosclerotică și pentru a ghida deciziile terapeutice. Cuantificarea lipidelor plasmatiche poate fi efectuată pe plasma întregă și cuantificarea lipoproteinelor poate fi obținută prin determinarea componentei proteice a acestora. Operațional, lipoproteinele sunt clasificate în funcție de densitatea lor hidratată (vezi Tabelul 6).

### **5.4.1 Dozarea lipoproteinelor**

Având în vedere rolul cauzal central al lipoproteinelor ce conțin ApoB în inițierea și progresia aterosclerozei, măsurarea directă a concentrației circulante a lipoproteinelor aterogene conținând ApoB, atât pentru estimarea riscului, cât și pentru luarea deciziei terapeutice este ideală. Întrucât toate lipoproteinele care conțin ApoB - incluzând VLDL, particule restante bogate în TG, și LDL - conțin o singură moleculă ApoB, cuantificarea ApoB estimează direct numărul de particule aterogene din plasma.

Sunt disponibile metode standardizate, automate, precise și ieftine pentru a măsura ApoB. Postul nu este necesar deoarece chiar și în starea post-prandială, chilomicronii care conțin ApoB<sup>48</sup> reprezintă, de obicei, <1% din concentrația totală de lipoproteine care conțin ApoB. Mai mult, performanțele analitice ale metodelor de măsurare ApoB sunt superioare măsurării sau calculului LDL-C și non-HDL-C.<sup>79</sup>

### **5.4.2 Dozarea lipidelor**

În practica clinică, concentrația lipoproteinelor plasmatiche nu este de obicei măsurată direct, ci este în schimb estimată prin măsurarea conținutului de colesterol al acestora. Colesterolul total la om este distribuit în principal între trei clase majore de lipo-

proteine: VLDL, LDL și HDL. Cantități mai mici de colesterol sunt de asemenea conținute în două clase minore de lipoproteine: IDL și Lp(a). Un profil lipidic seric standard măsoară concentrația de TC și HDL-C, precum și TG. Cu aceste valori, concentrația LDL-C poate fi estimată.

LDL-C plasmatic poate fi măsurat direct folosind tehnici enzimatiche sau ultracentrifugare preparativă, dar în medicina clinică este frecvent calculat utilizând formula Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG} / 2,2) \text{ în mmol / L}$$

sau

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG} / 5) \text{ în mg / dL}$$

Deși convenabilă, valoarea LDL-C calculată prin formula Friedewald are câteva limitări bine stabilite: (i) se pot acumula erori metodologice, deoarece formula necesită trei analize separate ale TC, TG și HDL-C; și (ii) se presupune că exista un raport constant colesterol/TG în VLDL. Pentru valori mari de TG (>4,5 mmol sau >400 mg/dL) formula nu poate fi utilizată. Acest lucru trebuie luat în considerare în special la eșantioanele fără post.

Pentru a depăși problemele asociate cu LDL-C calculat, au fost dezvoltate metode enzimatiche directe pentru măsurarea LDL-C. Aceste metode sunt disponibile comercial ca instrumente gata de utilizare pentru analiză automată. Definiția LDL-C prin ecuația Friedewald și prin măsurare directă este aceeași: non-HDL-C - VLDL-C, reprezentând suma colesterolului dată de subfracțiile LDL, IDL și Lp(a) definite biochimic.

Pentru populația generală, LDL-C calculat și LDL-C direct au o corelație foarte puternică.<sup>80-83</sup> Cu toate acestea, s-a dovedit că LDL-C calculat subestimează LDL-C la concentrații de TG  $\geq 2$  mmol/L (177 mg/dL).<sup>81,82</sup> În egală măsură, la niveluri foarte scăzute de LDL-C, LDL-C calculat poate fi înșelător, în special în prezența unui nivel de TG ridicat.<sup>81,84-86</sup> Pentru a evita unele dintre problemele cu formula Friedewald, a fost sugerat un număr de modificări pentru calcularea LDL-C, dar rămâne de dovedit dacă aceste modificări sunt superioare formulei lui Friedewald pentru estimarea riscului CV.<sup>81,85-87</sup> Este important de menționat că măsurătorile directe ale LDL-C au, de asemenea, limitări, inclusiv un bias sistematic și inexactitatea la pacienții cu dislipidemie, în special pentru niveluri ridicate de TG.<sup>88-90</sup>

Ca o alternativă la LDL-C calculat, non-HDL-C poate fi calculat ca TC- HDL-C și este o măsurătoare

a TC transportat de lipoproteine aterogene ce conțin ApoB, inclusiv particule de TG bogate în VLDL și resturile lor.<sup>100</sup>

Sunt disponibile mai multe metode de determinare a Lp(a). Structura moleculară complexă a Lp(a) și variația dimensiunii Apo(a) au fost o provocare în dezvoltarea metodelor analitice de determinare a Lp(a). Metodele disponibile sunt, într-o măsură diferită, influențate de izoforma Apo(a)<sup>91</sup>. Mai mult, concentrația de Lp(a) este raportată fie sub formă de concentrație molară (nmol/L) sau de masă (mg/dL) de diferitele teste, iar conversia între concentrația molară și masă depinde atât de dimensiuni, cât și de concentrații.<sup>91-93</sup> Prin urmare, standardizarea între teste este necesară pentru a stabili o metodă fiabilă și reproductibilă pentru cuantificarea masei Lp(a) sau a numărului de particule.<sup>92</sup>

#### 5.4.3 A jeune sau nu?

În mod tradițional, eșantioanele de sânge pentru analiza lipidelor a fost recomandată în stare a jeune, de post. Studii sistematice recente care compară probele de post și cele fără post au sugerat că diferența este mică pentru majoritatea parametrilor lipidici.<sup>85,94-100</sup> Eșantionarea fără post a fost folosită în studiile mari populaționale.<sup>100</sup> În majoritatea studiilor, probele fără post arată un nivel mai mare de TG cu 0,3 mmol/L (27 mg/dL).<sup>100,101</sup> În medie, și pentru majoritatea indivizilor, acest lucru nu va avea o semnificație clinică. Într-adevăr, o serie de ghiduri recomandă eșantionarea fără post.<sup>100,102,103</sup>

Pentru screeningul de risc general, eșantioanele fără post par să aibă cel puțin aceeași valoare de prognostic ca și eșantioanele de post.<sup>104</sup> Avantajele practice ale eșantioanelor fără post, inclusiv acceptabilitatea pacientului, depășesc imprecizia potențială la unii pacienți, deși determinarea unor analize cheie, cum ar fi glicemia bazala, poate fi compromisă. Mai mult, chiar dacă eșantionarea fără post poate fi utilizată în majoritatea cazurilor, la pacienții cu sindrom metabolic (MetS), DZ, sau hipertrigliceridemie (HTG), LDL-C calculat trebuie interpretat cu precauție.

#### 5.5 Recomandări de dozare a lipidelor și lipoproteinelor pentru estimarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică

Măsurarea TC plasmatic este necesară pentru calcularea riscului folosind SCORE, în timp ce includerea nivelului plasmatic HDL-C poate îmbunătăți estimarea riscului folosind calculatorul SCORE online. Prin urmare, atât TC cât și HDL-C ar trebui să fie măsurate pentru a estima riscul unei persoane de BCV ate-

rosclerotică folosind SCORE sau una dintre celelalte metode de calcul a riscului (dintre care aproape toate includ și măsurători ale TC și HDL-C).

LDL-C plasmatic trebuie măsurat pentru a estima riscul de BCV aterosclerotică care poate fi modificat cu terapii de reducere a LDL-C și pentru a identifica dacă sunt prezente niveluri marcate de LDL-C care pot sugera un risc ridicat de BCV aterosclerotică din cauza expunerii cumulative la niveluri ridicate de lipoproteine aterogene, cum ar fi FH. LDL-C plasmatic poate fi calculat sau măsurat direct.

TG plasmatic trebuie evaluate pentru a identifica persoanele care pot avea un risc modificabil mai mare de BCV aterosclerotică decât cel reflectat de LDL-C, datorită prezenței unei concentrații crescute de lipoproteine bogate în TG și ApoB și derivatele acestora și pentru a identifica persoanele la care LDL-C măsurat și calculat pot subestima riscul de BCV aterosclerotică prin subestimarea fie a concentrația de particule circulante de LDL, fie conținutul de colesterol transportat de aceste particule, cum ar fi cele cu niveluri foarte scăzute de LDL. Acest lucru poate fi relevant în special la pacienții cu DZ sau sindrom metabolic.

În general, concentrațiile LDL-C, non HDL-C și ApoB sunt înalt corelate. Drept urmare, în majoritatea circumstanțelor, acestea furnizează informații foarte similare despre riscul de BCV aterosclerotică.<sup>45,105-108</sup> Cu toate acestea, în anumite circumstanțe - inclusiv în rândul persoanelor cu niveluri ridicate de TG, DZ, obezitate sau niveluri scăzute de LDL-C obținute - LDL-C măsurat direct sau calculat poate subestima atât concentrația totală de colesterol transportată de LDL și, mai important, poate subestima concentrația totală a lipoproteinelor ce conțin ApoB, și implicit riscul de BCV aterosclerotică. La 20% dintre pacienți există disconcordanțe între LDL-C măsurat și nivelurile de ApoB.<sup>85,109</sup>

Având în vedere potențiala inexactitate a LDL-C în dislipidemie, la pacienții cu DZ sau niveluri ridicate de TG și la pacienții cu niveluri foarte scăzute de LDL-C, măsurarea atât a ApoB cât și a non-HDL-C este recomandat ca parte a analizei de rutină a lipidelor pentru evaluarea riscului la pacienții cu TG plasmatic crescut. Deoarece ApoB oferă o estimare exactă a concentrației totale de particule aterogene în toate circumstanțele, este măsurătoarea preferată pentru a aprecia în continuare riscul de BCV aterosclerotică care poate fi modificat prin terapia hipolipemiantă.

Lp(a) are o structură similară plasminogenului și se leagă de receptorul plasminogenului, ceea ce duce la

favorizarea trombozei (factor protrombotic). Determinarea Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viața fiecărei persoane, dacă este disponibilă, pentru a identifica indivizii care au moștenit un nivel extrem de ridicat de Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L) și, prin urmare, au un risc vital foarte ridicat de BCV aterosclerotică, care este aproximativ echivalent cu riscul asociat cu HeFH. În plus, această strategie poate identifica persoanele cu creșteri mai puțin extreme ale Lp(a) care pot avea un risc mai mare de BCV aterosclerotică, ceea ce nu este reflectat de sistemul SCORE sau de alte măsurători de lipide sau lipoproteine. Măsurarea Lp(a) s-a dovedit a oferi o reclasificare semnificativă din punct de vedere clinic în anumite condiții și, prin urmare, ar trebui luată în considerare la pacienții cu un risc estimat la 10 ani de BCV aterosclerotică situat între riscul ridicat și moderat.<sup>110-112</sup>

Recomandările pentru determinarea lipidelor și lipoproteinelor pentru a estima riscul de BCV aterosclerotică sunt rezumate mai jos.

## 6. ȚINTELE ȘI OBIECTIVELE TERAPEUTICE

Ghidurile EAS/ESC precedente privind managementul dislipidemiilor,<sup>113</sup> precum și alte ghiduri majore axate pe tratamentul hipolipemiant în vederea scăderii riscului CV aterosclerotic la adulți<sup>40,114</sup>, pun accent pe importanța reducerii LDL-C în scopul prevenției BCV aterosclerotică. Grupul European de Lucru a considerat că limitarea cunoștințelor privind prevenția CV doar la rezultatele trialurilor clinice randomizate reduce exploatarea potențialului pe care îl avem la dispoziție cu privire la prevenția BCV aterosclerotice. Concordanța concluziilor rezultate în urma diferitelor abordări (de la științe de bază, observații clinice, genetică, epidemiologie, TCR etc.) contribuie la înțelegerea cauzelor BCV aterosclerotice și a potențialului de prevenție. Grupul de Lucru a luat la cunoștință de limitările unora dintre dovezi și acceptă că studiile clinice randomizate nu au examinat sistematic diferite ținte ale LDL-C, dar s-a considerat că este necesară privirea în ansamblu a tuturor dovezilor. O atenție deosebită a fost acordată rezultatelor meta-analizelor care confirmă reducerea dependentă de doză a BCV aterosclerotice cu medicație de scădere a LDL-C; cu cât este mai mare reducerea absolută a LDL-C, cu atât mai mult scade riscul CV.<sup>35,36,50,115</sup> Beneficiile de reducere a LDL-C nu sunt specifice doar pentru terapia cu statine.<sup>33</sup> Nu a fost definit nivelul de LDL-C sub care nu mai există beneficii sau apar probleme.



### Recomandări pentru analiza lipidelor pentru estimarea riscului de boala cardiovasculară

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
TC este folosit în estimarea riscului CV total prin intermediul sistemului SCORE.	I	C
HDL-C este recomandat pentru estimarea mai de finețe a riscului utilizând sistemul online SCORE.	I	C
LDL-C este recomandat a fi utilizat ca dozare lipidică în analiza primară pentru screening, diagnostic și management.	I	C
TG fac parte din analiza de rutina a profilului lipidic.	I	C
Non-HDL-C este recomandat pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri crescute de TG, diabet, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C.	I	C
ApoB este recomandată pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri crescute de TG, DZ, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C. Poate fi folosită ca o alternativă la LDL-C, dacă este disponibilă, ca metodă primară de screening, diagnostic și management, și poate fi preferată în fața non-HDL-C la persoanele cu niveluri crescute de TG, DZ, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C.	I	C
Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viața adultă pentru a identifica persoanele cu niveluri crescute moștenite de Lp(a) >180 mg/dl (>430 mmol/L) care au un risc pe viață de a dezvolta BCV aterosclerotică echivalent cu persoanele cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.	IIa	C
Lp(a) ar trebui luată în considerare la pacienții selectați cu un istoric familial de BCV prematură și pentru reclassificarea persoanelor cu risc la limită între risc moderat și sever.	IIa	C

Apo=apolipoproteină; BCV=boală cardiovasculară; CV=cardiovascular; DZ=diabet zaharat; HDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; Lp(a)=lipoproteina(a); SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation; TC=colesterol total; TG=trigliceride.

Există o variabilitate individuală considerabilă în ceea ce privește răspunsul LDL-C la dietă și tratamente medicamentoase,<sup>31</sup> fiind prin tradiție corespunzătoare unei abordări individualizate. Reducerea riscului total CV ar trebui individualizat prin stabilirea unor ținte specifice. Utilizarea de ținte poate de asemenea sprijini relația de comunicare dintre medic și pacient și astfel să faciliteze aderența la tratament, deși această opinie nu a fost pe deplin testată. Datorită acestor motive, Grupul de Lucru European reține o abordare bazată pe ținte a managementului lipidic și preferă obiective ale tratamentului în concordanță cu riscul CV total. Există de asemenea dovezi care sugerează că reducerea LDL-C dincolo de țintele stabilite în ghidurile EAS/ESC precedente se asociază cu reducerea evenimentelor CV aterosclerotice.<sup>34,116,117</sup> Astfel, pare fezabilă reducerea LDL-C la minim, cel puțin la pacienții cu risc CV foarte înalt, iar din acest motiv se recomandă o scădere a LDL-C cu minim 50%, împreună cu atingerea țintei adaptate.

Obiectivele lipidice sunt parte a strategiei intense de reducere a riscului CV și sunt sumarizate în Tabelul 7. Raționamentele privind obiectivele non-lipidice sunt oferite în ghidul ESC Joint Prevention 2016.<sup>10</sup>

Abordarea în managementul lipidic vizează în principal reducerea riscului aterosclerotic prin reducerea semnificativă a LDL-C la niveluri care au fost obținute în trialurile clinice cu inhibitori PCSK-9. Prin urmare, pentru pacienții cu risc CV foarte înalt, fie în scopul prevenției secundare sau primare (mai rar), se recomandă reducerea LDL-C cu ≥50% din valoarea de bază și o țintă a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Pentru pacienții cu BCV aterosclerotică care experimentează un al doilea eveniment vascular în primii 2

ani (nu neapărat de același tip ca primul) sub terapie maximală cu statină, reducerea LDL-C <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) ar putea fi luată în considerare.<sup>119,120</sup> Pentru persoanele cu risc CV înalt, se recomandă reducerea valorii LDL-C de bază cu ≥50% și o valoare țintă <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). În cazul pacienților cu risc CV moderat, o țintă a LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) ar trebui luată în considerare, în timp ce la subiecții cu risc CV mic o valoare a LDL-C <3,0 mmol/L (<116 mg/dL) ar putea fi luată în considerare (vezi Recomandări privind țintele terapeutice ale LDL-C) mai jos și Tabelul Suplimentar 2).

Obiectivele secundare au fost de asemenea definite prin deducție pentru non-HDL-C și pentru ApoB; valoarea lor este moderată deoarece nu au fost studiate intensiv în RTCs. Ținta specifică pentru non-HDL-C ar trebui să fie cu 0,8 mmol/L (30 mg/dL) mai mare decât cea pentru valoarea LDL-C corespunzătoare. Ajustarea terapiei de scădere a lipidelor în concordanță cu aceste obiective secundare poate fi luată în considerare la pacienții cu risc CV foarte înalt după ce obiectivele pentru LDL-C au fost atinse, deși avantajele clinice ale acestei abordări nu au fost încă confirmate. Atunci când obiectivele secundare sunt folosite, recomandările sunt următoarele: (i) non-HDL-C <2,2 mmol/L (<85 mg/dL), <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) și <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) la populația cu risc CV foarte înalt, înalt și respectiv moderat;<sup>121-123</sup> (ii) ApoB <65 mg/dL, <80 mg/dL și <100 mg/dL la populația cu risc CV total foarte înalt, înalt și respectiv moderat.<sup>121,123,124</sup>

Până în acest moment, niciun obiectiv specific pentru HDL-C sau TG nu a fost determinat în trialurile clinice, deși creșteri ale HDL-C prezic regresia ate-

rosclerozei, iar un nivel scăzut al HDL-C se asociază cu o creștere a evenimentelor și mortalității coronariene, chiar la valori scăzute ale LDL-C. Clinicienii ar trebui să se folosească de raționamentul clinic atunci când iau în considerare intensificarea tratamentului la pacienții cu risc CV total mare sau foarte mare.

## 7. MODIFICĂRI ALE STILULUI DE VIAȚĂ PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA PROFILULUI LIPIDELOR PLASMATICE

Rolul nutriției în prevenția BCV aterosclerotice a fost intens studiat.<sup>125-129</sup> Factorii dietetici influențează dezvoltarea BCV fie direct fie prin efectele acestora asupra factorilor de risc tradiționali precum lipidele plasmatic, tensiunea arterială sau nivelul glicemiei.

Dovezile convingătoare ale asocierii cauzale dintre dietă și riscul de BCV au fost raportate indirect din studii randomizate care au arătat că aportul crescut de grăsimi saturate cauzează creșterea concentrației LDL-C, și din studii de cohortă, genetice, epidemiologice și trialuri randomizate care au demonstrat că nivelul plasmatic crescut al LDL-C cauzează BCV aterosclerotică.

Lipsa concordanței dintre studii este datorată atât dificultăților metodologice (în mod particular eşantionelor subdimensionate sau duratei scurte a trialurilor) cât și dificultăților în evaluarea impactului unui singur factor din dietă, independent de orice alte modificări aduse în dietă.<sup>130</sup> De fapt, dieta conține o mixtură de nutrienți diferiți și alte componente, astfel încât este inadecvată atribuirea efectelor dietei asupra sănătății către un singur component al acesteia. Mai mult, dacă aportul de energie ar trebui menținut con-

stant, consumul mai scăzut al unuia dintre macronutrienți implică consumul mai ridicat al altora. Calitatea produsului înlocuit (de exemplu, acizi grași nesaturați vs. cereale înalt rafinate) poate influența efectul observat, modificând semnificativ impactul nutrientului respectiv asupra sănătății. Aceste limitări impun precauție în interpretarea rezultatelor meta-analizelor sau TCR prin efectul modificării unui singur factor din dietă asupra BCV.<sup>130</sup>

Pentru a depăși, cel puțin parțial, aceste probleme, studiile recente nutriționale s-au focusat pe de o parte pe relația dintre BCV respectiv alimentație și pattern-urile dietetice, mai degrabă decât pe un singur nutrient. Dovezile convingătoare derivate din studiile epidemiologice indică faptul că aportul crescut de fructe, legume fără amidon, nuci, legume, pește, uleiuri vegetale, iaurt și cereale integrale, alături de un consum mai redus de carne roșie procesată, alimente bogate în carbohidrați rafinați și sare, se asociază cu o incidență mai scăzută a evenimentelor CV.<sup>131</sup> În plus, înlocuirea grăsimilor de origine animală, incluzând grăsimile lactate, cu grăsimi vegetale și acizi grași nesaturați (PUFA) poate scădea riscul apariției BCV.<sup>132</sup>

Pattern-urile nutriționale 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, contribuie la prevenția BCV.<sup>133</sup> Diferența cea mai relevantă dintre ele este dată de accentul pus pe uleiul de măsline extravirgin din dieta Mediteraneană, dietă care este asociată cu o incidență scăzută a BCV și a altor boli non-transmisibile,<sup>134,135</sup> lucru evidențiat în studii-

### Recomandări privind țintele terapeutice ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
În prevenția secundară la pacienții cu risc foarte înalt <sup>c</sup> se recomandă reducerea LDL-C cu ≥50% din valoarea de bază <sup>d</sup> și ținta LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). <sup>33-35,119,120</sup>	I	A
În prevenția primară la indivizii cu risc foarte înalt, dar fără FHc, se recomandă reducerea LDL-C cu ≥50% din valoarea de bază <sup>d</sup> și ținta LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). <sup>34-36</sup>	I	C
În prevenția primară la indivizii cu FH și risc foarte înalt, ar trebui considerată reducerea LDL-C cu ≥50% din valoarea de bază și ținta LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	IIa	C
La pacienții cu BCV aterosclerotică care experimentează un al doilea eveniment vascular în primii 2 ani (nu neapărat de același tip ca primul) aflându-se sub terapie maximală cu statine, ar putea fi considerată reducerea LDL-C <1,00 mmol/L (<40 mg/dL). <sup>119,120</sup>	IIb	B
Pentru pacienții cu risc înalt <sup>c</sup> , se recomandă reducerea LDL-C cu ≥50% din valoarea de bază <sup>d</sup> și ținta LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). <sup>34,35</sup>	I	A
Pentru pacienții cu risc moderat <sup>c</sup> , o țintă a LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) ar trebui luată în considerare. <sup>34</sup>	IIa	A
Pentru pacienții cu risc scăzut <sup>c</sup> , o țintă a LDL-C <3,00 mmol/L (<116 mg/dL) ar putea fi luată în considerare. <sup>36</sup>	IIb	A

BCV=boală cardiovasculară; FH=hipercolesterolemie familială; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

<sup>c</sup> Pentru definiții vezi Tabel 4.

<sup>d</sup> Termenul „de bază” se referă la nivelul LDL-C la o persoană care nu ia medicație de scădere a LDL-C. La persoanele care iau medicație de scădere a LDL-C, nivelurile de bază ale LDL-C ar trebui estimate, pe baza eficacității de scădere a LDL-C a medicației sau combinației de medicamente respective.

**Tabelul 7. Țintele terapeutice pentru prevenția bolilor cardiovasculare**

<b>Fumat</b>	Nicio expunere la tutun, sub nicio formă a acestuia.
<b>Dietă</b>	Dietă sănătoasă săracă în grăsimi saturate, bogată în cereale integrale, legume, fructe și pește.
<b>Activitate fizică</b>	3,5-7 ore/ săptămână de activitate fizică moderată sau între 30-60 minute în majoritatea zilelor.
<b>Greutatea corporală</b>	BMI 20-25 kg/m <sup>2</sup> , circumferința taliei <94 cm (bărbați) și <80 cm (femei).
<b>Tensiunea arterială</b>	<140/90 mmHg. <sup>a</sup>
<b>LDL-C</b>	<b>Risc foarte înalt în prevenția primară sau secundară:</b> Regim terapeutic care atinge o reducere de ≥50% din valoarea de bază <sup>b</sup> a LDL-C și LDL-C țintă <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Fără tratament cu statină în prezent: cel mai probabil va fi necesară terapia intensă de reducere a LDL-C. Tratament hipolipemiant curent: este necesară intensificarea tratamentului hipolipemiant. <b>Risc înalt:</b> Regim terapeutic care atinge o reducere de ≥50% din valoarea de bază <sup>b</sup> a LDL-C și LDL-C țintă <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). <b>Risc moderat:</b> Ținta LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). <b>Risc scăzut:</b> Ținta LDL-C <3,00 mmol/L (<116 mg/dL).
<b>Non-HDL-C</b>	Țintele secundare ale non-HDL-C sunt <2,2; 2,6 și 3,4 mmol/L (<85, 100 și 130 mg/dL) pentru indivizii cu risc foarte înalt, înalt, respectiv moderat.
<b>ApoB</b>	Țintele secundare ale ApoB sunt <65, 80 și 100 mg/dL pentru indivizii cu risc foarte înalt, înalt respectiv moderat.
<b>Trigliceride</b>	Niciun obiectiv, dar valori <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) indică risc mai scăzut, iar nivelurile mai înalte indică orientarea către alți factori de risc.
<b>Diabet</b>	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

Apo=apolipoproteină; BMI=index de masă corporală; HbA1c=hemoglobina glicozilată; HDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.

<sup>a</sup> Ținte mai scăzute de tratament sunt recomandate pentru majoritatea pacienților hipertensivi tratați, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat.<sup>118</sup>

<sup>b</sup> Termenul „de bază” se referă la nivelul LDL-C la o persoană care nu ia medicație de scădere a LDL-C sau la nivelul de bază extrapolat la cei care se afla în tratament.

le epidemiologice, iar eficiența acesteia în reducerea evenimentelor CV în prevenția primară și secundară a fost demonstrată în TCR.<sup>136</sup> În particular, trialul PREDIMED (*Prevencion con Dieta Mediterranea*) indică faptul că participanții care au beneficiat de dieta Mediteraneană, suplimentată cu ulei de măsline extravirgin și nuci, au avut o incidență semnificativ mai mică (aproximativ 30%) a evenimentelor majore CV comparativ cu cei care urmau o dietă cu conținut scăzut de grăsimi.<sup>137</sup>

Totuși, în ciuda rezultatelor studiului PREDIMED și a altor studii intervenționale cu obiective îndreptate spre endpoint-uri de BCV, TCR nu pot reprezenta temeiul unic pe care ar trebui să se bazeze recomandările dietetice. Ele trebuie să se bazeze pe asocierea dintre ample studii de cohortă observaționale și TCR de scurtă durată având ca rezultat factori de risc intermediari (precum lipidele plasmatice).

Tabelul 8 rezumă dovezile disponibile până în prezent cu privire la influența stilului de viață și a alimentelor funcționale asupra lipoproteinelor, indicând magnitudinea efectelor acestora și nivelurile de evidență ale impactului modificărilor nutriționale asupra unei clase specifice de lipoproteine; din aceste motive, nivelurile de evidență nu se bazează pe RCTs cu obiective de BCV aterosclerotică. În plus, în Ghidurile privind managementul dislipidemiilor, informațiile asupra potențialului de a îmbunătăți profilul lipoprotei-

nelor plasmatice prin dietă sunt relevante din punct de vedere clinic, chiar în absența unei evidențe certe asupra beneficiilor CV.

### 7.1 Influența stilului de viață asupra nivelurilor de colesterol total și LDL-C

Acizii grași saturați (AGS) reprezintă 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 pe creșterea LDL-C pentru fiecare 1% energie adițională provenită din grăsimile saturate).<sup>164</sup> Cantitativ, acizii grași trans din dietă au un efect de creștere a LDL-C similar AGS. Totuși, dacă AGS cresc nivelul HDL-C, grăsimile trans scad nivelul acestora.<sup>137</sup> Acizii grași nesaturați trans pot fi găsiți în cantități limitate (de obicei <5% din grăsimile totale) în produsele lactate și în carnea provenită de la animalele rumegetoare. Acizii grași parțial hidrogenați de proveniență industrială reprezintă sursa majoră de grăsimi trans din dietă. Consumul mediu de acizi trans variază între 0,2-6,5% din totalul aportului energetic în diferite populații.<sup>165</sup> Grăsimile nesaturate bogate în ulei de floarea soarelui, sofrănel, rapiță, in, porumb, măsline sau soia au demonstrat reducerea nivelului plasmatic al LDL-C (-0,42 la -0,20 mmol/L) atunci când au fost utilizate ca substituenți ai mâncărurilor bogate în AGS precum untul sau untura.<sup>166</sup> Efectele consumului de carbohidrați asupra LDL-C sunt descrise în secțiunea 7.4.3.

**Tabelul 8. Impactul anumitor modificări ale stilului de viață pe nivelurile lipidelor**

	Magnitudinea efectului	Nivel	Referințe
<b>Modificările stilului de viață care reduc nivelul TC și LDL-C</b>			
Evitarea grăsimilor trans din dietă	++	<b>A</b>	129,138
Reducerea grăsimilor saturate din dietă	++	<b>A</b>	129,139
Creșterea fibrelor din dietă	++	<b>A</b>	140,141
Consumul de alimente funcționale îmbogățite cu fitosteroli	++	<b>A</b>	142,143
Consumul de suplimente cu drojdie din orez roșu	++	<b>A</b>	144-146
Reducerea greutății corporale excesive	++	<b>A</b>	147,148
Reducerea colesterolului din dietă	+	<b>B</b>	149,150
Intensificarea activității fizice obișnuite	+	<b>B</b>	151
<b>Modificările stilului de viață care reduc nivelul de lipoproteine bogate în TG</b>			
Reducerea greutății corporale excesive	+	<b>A</b>	147,148
Reducerea consumului de alcool	+++	<b>A</b>	152,153
Creșterea activității fizice obișnuite	++	<b>A</b>	151,154
Reducerea cantității totale de carbohidrați din dietă	++	<b>A</b>	147,155
Utilizarea suplimentelor cu grăsimi polinesaturate n-3	++	<b>A</b>	156,157
Reducerea aportului de mono- și dizaharide	++	<b>B</b>	158,159
Înlocuirea grăsimilor saturate cu grăsimi mono- și polinesaturate	+	<b>B</b>	129,137
<b>Modificările stilului de viață care cresc nivelul HDL-C</b>			
Evitarea grăsimilor trans din dietă	++	<b>A</b>	129,160
Intensificarea activității fizice	+++	<b>A</b>	151,161
Reducerea greutății corporale excesive	++	<b>A</b>	147,148
Reducerea carbohidraților din dietă și înlocuirea acestora cu grăsimi nesaturate	++	<b>A</b>	147,162
Consum moderat de alcool	++	<b>B</b>	153
Renunțarea la fumat	+	<b>B</b>	163

Magnitudinea efectului (+++ =>10%, ++ =5-10%, + =<5%) și nivelul de evidență se referă la impactul fiecărei modificări dietetice asupra nivelurilor plasmatice ale claselor de lipoproteine specifice.

HDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mica; TC=colesterol total; TG=trigliceride.

Reducerea greutății corporale influențează de asemenea TC și LDL-C, însă magnitudinea efectului este slabă: la indivizii obezi, se observă o scădere a concentrației LDL-C de 0,2 mmol/L (8 mg/dL) pentru fiecare 10 kilograme slăbite.<sup>147,167</sup> Reducerea nivelului LDL-C indusă de exercițiul fizic este și mai mică.<sup>151,168</sup> Beneficiile scăderii ponderale și a exercițiului fizic asupra riscului CV au impact asupra altor factori de risc, în special hipertensiunea și diabetul.

Tabelul 9 sumarizează posibilele alegeri nutriționale cu scopul reducerii TC și a LDL-C. Având în vedere diversitatea culturală a populației europene, acestea ar trebui transpuse în comportamente practice, ținând cont de obiceiurile locale și de factorii socio-economici.

## 7.2 Influența stilului de viață asupra nivelurilor de trigliceride

Scăderea în greutate îmbunătățește sensibilitatea la insulină și scade nivelul TG. Exercițiile fizice regulate reduc nivelul plasmatic al TG suplimentar față de scăderea ponderală.<sup>151,168,169</sup> Consumul de alcool are un impact major asupra TG, în mod special la indivizii cu hipertrigliceridemie.<sup>153,170</sup> Efectele dăunătoare ale

unei diete bogate în carbohidrați asupra TG apar în principal când sunt consumate alimente bogate în carbohidrați rafinați, în timp ce dietele bazate pe consumul crescut de fibre și de alimente cu indice glicemic scăzut sunt preferabile. Aceste principii se aplică în special la pacienții cu diabet zaharat și sindrom metabolic.<sup>171,172</sup>

Consumul uzual de cantități mari (>10% din aportul energetic) al fructozei contribuie la creșterea TG, în special la persoanele cu hipertrigliceridemie sau obezitate abdominală. Aceste efecte sunt dependente de doză; la un consum uzual de fructoză între 15-20% din aportul energetic total, nivelul plasmatic al TG crește cu 30-40%. Zaharoza, o dizaharidă ce conține glucoză și fructoză, reprezintă o sursă importantă de fructoză în dietă.<sup>159,173,174</sup>

## 7.3 Influența stilului de viață asupra nivelurilor de HDL-C

Reducerea greutății corporale crește nivelul plasmatic al HDL-C; o creștere cu 0,01 mmol/L (0,4 mg/dL) se adaugă la fiecare kilogram pierdut, atunci când pierderea în greutate este controlată. Activitatea fizică aerobă, precum mersul rapid 25-30 km pe săptămână (sau

orice altă activitate echivalentă) poate crește nivelul HDL-C cu 0,08-0,15 mmol/L (3,1-6 mg/dL).<sup>169</sup> Încetarea fumatului poate contribui de asemenea la creșterea HDL-C atâta timp cât greutatea este controlată.<sup>163</sup>

#### 7.4 Recomandări legate de stilul de viață pentru îmbunătățirea profilului lipidic plasmatic

Scăderea LDL-C reprezintă ținta principală pentru reducerea riscului CV astfel încât necesită o atenție deosebită în evaluarea măsurilor legate de stilul de viață. Dieta recomandată populației generale, în special indivizilor cu risc CV crescut, ar putea de asemenea îmbunătăți nivelul plasmatic al TG și HDL-C (Tabel 9). Această secțiune este orientată pe factorii dietetici și cei legați de stilul de viață care ar putea fi implementați în scopul îmbunătățirii profilului lipoproteinelor per total.

##### 7.4.1 Greutatea corporală și activitatea fizică

Deoarece suprapondabilitatea, obezitatea și, în special, obezitatea de tip abdominal contribuie la dislipidemie, aportul caloric ar trebui redus, iar consumul energetic crescut la pacienții cu exces ponderal.

În cazul excesului ponderal, reducerea greutății corporale, chiar și modestă (5-10% din greutatea de bază), îmbunătățește profilul lipidic anormal și influențează în mod favorabil alți factori de risc prezenți de asemenea la pacienții dislipidemici.<sup>148</sup> Dacă efectele

benefice ale scăderii ponderale asupra markerilor metabolici au fost confirmate, beneficiile asupra mortalității CV sunt mai puțin clare.<sup>175</sup>

Reducerea greutății corporale poate fi obținută prin scăderea consumului de alimente bogate energetic, inducând un deficit caloric de 300-500 kcal/zi. Procesul intervențional ar trebui să combine dieta cu exercițiul fizic. Această abordare conduce de asemenea la îmbunătățirea performanței fizice și a calității vieții, la diminuarea pierderii musculare și osoase, mai ales la persoanele vârstnice.<sup>176</sup> Este indicată activitatea fizică de intensitate moderată ( $\geq 30$  min/zi) tuturor pacienților dislipidemici, chiar și celor normoponderali.<sup>168</sup>

##### 7.4.2 Grăsimile în dietă

Evitarea consumului de grăsimi trans reprezintă o măsură esențială în prevenția dietetică a BCV. Acizii grași de tip trans produși în majoritatea uleiurilor vegetale parțial hidrogenate reprezintă 80% din totalul aportului. Datorită eforturilor depuse în diferite părți ale lumii, aportul acizilor grași de tip trans a scăzut substanțial în ultimii 10-15 ani.

În privința grăsimilor saturate, consumul lor ar trebui să fie  $<10\%$  din totalul aportului caloric, iar în prezența hipercolesterolemiei ar trebui redus la  $<7\%$ . Pentru majoritatea indivizilor, o gamă variată de grăsimi consumată este acceptabilă și depinde de preferințele și caracteristicile individuale. Totuși, un

**Tabelul 9. Recomandări de dietă pentru scăderea colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică și îmbunătățirea profilului lipoproteic în general**

	De preferat	A se utiliza cu moderație	A se folosi ocazional în cantități limitate
Cereale	Cereale integrale	Pâine integrală, orez și paste, biscuiți, fulgi de porumb	Patiserie, briose, plăcinte, croissant-uri
Legume Leguminoase	Legume crude și gătit	Cartofi	Legume preparate în unt sau smântână
Leguminoase	Linte, fasole, fasole fava, mazăre, năut, soia		
Fructe	Fructe proaspete sau congelate	Fructe uscate, jeleu, gem, conserve de fructe, șerbaturi, înghețată, suc de fructe	
Dulciuri și îndulcitori	Îndulcitori non-calorici	Zaharoză, miere, ciocolată, bomboane	Torturi, înghețată, fructoză, băuturi răcoritoare
Carne și pește	Pește slab sau gras, carne de pasăre fără piele	Bucăți de carne de vită slabă, miel, porc sau vită, fructe de mare, scoici	Cârnați, salam, slănină, coaste, crenvurști, 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 nontropicale, margarine slabe, dressing-uri de salată, maioneză, ketchup	Grăsimi trans și margarine solide (mai bine de evitat), ulei de palmier și cocos, unt, untură, slănină
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

aport de grăsimi >35-40% din calorii se asociază cu un consum ridicat de grăsimi saturate cât și de calorii. În schimb, un aport redus al grăsimilor și uleiurilor va crește riscul aportului inadecvat de vitamină E și de acizi grași esențiali, putând contribui astfel la scăderea HDL-C.<sup>164</sup>

Aportul de grăsimi ar trebui să fie predominant din surse de acizi grași mononesaturați, incluzând PUFA n-6 și n-3. Nu există destule informații referitoare la recomandările raportului acizilor grași n-3:n-6.<sup>177,178</sup> Aportul de colesterol din dietă ar trebui redus (<300 mg/zi), mai ales la persoanele cu colesterol plasmatic crescut.

#### **7.4.3 Carbohidrații și fibrele din dietă**

Carbohidrații din dietă au un efect neutru asupra LDL-C, deși un aport excesiv este urmat de efecte negative asupra nivelului plasmatic al TG și HDL-C.<sup>164</sup> Fibrele din dietă (în special cele solubile) reprezentate de legume, fructe, vegetale și cereale integrale (de exemplu, ovăz și orz), au un efect hipocolesterolémiant și reprezintă substitute dietetice bune pentru grăsimile saturate, maximizând efectele dietetice asupra LDL-C și minimizând efectele nedorite ale unei diete bogate în carbohidrați asupra altor lipoproteine.<sup>140,179</sup>

Aportul de carbohidrați ar trebui să fie menținut între 45-55% din totalul energetic deoarece atât valorile mai mari sau mai scăzute de carbohidrați se asociază cu creșterea mortalității.<sup>180,181</sup> O dietă modificată din punct de vedere al grăsimilor care oferă 25-40 g/zi din totalul fibrelor și care include  $\geq 7-13$  g de fibre solubile este foarte bine tolerată, eficientă și recomandată pentru controlul lipidelor plasmatice. Pe de altă parte, nu există nici o justificare pentru recomandarea dietelor foarte slabe în carbohidrați.<sup>182</sup>

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 legume), indicațiile mai restrictive fiind recomandate celor care trebuie să scadă în greutate, cu nivel plasmatic crescut al TG, sindrom metabolic sau diabet zaharat. Băuturile răcoritoare ar trebui utilizate cu moderație de către populația generală, iar în cazul persoanelor cu nivel ridicat al TG sau adipozitate viscerală ar trebui limitate drastic.<sup>158,159,174</sup> Studiul epidemiologic de cohortă PURE (*The Prospective Urban Rural Epidemiology*) a înrolat 135335 de indivizi din 18 țări, fiind bazat pe chestionare privind alimentația. Grăsimile totale și fracțiunile lor nu au fost asociate cu BCV, IM sau cu mortalitatea din BCV, în timp ce grăsimile saturate au fost invers asociate cu AVC.<sup>181</sup> Totuși, o meta-analiză

a studiilor epidemiologice incluzând și studiul PURE arată o relație în formă de U între aportul de carbohidrați și mortalitate: dietele asociate cu o mortalitate crescută au avut un aport de carbohidrați >70% și <40% din totalul energetic, iar aportul de carbohidrați între 45-55% din totalul energetic s-a asociat cu riscuri minime.<sup>180</sup>

#### **7.4.4 Alcoolul**

Consumul moderat de alcool [ $\leq 10$  g/zi (1 unitate), pentru bărbați și femei] este acceptat pentru consumatorii de băuturi alcoolice dacă nivelul plasmatic al TG nu este ridicat.<sup>183,184</sup>

#### **7.4.5 Fumatul**

Încetarea fumatului are beneficii certe asupra riscului CV total și în special asupra HDL-C.<sup>163</sup>

### **7.5 Suplimentele alimentare și alimentele funcționale pentru tratamentul dislipidemiei**

Evaluarea nutrițională privind alimentația funcțională include nu numai căutarea dovezilor clinice privind efectele benefice relevante pentru îmbunătățirea sănătății sau a reducerii riscului de boală, dar și pentru a demonstra o toleranță bună. Per total, informațiile deținute până în acest moment asupra alimentației funcționale sunt incomplete, inconvenientul major fiind reprezentat de absența trialurilor intervenționale bazate pe dietă cu o durată suficient de mare pentru a fi relevante pentru istoria naturală a dislipidemiei și BCV.

#### **7.5.1 Fitosterolii**

Principalii fitosteroli sunt reprezentați de sitosterol, campesterol, stigmasterol. Aceștia se regăsesc în mod 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/zi în Europa de Nord la  $\gg 500$  mg/zi în țările mediteraneene. Fitosterolii concurează la absorbția intestinală cu colesterolul, modulând astfel nivelul TC.

Consumul zilnic a 2 g de fitosteroli poate scădea eficient nivelul TC și a LDL-C cu 7-10% (cu o oarecare heterogenitate individuală), având un efect slab sau neutru asupra nivelului de TG și HDL-C.<sup>143</sup> Totuși, niciun studiu nu a fost efectuat pentru efectul ulterior al acestora asupra BCV. Bazat pe scăderea LDL-C și pe absența efectelor adverse, alimentele funcționale cu steroli/stanoli din plante ( $\geq 2$  grame/zi la masa principală) pot fi luate în considerare: (i) la persoanele cu risc CV crescut sau intermediar, cu un nivel ridicat al colesterolului, care nu se pretează pentru farma-

coterapie; (ii) ca adjuvant al terapiei farmacologice la pacienții cu risc mare și foarte mare, care nu reușesc să atingă obiectivele referitoare la LDL-C cu statine sau prezintă intoleranță la statine; (iii) la adulți sau copii (cu vârsta >6 ani) cu hipercolesterolemie familială, conform ghidurilor actuale.<sup>142</sup>

### 7.5.2 Monacolina și drojdia din orez roșu

Drojdia din orez roșu reprezintă o sursă de pigment fermentat care a fost utilizată în China drept colorant alimentar și amplificator de gust timp de secole. Efectele hipocolesterolemice ale acesteia sunt asemănătoare cu mecanismul statinelor, prin inhibarea hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductaza, a monacolinelor, care reprezintă ingredientul bioactiv. Preparatele comerciale ale drojdiei din orez roșu au diferite concentrații de monacoline și reduc CT și LDL-C într-o măsură variabilă, dar consumatorul nu poate diferenția acest lucru.<sup>144,185</sup> Mai mult, siguranța pe termen lung a consumului regulat a acestor produse nu a fost pe deplin documentată, problemele legate de siguranță fiind date de prezența posibilităților contaminanți în unele preparate. Au fost raportate efecte adverse similare terapiei cu statine.

În singurul RCT disponibil la pacienții cu BCV aterosclerotică, un extract parțial purificat al drojdiei din orez roșu a redus evenimentele recurente cu 45%.<sup>146</sup> Un efect hipocolesterolemiant relevant clinic (reducere cu până la 20%) a fost observat cu preparate din drojdie de orez roșu la o doză de 5-10 mg (doză unică zilnică) de monacolina K.<sup>145</sup> Suplimentele nutriționale ce conțin drojdie purificată pot fi luate în considerare la persoanele cu nivel plasmatic crescut al colesterolului care nu se încadrează pentru terapia cu statine din prisma riscului CV global. Totuși, este obligatorie o mai bună documentare asupra suplimentelor din drojdie de orez roșu, fiind utile informații asupra compoziției precise a acestor produse, cantitatea fiecărui component precum și gradul lor de purificare.<sup>185</sup>

### 7.5.3 Fibrele din dietă

Dovezile consistente existente demonstrează un efect de scădere a TC și LDL-C în ceea ce privește  $\beta$ -glucanul, o fibră vâscoasă care se găsește în ovăz și orz. Alimentele îmbogățite cu aceste fibre sunt bine tolerate, eficiente și recomandate pentru scăderea LDL-C.<sup>186</sup> Totuși, doza necesară pentru obținerea unui efect clinic benefic de reducere a LDL-C cu 3-5% variază între 3-10 g/zi, în funcție de specificul fibrei.<sup>187</sup>

### 7.5.4 Soia

Efectul hipocolesterolemiant dat de soia este atribuit componentelor sale precum isoflavona și fito-

estrogenilor, care scad progresiv odată cu creșterea gradului de procesare. Proteinele din soia au fost de asemenea recunoscute ca având capacitatea de a induce un efect modest asupra reducerii LDL-C când au înlocuit proteinele de origine animală. Totuși, acest aspect nu a fost confirmat atunci când modificările în celelalte componente ale dietei au fost luate în considerare.<sup>187,188</sup>

### 7.5.5 Policosanolul și berberina

Policosanolul este un amestec natural de alcooli alifatici cu lanț lung extras în principal din ceara de trestie de zahăr.<sup>189</sup> Studiile existente arată că policosanolul din trestia de zahăr, orez sau orice alt germene de cereale nu are niciun efect semnificativ asupra LDL-C, HDL-C, TG, ApoB, Lp(a), homocisteina, proteina C-reactivă înalt-sensibilă, fibrinogen sau orice alt factor de coagulare a sângelui.<sup>190</sup>

În privința berberinei, o meta-analiză recentă a evaluat efectele acesteia asupra lipidelor plasmatice la oameni.<sup>191</sup> Evaluarea comparativă a berberinei și a intervenției asupra stilului de viață sau a placebo-ului a indicat că în grupul cu berberină, nivelurile LDL-C și TG plasmatice au fost mult mai eficiente scăzute decât în grupul de control. Însă datorită lipsei de trialuri clinice randomizate de înaltă calitate, eficiența berberinei în tratarea dislipidemiilor încă necesită validare suplimentară. Mai mult, biodisponibilitatea diferitelor preparate cu berberină reprezintă un element controversat.<sup>187</sup>

### 7.5.6 Acizii grași n-3 nesaturați

Dovezile observaționale recomandă consumul de pește (de cel puțin două ori pe săptămână) și legume bogate în acizi grași n-3 (acidul alfa-linoleic este prezent în nuci, unele legume și în unele uleiuri din semințe) care poate fi asociat cu scăderea riscului CV și AVC, dar fără a avea efecte majore asupra metabolismului lipoproteinelor plasmatice.<sup>178,192</sup> Dozele farmacologice de acizi grași n-3 (2-3 g/zi) reduc nivelul TG cu până la 30%, precum și reacția lipemică postprandială, dar o doză mare poate crește nivelul LDL-C. Acidul alfa-linolenic este mai puțin eficient asupra nivelului TG.<sup>156,193</sup> Recent, a fost observat un risc mai scăzut de evenimente ischemice, incluzând decesul de cauză CV, la pacienții cu niveluri crescute ale TG în ciuda terapiei cu statine, utilizând 2 g de icosapent etil (de două ori pe zi).<sup>194</sup>

Alte informații referitoare la o dietă sănătoasă care să contribuie la prevenția BCV sunt prezentate în secțiunea Date suplimentare.

## 8. MEDICAMENTELE PENTRU TRATAMENTUL DISLIPIDEMIEI

### 8.1 Statine

#### 8.1.1 Mecanism de acțiune

Statinele reduc sinteza colesterolului în ficat, inhibând competitiv activitatea enzimei HMG-CoA reductaza, esențială în biosinteza de colesterol. Reducerea concentrației intracelulare a colesterolului induce o expresie crescută a receptorului LDL (LDLR) la suprafața hepatocitelor, rezultând un consum ridicat de LDL-C din sânge și reducerea plasmatică a concentrației LDL-C și a altor lipoproteine ce conțin ApoB, incluzând particulele bogate în TG.

#### 8.1.2 Efecte pe lipide

##### 8.1.2.1 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică

Gradul de reducere a LDL-C este dependent de doză și variază între diferite statine. Tratamentul de intensitate crescută este definit printr-o doză de statină care, în medie, reduce LDL-C cu  $\geq 50\%$ ; terapia de intensitate moderată reduce LDL-C cu 30-50%. De asemenea, există o variație interindividuală a reducerii LDL-C cu aceeași doză de medicament.<sup>31</sup> Răspunsul slab la tratamentul cu statine în studiile clinice se poate datora într-o oarecare măsură de o slabă complianță la tratament, dar poate fi explicat și printr-un substrat genetic.<sup>195,196</sup> Variațiile individuale în răspunsul la statină impun monitorizarea acestui răspuns la inițierea terapiei.

În cazul pacienților care nu pot tolera doza recomandată de statină din cauza efectelor adverse sau la cei la care nu se poate atinge ținta terapeutică, se recomandă adăugarea unei noi clase medicamentoase hipolipemiante la doza maximă tolerată de statină.<sup>197,198</sup>

##### 8.1.2.2 Trigliceridele.

Statinele reduc de obicei nivelul de TG cu 10-20% de la nivelul de bază.<sup>199</sup> Statinele mai puternice (atorvastatina, rosuvastatina și pitavastatina) au realizat o scădere considerabilă a nivelurilor TG, în special utilizând doze crescute la subiecții cu hipertrigliceridemie, la care riscul absolut, și prin urmare riscul de reducere absolută, este mai mare.

Mecanismul de reducere a nivelurilor de TG nu a fost pe deplin elucidat, însă pare a fi independent de calea mediată prin LDLR. Ar putea implica creșterea captării de VLDL de către hepatocite sau reducerea sintezei de VLDL; aceste efecte par a fi dependente de concentrația VLDL pre-tratament.<sup>200</sup>

##### 8.1.2.3 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare

Într-o meta-analiză<sup>201</sup>, creșterile HDL-C au variat în funcție de doza diferitelor statine administrate; aceste creșteri au variat în general între 1-10%. Totuși, ca rezultat a reducerii marcate a ApoB aterogene de către statine, este dificil de cuantificat efectul relativ pe care îl au statinele asupra nivelului HDL-C și măsura în care acest efect contribuie la scăderea globală a riscului CV observat consecvent în studiile intervenționale cu statine.

##### 8.1.2.4 Lipoproteina(a)

Statinele afectează modest nivelurile Lp(a). Studii anterioare au raportat lipsa unui efect sau chiar o creștere a nivelurilor de Lp(a) după tratamentul cu statine.<sup>202,203</sup> Acest mecanism nu este pe deplin elucidat și necesită studii suplimentare.

#### 8.1.3 Alte efecte ale statinelor

Deși reducerea LDL-C reprezintă efectul major al statinelor, alte efecte potențiale au fost sugerate (efecte pleiotrope ale statinelor).<sup>204,205</sup> Printre efectele potențial relevante ale statinelor pentru prevenirea BCV sunt cele anti-inflamatorii și anti-oxidante. Efectele au fost dovedite atât in vitro cât și în sistemele experimentale, dar relevanța lor clinică rămâne nedovedită.<sup>18,206</sup>

##### 8.1.3.1 Efect asupra morbidității și mortalității cardiovasculare

Un număr mare de meta-analize au fost efectuate pentru a analiza efectele statinelor în populații mari și în subgrupuri.<sup>34-36,38,51,207-214</sup> În meta-analiza Cholesterol Treatment Trialists (CTT), incluzând peste 170.000 de participanți și peste 26 de RCT cu statine vs. grup de control sau tratament cu statină mai intensiv vs. moderat,<sup>34</sup> pentru fiecare reducere cu 1 mmol/L a LDL-C, statina a redus riscul de evenimente vasculare majore (IM, deces de cauză coronariană, AVC sau revascularizare coronariană) cu 22%, riscul de evenimente coronariene majore cu 23%, mortalitatea de cauză coronariană cu 20%, riscul de AVC cu 17%, iar mortalitatea totală la 5 ani cu 10%. Efectele proporționale (cu reducerea per mmol/L a LDL-C) asupra evenimentelor vasculare majore au fost similare în toate subgrupurile examinate, astfel că reducerea riscului absolut a fost proporțională cu riscul absolut de bază. Beneficiile relative au fost semnificative în primul an, comparativ cu anii următori. De asemenea, nu a existat nici o creștere a riscului pentru nici o mortalitate de cauză non-CV (incluzând cancerul)



la persoanele care au primit statine. Beneficiul absolut provenit din tratamentul cu statine a fost mai puțin evident la persoanele cu prevenție primară, care sunt de obicei la un risc mai mic.<sup>36,38,214,215</sup> În meta-analiza CCT despre tratamentul la pacienții cu risc scăzut de boli vasculare, reducerea riscului relativ de evenimente vasculare majore<sup>36</sup> a fost cel puțin la fel de mare și la populația cu risc scăzut în prevenția primară pentru fiecare scădere per mmol/L a LDL-C. La pacienții fără istoric de boală vasculară, terapia cu statină a redus riscul de mortalitate de orice tip cu 9% pentru fiecare mmol de LDL-C redus. Rezultate similare au fost raportate și în review-ul Cochrane din 2013.<sup>213</sup> Rezultatele din studiul WOSCOPS (*The West of Scotland Coronary Prevention Study*) au fost recent reanalizate și a demonstrat beneficii ale statinei și la pacienții cu DZ și cu un scor de risc de BCV aterosclerotică <7,5% la 10 ani.<sup>217</sup> Suplimentar, riscul de mortalitate la 20 de ani de orice cauză s-a redus cu 18%.<sup>216</sup> Statinele sunt eficiente și în prevenția BCV aterosclerotică în rândul vârstnicilor, inclusiv la cei >75 de ani.<sup>217</sup> Statinele nu sunt eficiente la anumite categorii de pacienți, precum la cei cu insuficiență cardiacă (IC) sau la cei care efectuează hemodializă.<sup>214,218-222</sup>

Dovezile actuale din meta-analize sugerează că beneficiul clinic al statinelor reprezintă un efect de clasă, realizat prin scăderea absolută a LDL-C. Astfel, tipul de statină folosit trebuie să reflecte țintele terapeutice pentru fiecare pacient.

Următoarea schemă poate fi propusă.

- Evaluarea riscului CV total al individului.
- Identificarea țintelor terapeutice în funcție de nivelul de risc.
- Implicarea pacientului în deciziile referitoare la managementul riscului CV.
- Alegerea unei statine și, în caz că nu se atinge ținta terapeutică, combinarea cu o altă categorie de medicamente (ezetimib, inhibitori PCSK9).
- Răspunsul la tratamentul cu statine fiind variabil, reajustarea dozei poate fi necesară înainte de adăugarea altor clase hipolipemiente.

Totuși, acestea sunt criteriile generale pentru alegerea medicației. Factori precum condiția clinică a pacientului, medicația concomitentă, tolerabilitatea medicamentelor, tradiția medicamentelor locale și costul pot avea un rol major în determinarea alegerii finale și a dozei.

Mai mult, efectele statinelor asupra unui număr de alte condiții medicale au fost evaluate. În privința

cancerului, o meta-analiză din studii randomizate nu a demonstrat efecte secundare asupra cancerului, cel puțin pe o perioadă de 5 ani<sup>223</sup>. Alte condiții medicale, precum demența<sup>224</sup>, steatoza hepatică<sup>225</sup>, tromboembolismul venos<sup>226</sup>, fibrilația atrială<sup>227,228</sup> și sindromul ovarului polichistic<sup>229</sup> au fost studiate, nefiind demonstrat niciun efect clinic relevant al statinelor.

Efectul sugerat asupra Alzheimer-ului a fost recent revizuit într-o analiză Cochrane care a raportat date neconcludente cu privire la statine<sup>230</sup>. Mai mult, efectele secundare neurocognitive ale statinelor analizate în studiul EBBINGHAUS (*Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects*)<sup>231</sup> nu au fost confirmate, nefiind observată nici o creștere a riscului la pacienții care primeau statine randomizati pe anticorpi monoclonali antiPCSK9.

#### **8.1.4 Efecte adverse și interacțiuni ale statinelor**

Statinele sunt diferite în funcție de absorbție, biodisponibilitate, adeziunea la proteinele plasmaticе, excreție și solubilitate. Se recomandă a fi administrate seara. Lovastatina și simvastatina sunt pro-droguri, pe când celelalte statine sunt administrate în forma lor activă. Prezintă o biodisponibilitate relativ scăzută din cauza unui prim pasaj hepatic fiind supuse metabolizării hepatice puternice prin izoenzimele citocromului P450 (CYP), cu excepția pravastatinei, rosuvastatinei și pitavastatinei. Aceste enzime sunt exprimate în special în ficat și în peretele intestinului subțire. Deși statinele sunt în general bine tolerate, pot prezenta efecte secundare musculare, pe homeostazia glucidică și risc de AVC hemoragic. Cu toate acestea, există multe informații eronate răspândite în privința efectelor secundare.<sup>232,233</sup>

##### **8.1.4.1 Efecte adverse musculare**

Simptomele musculare sunt cele mai frecvent descrise efecte secundare ale tratamentului cu statine. Există anumiți factori de risc pentru miopatie, în special unele interacțiuni medicamentoase. Rabdomioli-za este cea mai severă formă de miopatie indusă de statine, caracterizată prin durere musculară severă, necroză musculară și mioglobulinurie care poate conduce la insuficiență renală sau deces. În rabdomioli-za, nivelul creatinin kinazei (CK) este crescut de cel puțin 10 ori, deseori chiar până la 40 de ori peste limita superioară.<sup>234</sup> Frecvența rabdomiolizei este de 1-3 cazuri la 100.000 pacienți-an.<sup>235</sup> Un efect secundar muscular raportat mai frecvent de către pacienți este durerea musculară („simptome musculare asociate

statinelor”) iar în studiile observaționale, non-randomizate, statinele se asociază cu dureri musculare, mialgii fără creșterea CK sau chiar pierderi funcționale majore. Frecvența acestui efect variază între 10-15% în studiile observaționale.<sup>236-238</sup> Cu toate acestea, din cauza că participanții sunt conștienți de medicația primită, aceste studii nu pot fi credibile pentru evaluarea efectelor adverse ale statinelor<sup>233</sup>. Pe de altă parte, luând în comparație trialurile randomizate cu statine vs. placebo, frecvența simptomatologiei musculare la pacienții tratați cu statine nu a fost semnificativă sau a existat doar o mică creștere.<sup>239,240</sup> Studiul ASCOT-LLA (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm*) a analizat acest aspect comparând incidența a patru efecte adverse diferite, incluzând efectele musculare în timpul trialului orb, placebo-controlat și varianta deschisă<sup>238</sup>. Au concluzionat că efectul placebo (cauzat de așteptările negative) poate fi explicat prin frecvența mai mare a simptomatologiei musculare în studiile observaționale comparativ cu trialurile. Managementul simptomatologiei musculare recomandat este descris în *Supliment Figura 6*.<sup>198, 234,241</sup> Mai multe studii au arătat un efect considerabil de scădere a LDL-C prin administrarea alternativă zilnică sau de 2 ori pe săptămână a atorvastatinei sau rosuvastatinei.<sup>242</sup> Deși nu există niciun astfel de trial clinic, această strategie ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc înalt care nu tolerează dozele zilnice de statine.

#### 8.1.4.2 Efecte adverse hepatice

Activitatea ALT plasmatică este adesea folosită pentru evaluarea distrugerii hepatocelulare. Creșterea ușoară a ALT apare la 0,5-2,0% din pacienții sub tratament cu statine, de obicei cu statine puternice sau în doze mari. Definiția creșterii ALT relevante clinic este o creștere de 3 ori peste limita superioară a normalului, la 2 evaluări consecutive. Creșterea ușoară a ALT nu este asociată cu o hepatotoxicitate reală sau modificări ale funcției hepatice. Progresia către insuficiența hepatică este extrem de rar astfel că monitorizarea de rutină a ALT în timpul tratamentului cu statină nu se mai recomandă.<sup>243</sup> Pacienții cu o creștere ușoară a ALT datorată steatozei au fost monitorizați în timpul tratamentului cu statine și nu a fost evidențiată nicio agravare a funcției hepatice.<sup>244-246</sup>

#### 8.1.4.3 Risc crescut pentru diabet zaharat nou apărut

Pacienții sub tratament cu statine pot prezenta un risc crescut de disglucemie și dezvoltare a DZ de tip 2. Mai multe studii au demonstrat că acesta este un efect consistent, dependent de doza de statină admi-

nistrată.<sup>232</sup> A fost observată o creștere minoră a hemoglobinei glicate (HbA1c), însă ne semnificativă clinic. Numărul necesar declanșării unui caz de diabet a fost estimat la 255 pe parcursul a 4 ani de tratament cu statină.<sup>247</sup> Totuși, riscul este mai mare la pacienții tratați cu statine puternice, în doze mari<sup>248</sup>, la pacienții vârstnici și în prezența altor factori de risc ai DZ, precum excesul ponderal sau rezistența la insulină.<sup>249</sup> Per total, reducerea absolută a riscului de BCV la pacienții cu risc crescut depășește net efectele secundare posibile, precum creșterea ușoară a incidenței DZ.<sup>233</sup> Efectul este în legătură cu mecanismul de acțiune al statinelor, după cum studiile randomizate mendeliene au confirmat riscul crescut de DZ la indivizii cu polimorfism genic al HMG-CoA reductazei responsabilă de reducerea sintezei de colesterol.<sup>250</sup>

#### 8.1.4.4 Risc crescut pentru accident vascular cerebral hemoragic

În studiile observaționale, TC se asociază negativ cu AVC hemoragic, iar în meta-analiza CTT a existat un risc relativ cu 21% (95% IC, 5-41%; p=0,01) mai mare de dezvoltare a AVC hemoragic pentru fiecare mmol/L de LDL-C redus<sup>34,251,252</sup>. Totuși, alte meta-analize au raportat rezultate contradictorii, astfel că sunt necesare studii suplimentare pentru riscul hemoragic pe diferite tipuri de pacienți. Totuși, beneficiul datorat efectului protector al scăderii LDL-C pe declanșarea altor tipuri de AVC depășește riscul scăzut (și incert) de dezvoltare a AVC hemoragic.<sup>34,36</sup>

#### 8.1.4.5 Efecte adverse pe funcția renală

Nu există încă dovezi clare ale unui beneficiu semnificativ sau ale unor efecte secundare renale.<sup>253</sup> O frecvență mai crescută a proteinuriei a fost raportată pentru toate statinele, dar a fost analizată mai în detaliu pentru rosuvastatină. La o doză de 80 mg, o frecvență de 12% a fost raportată. Cu dozele aprobate <40 mg, frecvența este mult mai scăzută și similară celei întâlnite la celelalte statine. Proteinuria indusă de statine este de origine tubulară, de obicei tranzitorie și este presupus a fi cauzată de reducerea reabsorbției tubulare și nu de disfuncția glomerulară<sup>254,255</sup>. În trialurile clinice, frecvența proteinuriei este în general scăzută și, în majoritatea cazurilor, nu este mai mare decât cea din grupurile placebo.<sup>256</sup>

#### 8.1.4.6 Interacțiuni

Un număr mare de interacțiuni medicamentoase cu statinele au fost descrise care pot crește riscul apariției de efecte secundare. Inhibitorii și inductorii de căi enzimatice implicate în metabolismul statinelor sunt sumarizate în Tabel 10. Toate statinele disponibile la

**Tabelul 10. Medicamente cu potențial de interacțiune cu statinele, metabolizate prin citocromul P450 3A4 și care cresc riscul de miopatie și rabdomioliză**

Agenți anti-infecțioși	Antagoniști de calciu	Alți agenți
Itraconazol	Verapamil	Ciclosporină
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlopidină	Amiodaronă
Eritromicină		Ranolazină
Claritromicină		Suc de grapefruit
Telitromicină		Nefazodonă
Inhibitori de protează HIV		Gemfibrozil

Adaptat după Egan și Colman,<sup>257</sup> și Wiklund et al.<sup>258</sup>  
HIV=virusul imunodeficienței umane.

acest moment, exceptând pravastatina, rosuvastatina și pitavastatina, sunt supuse unui metabolism hepatic puternic, prin intermediul CYP. Aceste izoenzime sunt prezente în principal în ficat și intestin. Pravastatina nu suferă metabolizare prin sistemul CYP, dar este metabolizată prin sulfare și conjugare. Isoenzimele CYP3A4 sunt cele mai abundente, dar alte izoenzime precum CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6 sunt frecvent implicate în metabolismul statinelor. Astfel, alte substraturi farmacologice a acestor CYP-uri pot interfera cu metabolismul statinelor. Prin urmare, terapia cu statine poate interfera cu metabolismul altor medicamente care sunt metabolizate prin același sistem enzimatic.

Combi-națiunile de statine cu gemfibrozil pot crește riscul de miopatie, de aceea asocierea ar trebui evitată. Riscul de miopatie este foarte scăzut la combinarea statinelor cu alți fibrați, precum fenofibratul, bezafibratul sau ciprofibratul.<sup>259,260</sup>

## 8.2 Inhibitorii absorbției de colesterol

### 8.2.1 Mecanism de acțiune

Ezetimib inhibă aportul intestinal al colesterolului biliar și alimentar, fără a afecta absorbția nutrienților solubili din grăsimi. Prin inhibarea absorbției colesterolului la nivelul vilozităților intestinale [prin interacțiune cu proteina Niemann-Pick C-I-like 1 (NPC1L1)], ezetimib reduce cantitatea de colesterol către ficat. Că răspuns, ficatul reacționează prin creșterea reglării expresiei LDLR, care conduce la un clearance ridicat al LDL-C sangvin.

### 8.2.2 Efectele pe lipide

În studiile clinice, ezetimib în monoterapie de 10 mg/zi reduce cu 15-22% LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie având o variabilitate interindividuală crescută.<sup>261</sup> O meta-analiză a TCR care a inclus peste 2700 oameni a demonstrat o reducere de 18,5% a nivelului LDL-C comparativ cu placebo.<sup>262</sup> Suplimentar,

a existat o creștere de 3% a nivelului HDL-C, o reducere de 8% a concentrației de TG și o reducere de 13% a TC comparativ cu placebo.

Ezetimib adăugat terapiei cu statină a redus suplimentar nivelul LDL-C cu 21-27% comparativ cu placebo la pacienții cu hipercolesterolemie cu sau fără boală coronariană preexistentă. La pacienții care nu au primit în prealabil statine, coadministrarea de ezetimib și statină a determinat o reducere suplimentară de 15% a LDL-C comparativ cu pacienții care au primit aceeași statină, în aceeași doză. În alte studii, această combinație a redus semnificativ nivelul LDL-C în comparație cu dublarea dozei de statină (13-20%) sau după ce s-a trecut de la monoterapia cu statină terapia combinată cu ezetimib și statină (11-15%).<sup>263</sup>

Coadministrarea de ezetimib și sechestranti ai acizilor biliari (colesvelam, colestipol sau colestiramina) a determinat o reducere adițională a nivelului LDL-C cu 10-20% comparativ cu populația care a primit sechestranti ai acizilor biliari în monoterapie.<sup>264</sup> Coadministrarea de ezetimib cu inhibitori de PCSK9 a avut de asemenea efecte adiționale hipolipemice.<sup>265</sup>

### 8.2.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară

Eficiența ezetimib în asociere cu simvastatina a fost evaluată și la subiecții cu stenoză aortică în trialul SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*)<sup>266</sup> și la pacienții cu BRC în studiul SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*).<sup>222</sup> În ambele studii a fost demonstrată o reducere a evenimentelor CV comparând pacienții în tratament cu simvastatină-ezetimib vs. grupul placebo.<sup>266,267</sup>

În trialul IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), ezetimib a fost adăugat la simvastatină (40 mg) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) recent.<sup>33</sup> 18144 pacienți au fost randomizați pentru statină sau statină plus ezetimib, iar 5314 persoane au avut un nou eveniment CV pe

parcursul a 7 ani; în grupul simvastatină plus ezetimib au fost cu 170 mai puține evenimente (32,7% vs. 34,7%,  $p=0,016$ ). Valoarea medie a LDL-C în timpul studiului a fost 1,8 mmol/L (70 mg/dL) în grupul cu simvastatină și 1,4 mmol/L (55 mg/dL) la pacienții cu ezetimib plus simvastatină. De asemenea, AVC ischemic a fost redus cu 21% ( $p=0,008$ ). Nu există nici o dovadă de efecte negative secundare reducerii suplimentare a LDL-C prin adăugarea de ezetimib. La pacienții deja tratați cu statine, beneficiul CV absolut obținut prin adăugarea ezetimib a fost mic, dar totuși semnificativ și în linie cu așteptările CTT.<sup>268</sup> Astfel, studiul susține că scăderea LDL-C prin alte mijloace decât statine este benefică și sigură. Efectul benefic al ezetimib este de asemenea susținut de studiile genetice ale mutațiilor NPC1L1. Mutații naturale care inactivează proteina au fost asociate cu nivel plasmatic redus al LDL-C și risc scăzut de boală coronariană.<sup>55,269,270</sup>

Împreună cu alte studii,<sup>271</sup> IMPROVE-IT susține propunerea ca ezetimib să fie folosit ca terapie secundară în asociere cu statinele atunci când obiectivul terapeutic nu este atins la doza maximă tolerată de statine sau la pacienții cărora nu le poate fi prescrisă statina.<sup>272,273</sup>

#### 8.2.4 Efecte adverse și interacțiuni

Ezetimib este rapid absorbit și metabolizat pe larg în ezetimib glucuronid activ farmacologic. Doza recomandată este de 10 mg/zi și poate fi administrat fie dimineața fie seara, indiferent de aportul alimentar. Nu există efecte semnificative clinice legate de vârstă, sex sau rasă asupra farmacocineticii și nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu deteriorare hepatică moderată sau cu insuficiență renală moderat-severă. Insuficiența hepatică severă secundară terapiei cu ezetimib în monoterapie sau în asociere cu statinele este extrem de rară. Administrarea ezetimib concomitent cu statina nu tinde să crească suplimentar nivelul CK peste cel observat în tratamentul cu statine în monoterapie.<sup>261</sup>

### 8.3 Sechestranții acizilor biliari

#### 8.3.1 Mecanism de acțiune

Acizii biliari sunt sintetizați la nivelul ficatului din colesterol și sunt apoi eliberați în lumenul intestinal, însă marea majoritate acizilor biliari sunt returnați în ficat din ileonul terminal prin absorbție activă. Cei doi vechi sechestranți ai acizilor biliari, colesteramina și colestipolul, sunt rășini schimbătoare de ioni ai legării acizilor biliari. Colesevalm, un medicament sintetic, este de asemenea disponibil în câteva țări. Sechestranții acizilor biliari nu sunt absorbiți sistemic sau

alterați de enzimele digestive astfel că efectele clinice benefice sunt indirecte. Prin legarea de acizii biliari, medicamentele previn reabsorbția acizilor biliari și a colesterolului în sânge și astfel elimină o mare parte din acizii biliari din circulația enterohepatică. Astfel, cu un conținut scăzut biliar, ficatul sintetizează mai mult din rezervele hepatice de colesterol, rezultând creșterea cererii hepatice pentru colesterol și mărirea expresiei LDLR care conduce la reducerea nivelului circulant de LDL.

#### 8.3.2 Efectele pe lipide

La doza de vârf de 24 g de colestiramină, 20 g de colestipol sau 4,5 g de colesevelam, a fost observată o reducere de 18-25% a LDL-C. Nu a fost raportat niciun efect major asupra HDL-C, în timp ce TG pot crește la anumiți pacienții predispuși.<sup>274</sup> Colesevelam poate de asemenea să reducă nivelul glucozei la pacienții hiperglicemici.<sup>275</sup>

#### 8.3.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară

În trialurile clinice, sechestranții acizilor biliari au contribuit mult la demonstrarea eficienței scăderii LDL-C pentru reducerea riscului CV, cu un beneficiu proporțional cu gradul de scădere a LDL-C. Totuși, aceste studii au fost efectuate cu mult înainte ca opțiunile moderne de tratament să devină accesibile.<sup>276-278</sup>

#### 8.3.4 Efecte adverse și interacțiuni

Efectele adverse gastrointestinale (cel mai des flatulență, constipație, dispepsie și greață) sunt deseori prezente chiar și la doze mici, limitând utilizarea lor practică. Aceste efecte secundare pot fi atenuate prin începerea tratamentului cu doze mici și consumul mai crescut de fluide. Astfel, doza ar trebui crescută gradual. A fost raportată și absorbția redusă de vitamine solubile în grăsimi. Mai mult, aceste medicamente pot crește nivelul circulator al TG la anumiți pacienți.

Sechestranții acizilor biliari au interacțiuni majore cu multiple medicamente prescrise uzual, recomandându-se astfel administrarea cu 4 ore înainte sau cu o oră după alte medicamente. Colesevelam este mai bine tolerat, are mai puține interacțiuni cu alte medicamente și poate fi luat concomitent cu statinele și alte medicamente.<sup>279</sup>

### 8.4 Inhibitorii proprotein convertazei subtilizin/kexin tip 9

#### 8.4.1 Mecanism de acțiune

Recent, o nouă clasă de medicamente, inhibitori de PCSK9, a devenit accesibilă, care țintește o proteină (PCSK9) implicată în controlul LDLR.<sup>280</sup> Concentra-

ția sau funcția crescută a acestei proteine plasmatică reduce expresia LDLR prin promovarea, anterior legării, a catabolismului lizozomial a LDLR și creșterea concentrației plasmatică a LDL, pe când niveluri scăzute ale PCSK9 se corelează cu nivel plasmatic scăzut a LDL-C.<sup>281</sup> Strategiile terapeutice au fost dezvoltate folosind în special anticorpi monoclonali. Mecanismul de acțiune implică reducerea nivelului plasmatic de PCSK9 care nu mai este disponibil să lege LDLR. Deoarece această interacțiune declanșează degradarea intracelulară a LDLR, un nivel mai mic circulat de PCSK9 va determina o expresie mai mare a LDLR la suprafața celulară, realizându-se astfel reducerea LDL-C circulat.<sup>281</sup> Deocamdată, singurii inhibitori de PCSK9 aprobați sunt doi anticorpi umani, alirocumab și evolocumab. Terapia cu statine crește nivelul seric circulat al PCSK9<sup>282</sup>, de aceea cel mai eficient efect al acestor anticorpi monoclonali este în combinație cu statinele.

#### 8.4.2 Efectele pe lipide

##### 8.4.2.1 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică

În trialurile clinice, alirocumab și evolocumab, fie în monoterapie, fie în combinație cu statinele, și/sau alte hipolipemiante, reduc semnificativ nivelul LDL-C în medie cu 60%, în funcție de doză. Eficacitatea pare să fie independentă de terapiile hipolipemiante anterioare. În combinație cu statinele de intensitate mare sau cu doza maximă tolerată, alirocumab și evolocumab reduc LDL-C cu 46-73% mai mult decât placebo și cu 30% mai mult decât tratamentul cu ezetimib. Printre pacienții care nu pot tolera statinele, inhibitorii PCSK9 reduc LDL-C în combinație cu ezetimib.<sup>283</sup> Atât alirocumab cât și evolocumab reduc în mod eficient nivelul LDL-C la pacienții cu risc CV înalt, inclusiv la cei cu DZ.<sup>284</sup>

Având în vedere mecanismul de acțiune, aceste medicamente sunt eficiente în reducerea LDL-C la toți pacienții care prezintă expresie hepatică de LDLR. Astfel, această abordare farmacologică este eficientă la marea majoritate de pacienți, inclusiv cei cu HeFH, dar și la cei cu HoFH cu expresie reziduală de LDLR. Pacienții cu HoFH cu deficiență de receptori răspund modest la terapia cu inhibitori de PCSK9.<sup>285</sup>

##### 8.4.2.2 Trigliceride și colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare

Aceste medicamente eficiente pe scăderea LDL-C scad de asemenea nivelurile de TG și cresc nivelurile de HDL-C și ApoA-I în funcție de doză. În trialurile de fază II, evolocumab a scăzut nivelurile de TG cu 26% și a crescut nivelul HDL-C și ApoA-I cu 9%, re-

spectiv 4%. Rezultate similare au fost raportate și în cazul alirocumab.<sup>286,287</sup> Totuși, efectul pe TG ar trebui confirmat în populații cu un nivel de TG mai înalt pre-tratament.

##### 8.4.2.3 Lipoproteina(a)

În contrast cu statinele, inhibitorii PCSK9 reduc nivelul plasmatic de Lp(a). Rezultatele trialurilor de fază II au demonstrat că tratamentul scade Lp(a) cu 30-40%.<sup>288,289</sup> Mecanismul rămâne însă neclar, în ciuda cercetărilor de până la acest moment. Cu toate acestea, mecanismul pare a fi diferit de cel al statinelor, care de asemenea induce expresia LDLR, dar nu reduce nivelul circulat a Lp(a). Contribuția relativă a acestui efect pe scăderea riscului rămâne să fie mai bine evaluată în studii specifice.

#### 8.4.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară

Date preliminare din trialurile de fază III sugerează o reducere a evenimentelor CV în linie cu reducerea LDL-C.<sup>286,290,291</sup>

Recent, două studii majore au fost definitivite: FOURIER (*the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) și ODYSSEY (*the Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*).<sup>119,120</sup> Design-ul acestor trialuri a fost similar în ceea ce privește prevenția secundară și tratamentul de bază. Cu toate acestea, populația vizată a prezentat fie boală coronariană stabilă, boală arterială periferică sau AVC; respectiv SCA recent (mediană 2,6 luni). Beneficiul relativ a variat prin reducerea cu 15-20% a riscului pentru obiectivele primare. Ambele studii au avut perioade de urmărire relativ scurte, iar dovezile din trialurile cu statine indică un beneficiu clinic al scăderii LDL-C de-abia după 1 an<sup>51</sup> astfel încât impactul potențial al tratamentului pe termen lung ar putea fi subestimat.<sup>120,290</sup>

În studiul FOURIER,<sup>119</sup> 27.564 pacienți cu BCV aterosclerotică și niveluri LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/L (70 mg/dl) care au primit tratament cu statină, au fost repartizați aleatoriu pentru a primi evolocumab sau placebo. Administrarea de evolocumab a redus mediana LDL-C de la valoarea de bază de 2,38 mmol/L (92 mg/dl) la o medie de 0,78 mmol/L (30 mg/dl) la 48 de săptămâni. După o monitorizare de aproximativ 2,2 ani, tratamentul cu evolocumab a scăzut semnificativ riscul obiectivului primar (deces CV, IM, AVC, spitalizare pentru angină instabilă sau revascularizare coronariană) cu 15% [hazard ratio (HR) 0,85, IC 95% 0,79-0,92]. O analiză pe timpul de beneficiu a demonstrat

a demonstrat un beneficiu mai mic în primul an decât în anii următori, în concordanță cu efectele statinelor observate în cadrul meta-analizei CTT.<sup>268</sup> În trialul FOURIER, administrarea de evolocumab nu a redus riscul de mortalitate CV (HR 1,05, 95% IC 0.88-1.25) sau mortalitate de orice cauză.

Studiul randomizat ODYSSEY a randomizat 18.924 pacienți spitalizați după IM acut sau angină instabilă, tratați cu statine și cu LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/L ( $\geq 70$  mg/dL), non-HDL-C  $\geq 2,6$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL) sau ApoB  $\geq 80$  mg/dL, pentru a primi injectabil alirocumab sau placebo. Administrarea de alirocumab a redus valoarea de bază LDL-C de la 2,38 mmol/L (92 mg/dL) la 1,24 mmol/L (48 mg/dL) la 12 luni. S-a observat o reducere relativă de 15% pentru obiectivul primar (deces de cauză coronariană, IM non-fatal, AVC ischemic sau spitalizare pentru angină instabilă) (HR 0,85, 95% IC 0,78-0,93) după o urmărire medie de 2,8 ani.<sup>120</sup> Deși a existat o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză în trialul ODYSSEY, acesta a fost un rezultat explorator și nu a fost susținut de un efect semnificativ pe decesul de cauză CV.

#### 8.4.4 Efecte adverse și interacțiuni

Anticorpii monoclonali anti-PCSK9 sunt injectați subcutanat, la 2 săptămâni sau lunar, în doze diferite în funcție de agentul utilizat. Potențialul de interacțiune cu alte medicamente administrate oral este absent deoarece acestea nu interacționează prin farmacocinetică sau farmacodinamică. Printre cele mai frecvente efecte secundare sunt mâncărimi la nivelul locului de injecție și simptome pseudo-gripale.<sup>292</sup> În unele studii, a fost descrisă o creștere a efectelor neurocognitive raportate de pacienți.<sup>293</sup> Cu toate acestea, trialul EBBINGHAUS,<sup>231</sup> care a fost specific creat pentru a detecta modificările funcției neurocognitive, a avut rezultate liniștitoare, precum rapoartele de siguranță obținute în studiile FOURIER și ODYSSEY. Studiile de randomizare mendeliană au demonstrat că inhibitorii de PCSK9 pot crește riscul de DZ, precum în tratamentul cu statine și în legătură cu efectul pe LDL-C.<sup>294</sup> Pană în prezent, nu a apărut nicio reacție din RCT.<sup>295-297</sup> Deși sunt necesare studii mari și pe termen lung pentru inhibitorii de PCSK9 pentru a exclude astfel de efecte adverse și alte efecte secundare potențiale,<sup>298</sup> cei 7 ani de cercetare din studiul IMPROVE-IT au demonstrat că niveluri scăzute ale LDL-C pe termen lung nu se asociază cu efecte adverse semnificative.<sup>299</sup>

O potențială problemă a tratamentului cu anticorpi pe termen lung este apariția autoanticorpilor. Evolocumab și alirocumab sunt anticorpi umani în totalita-

te, fiind, teoretic, mai puțin susceptibili de a induce autoanticorpi. Până în prezent, au fost foarte puține cazuri raportate de anticorpi anti-drog și nu s-a observat nicio reducere a nivelului LDL-C, dar utilizarea pe termen lung necesită monitorizare. Într-adevăr, dezvoltarea unui al treilea inhibitor de PCSK9, bococizumab, anticorp umanizat, a fost întreruptă din cauza unei creșteri a anticorpilor neutralizanți, care a condus la atenuarea efectului de scădere a LDL-C în timp, precum și o frecvență mai ridicată de reacții la locul injectării.<sup>300</sup> Astfel, deși inhibitorii PCSK9 sunt medicamente care pot reduce nivelul LDL-C și evenimentele CV în plus față de tratamentul cu statină și/ sau ezetimib, având în vedere costurile tratamentelor și datele limitate privind siguranța pe termen lung, aceste medicamente ar trebui luate în considerare numai la pacienții cu risc foarte înalt de BCV aterosclerotică, iar utilizarea acestora poate să nu fie posibilă în unele țări cu resurse limitate.

#### 8.5 Lomitapid

Proteina microzomală de transfer a TG (MTP) transferă trigliceridele și fosfolipidele din reticulul endoplasmic în ApoB, ca pas necesar în formarea VLDL. Inhibarea MTP previne astfel formarea de VLDL în ficat și de chilomicroni în intestin.

Lomitapid este un inhibitor al MTP proiectat pentru tratamentul oral, doză unică zilnică, al HoFH. Într-un studiu deschis care a evaluat lomitapid ca terapie adjuvantă la statine, cu sau fără afereză și dietă hipolipidică,<sup>301</sup> nivelul LDL-C a fost redus cu 50% față de valoarea inițială în 26 săptămâni și cu 44% la 56 săptămâni. Lomitapid a scăzut de asemenea frecvența aferezei la pacienții cu HoFH. Totuși, efectul medicamentului asupra evenimentelor CV nu a fost încă determinat.

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, lomitapid s-a asociat cu niveluri crescute ale transaminazelor, care reflectă cel mai probabil creșterea grăsimilor din ficat, precum și tolerabilitate gastrointestinală redusă.<sup>301,302</sup> Din cauza efectelor secundare gastrointestinale nu s-a putut crește suplimentar doza de lomitapid în studiile clinice.<sup>301</sup> Cu toate acestea, s-a observat că frecvența și intensitatea efectelor secundare gastrointestinale scade în timp. Prin urmare, prescripția medicală de lomitapid necesită educarea pacientului și monitorizarea funcției hepatice în timpul terapiei.

#### 8.6 Mipomersen

Mipomersen este un oligonucleotid antisens capabil să lege ARN-ul mesager (mARN) al ApoB-100, care declanșează degradarea selectivă a moleculelor de

mARN. După injecția subcutanată, oligonucleotidul este transportat în mod preferențial la ficat unde se leagă de mARN specific prevenind translația proteinei ApoB și, în consecință, reduce producția de lipide aterogene și lipoproteine, inclusiv LDL și Lp(a).<sup>303</sup> Mipomersen este indicat la pacienții cu HoFH ca adjuvant la medicația hipolipemiantă și dietă. Mipomersen este în prezent aprobat de Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA, dar nu și de către Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA).

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu mipomersen sunt cele apărute la locul injecției.<sup>304</sup> Totuși, principalele preocupări cu privire la siguranța mipomersenului sunt legate de toxicitatea hepatică, putând induce dezvoltarea steatozei. Pacienții tratați cu mipomersen au prezentat o creștere a grăsimilor hepatice față de nivelul inițial, comparativ cu grupul randomizat placebo.<sup>303</sup> Eficacitatea și siguranța tratamentului pe termen lung cu mipomersen este în prezent în evaluare la pacienții cu HeHF sau la cei cu intoleranță la statine.

## 8.7 Fibrații

### 8.7.1 Mecanism de acțiune

Fibrații sunt agonisți ai receptorului- $\alpha$  activați de inductorii proliferării peroxizomilor (PPAR- $\alpha$ ), acționând prin intermediul factorilor de transcripție asupra diferitelor etape din metabolismul lipidelor și lipoproteinelor. Prin urmare, fibrații sunt eficienți în scăderea nivelurilor TG à jeun, a TG postprandiale și a particulelor reziduale de lipoproteine bogate în TG (TRL).

### 8.7.2 Efectele pe lipide

Beneficiul clinic asupra profilurilor lipidice variază între membrii de clasă, dar se poate atinge o reducere de 50% a nivelului TG, o reducere de 20% a nivelului LDL-C (deși uneori poate fi observată o creștere paradoxală ușoară a LDL-C la niveluri ridicate de TG) și o creștere a nivelului HDL-C de până la 20%. Mărimea efectului depinde foarte mult de nivelul lipidelor pre-tratament.<sup>305</sup> Conform trialurilor intervenționale pe termen lung, la persoane cu DZ tip 2 fără niveluri ridicate ale TG, atât creșterea HDL cât și scăderea TG au fost mai modeste (5%, respectiv 20%).<sup>306,307</sup>

### 8.7.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară

Efectele clinice ale fibraților sunt în principal demonstrate prin 6 RCT: *Helsinki Heart Study* (HHS), *Veterans Affairs Highdensity Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP), *Lower*

*Extremity Arterial Disease Event Reduction* (LEADER), *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) și *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD); în ultimul studiu, fenofibrat a fost adăugat la terapia cu statine.<sup>306-311</sup> Conform trialurilor cu fenofibrat privind evenimentele CV, reducerea riscului pare să fie proporțională cu gradul scăderii non-HDL-C.<sup>50</sup>

Deși HHS a raportat o reducere semnificativă a riscului de evenimente CV cu gemfibrozil, nici FIELD și nici ACCORD (studii care au folosit fenofibrat) nu au arătat o reducere a evenimentelor CV totale. Trialul LEADER a inclus participanți de sex masculin cu boală arterială periferică și nu a demonstrat că bezafibratul ar putea duce la o reducere semnificativă a riscului CV. Au fost raportate scăderi ale ratei de IM non-fatal, deși deseori ca rezultate ale analizelor post hoc. Efectul a fost mai evident la subiecții cu hipertrigliceridemie sau valori scăzute ale HDL-C. Totuși, datele privitoare la alți factori de prognostic au rămas echivoce. Doar un studiu, ACCORD, a analizat efectul unui fibrat ca tratament adițional la cel cu statine. Niciun beneficiu global nu a fost raportat în două meta-analize recente.<sup>312,313</sup> Rezultatele altor meta-analize sugerează reducerea evenimentelor CV la pacienții cu TG crescute și HDL-C scăzut, tratați cu fibrați, dar fără scădere pe BCV sau mortalitatea totală.<sup>314-316</sup> Așadar, eficacitatea globală a fibraților în prognosticul BCV este mult mai slabă decât cea a statinelor. Recent, un nou modulator selectiv PPAR- $\alpha$  (pema fibrat) a dovedit eficacitate marcată în reducerea TRL.<sup>317</sup> Studiul, *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes* (PROMINENT), este momentan în curs de desfășurare și are ca obiectiv evaluarea eficacității pema fibratului la aproximativ 10000 de pacienți diabetici cu risc înalt, cu nivel ridicat al TG și niveluri scăzute de HDL-C.<sup>318</sup> Per total, beneficiile CV potențiale ale fibraților necesită confirmări suplimentare.

### 8.7.4 Efecte adverse și interacțiuni

Fibrații sunt în general bine tolerați, cu efecte adverse ușoare, intoleranțe gastrointestinale fiind raportate la <5% dintre pacienți și erupții cutanate la 2%.<sup>319</sup> În general, miopatia, creșterea enzimelor hepatice și litiiza biliară veziculară reprezintă cele mai bine cunoscute efecte adverse asociate terapiei cu fibrați.<sup>319</sup> Riscul de miopatie este de 5,5 ori mai mare în cazul monoterapiei cu fibrat (în principal cu gemfibrozil) comparativ cu statina și variază la combinația dintre diferiți fibrați cu statine. Acest lucru se explică

prin interacțiunile farmacologice dintre metabolismul fibratilor și căile de glucuroconjugare ale statinelor. Gemfibrozilul inhibă metabolismul statinelor pe calea glucuroconjugării, ceea ce conduce la creșteri marcate în concentrația plasmatică a statinelor.<sup>320</sup> Deoarece fenofibratul nu implică aceleași căi farmacocinetice ca gemfibrozilul, riscul de miopatie este mult mai mic la această combinație medicamentoasă.<sup>319</sup>

Ca și clasă, s-a raportat că fibrații cresc creatinina serică și homocisteina atât în studiile pe termen scurt cât și în cele pe termen lung. Creșterea creatininei serice datorită terapiei cu fibrați pare a fi complet reversibilă după sistarea tratamentului. Date din meta-analize sugerează că o reducere a ratei de filtrare glomerulară (GFR) nu reflectă niciun efect advers asupra funcției renale.<sup>315</sup> Fibratii sunt asociați cu o creștere ușoară a riscului de pancreatită.<sup>321</sup> Creșterea homocisteinei de către fibrați a fost considerată relativ inofensivă în relație cu riscul de BCV. Totuși, creșterea homocisteinei indusă de fibrați poate încetini creșterea HDL-C și ApoA1, iar acest efect poate contribui la scăderea beneficiilor estimate ale fenofibratului asupra parametrilor prognostici CV.

## 8.8 Acizii grași n-3

### 8.8.1 Mecanism de acțiune

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

### 8.8.2 Efecte lipidice

Acizii grași n-3 reduc TG, dar efectele lor asupra altor lipoproteine este modest. Este necesară obținerea mai multor informații asupra evenimentelor clinice pentru a justifica prescrierea de acizi grași n-3.<sup>323</sup> Dozele recomandate de EPA sau DHA pentru scăderea TG variază între 2-4 g/zi. Trei studii recente care au utilizat EPA la subiecți cu hipertrigliceridemie au raportat o reducere semnificativă a TG plasmatiche de până la 45% într-o manieră doză-dependentă.<sup>324-326</sup> Eficacitatea acizilor grași omega-3 pe scăderea TG a fost enunțată și în meta-analize.<sup>157</sup> Recent, trialul EVOLVE II (*EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs II*) a confirmat eficacitatea acizilor grași omega-3 în reducerea TG serice.<sup>327</sup>

### 8.8.3 Efectele pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară

O meta-analiză Cochrane, incluzând 112.059 persoane din 79 de studii, nu a raportat niciun efect general al acizilor grași polinesaturați omega-3 asupra mortalității totale (risc relativ 0,98, 95% IC 0,90-1,03) sau asupra evenimentelor CV (risc relativ 0,99, 95% IC 0,94-1,04), doar cu o sugestie că acizii grași omega-3 au redus evenimentele coronariene (risc relativ 0,93, 95% IC 0,88-0,97).<sup>328</sup> Recent, trialul *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)*<sup>329</sup>, care a randomizat 15.480 de pacienți cu DZ dar fără boală CV aterosclerotică la tratament cu acizii grași n-3 sau placebo, nu a arătat nicio diferență semnificativă pe riscul de evenimente vasculare grave după o monitorizare medie de 7,4 ani (risc relativ 1,00, 95% IC 0,91-1,09).

Datele rămân neconcludente și eficacitatea clinică a acizilor grași omega-3 pare să fie legată de efectele non-lipide.<sup>330,331</sup> Mai mult, studiile cu acizi grași omega-3 au avut de suferit din cauza dozei utilizate (1 g/zi), care nu prea afectează lipidele plasmatiche, precum dozele necesare pentru scăderea TG plasmatiche (> 2 g/zi). Studiul *The Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention (REDUCE-IT)*<sup>195</sup> a avut ca scop evaluarea beneficiilor potențiale ale uleiului omega-3 (EPA) pe BCV aterosclerotică la persoane cu valori serice crescute ale TG; trialul a inclus 8.000 de pacienți aflați pe terapie cu statină, cu niveluri ale LDL-C între 1,0-2,6 mmol/L (41-100 mg/dL) și diverși factori de risc CV, incluzând TG persistent crescute între 1,7-5,6 mmol/L (150-499 mg/dL), BCV aterosclerotică sau DZ și cel puțin un alt factor de risc CV. Utilizarea unor doze mari (2 g de două ori pe zi) de EPA comparativ cu placebo (ulei mineral) a dus la reducerea riscului relativ cu 25% (p<0,001) pe evenimentele CV majore (MACE). Un alt studiu randomizat placebo-controlat în curs de desfășurare, *Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGH CV Risk PatientS with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)*<sup>332</sup>, are obiectivul de a determina dacă reducerea TRL la pacienții deja tratați cu statină va oferi o reducere suplimentară a riscului CV. Studiul *The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL)*, recent raportat, a fost un studiu factorial cu design 2x2 în care participanții sănătoși au fost randomizați 1:1 pentru a primi fie vitamina D3 (la o doză de 2000 UI pe zi) vs. placebo, fie acizi grași n-3 (1 g pe zi sub formă de capsulă de ulei de pește care conține 840 mg de grași acizi n-3, incluzând 460 mg de EPA și 380 mg de DHA) vs. placebo. Acesta a raportat că suplimentarea cu acizi grași n-3 la o doză de 1 g/zi



sau vitamina D3 la o doză de 2000 UI/zi nu a fost eficientă pentru prevenția primară a evenimentelor CV sau a cancerului în rândul subiecților sănătoși de vârstă medie pe o perioadă de urmărire de peste 5 ani.<sup>333</sup>

#### **8.8.4 Siguranță și interacțiuni**

Administrarea acizilor grași n-3 pare a fi sigură și fără interacțiuni clinice semnificative. Tulburările gastrointestinale reprezintă cel mai frecvent efect advers. 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 aportul dietetic crescut în acizi grași n-3.<sup>334</sup>

#### **8.9 Acidul nicotinic**

Acidul nicotinic are locurile principale de acțiune atât în ficat cât și în țesutul adipos. În ficat, acidul nicotinic inhibă diacilglicerol aciltransferaza-2, rezultând scăderea secreției de particule VLDL, ceea ce se reflectă și în reducerea particulelor IDL și LDL.<sup>335</sup> Acidul nicotinic crește HDL-C și ApoA1 în principal prin stimularea producției hepatice de ApoA1.<sup>335</sup> Două studii randomizate mari cu acid nicotinic - unul cu niacină cu eliberare prelungită<sup>66</sup> și unul cu niacină plus laropirant<sup>67</sup> - nu au arătat niciun efect benefic și o frecvență crescută a efectelor adverse grave. În prezent, niciun medicament care conține acid nicotinic nu este aprobat în Europa.

#### **8.10 Inhibitorii proteinei de transfer a colesterol-ester**

Până în prezent, cea mai eficientă abordare farmacologică de creștere a HDL-C a implicat inhibiția directă a CETP prin inhibitorii mici moleculari, care pot induce o creștere a HDL-C cu  $\geq 100\%$  în funcție de doza administrată. Torcetrapib a fost studiat în Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE), trial oprit precoce datorită mortalității crescute<sup>336</sup>. Dalcetrapib crește nivelul HDL-C cu 30-40%, fără niciun efect apreciabil asupra LDL-C, oferind o perspectivă numai asupra creșterii HDL-C. Totuși, dalcetrapib nu a prezentat niciun beneficiu la pacienții cu SCA în trialul dal-OUTCOMES. Evacetrapib, care crește nivelul HDL-C cu 130% și scade LDL-C cu 37%, a fost studiat în trialul ACCELERATE,<sup>63</sup> care a fost încheiat din cauza inutilității. Recent, anacetrapib, care crește nivelul HDL-C și ApoA-I (cu 104%, respectiv 36%) și scade LDL-C și ApoB (cu 17%, respectiv 18%), a fost studiat în trialul REVEAL. Anacetrapib a redus evenimentele coronariene majore cu 9% pe o mediană

de 4,1 ani.<sup>64</sup> Mărimea reducerii riscului relativ pare să fie în concordanță cu magnitudinea scăderii nivelului LDL-C sau a non-HDL-C.<sup>337</sup> Acest medicament nu a fost înaintat pentru aprobare.

#### **8.11 Perspective viitoare**

##### **8.11.1 Noi metode de reducere a colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică**

O abordare alternativă care vizează PCSK9 constă în interferența ARN. În trialurile de fază I și de fază II, molecula de interferență mică ARN (siARN) inclisiran - care inhibă sinteza PCSK9 - a redus LDL-C cu până la 50%, reducerea fiind dependentă de doză. Reducerile nivelurilor de PCSK9 și LDL-C au fost menținute  $< 6$  luni.<sup>338,339</sup> Nu au fost observate reacții adverse specifice serioase. HPS4/TIMI65/ORION4, studii cu o durată medie planificată de 5 ani, compară în prezent inclisiran vs. placebo pe 15000 de pacienți cu IM anterior sau AVC.

Acidul bempedoic este o nouă moleculă orală, prima din clasa respectivă, care inhibă sinteza de colesterol prin inhibarea acțiunii ATP citrat-liazei, o enzimă citozolică care acționează pe 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductaza.<sup>340</sup> Până în prezent, a fost testat la pacienții diabetici și la pacienții cu sau fără „intoleranță” la statină. În monoterapie, acidul bempedoic reduce nivelul LDL-C cu 30% și cu aproximativ 50% în combinație cu ezetimib. Acidul bempedoic este în prezent testat în studiile de fază III, unele fiind deja finalizate.<sup>341,342</sup>

##### **8.11.2 Noi metode de reducere a lipoproteinelor bogate în trigliceride și a fragmentelor acestora**

Întrucât studiile genetice indică că deficitul de proteină 3 angiopoietin-like (ANGPTL3) protejează împotriva bolii aterosclerotice și că această relație este cauzală,<sup>343</sup> a fost dezvoltat un nou anticorp ANGPTL3 (evinacumab). Evinacumab scade nivelurile de TG, LDL-C și Lp(a) la pacienții cu HoFH.<sup>344</sup> Un alt mecanism investigat actualmente este reprezentat de inhibarea producției de ANGPTL3 prin oligonucleotide antisens.<sup>345</sup> IONIS-ANGPTL3-LRx, un oligonucleotid antisens care vizează ANGPTL3, o altă proteină critică în clearance-ul TRL, reduce valoarea TG plasmatice cu aproximativ 85%. Astfel, vor fi disponibile în viitor diferite posibilități pentru îmbunătățirea clearance-ului TRL.

Dezvoltarea rapidă a tehnologiei de inactivare a genelor a permis ca diferite proteine (ApoC-III) care sunt critice în reglarea proceselor de clearance a

TRL să fie vizate. A fost dezvoltată o oligonucleotidă antisens de a doua generație care vizează mRNA la ApoC-III.<sup>346</sup> Două studii de fază III au evaluat siguranța și eficacitatea volanesorsen la pacienții cu niveluri ridicate de TG.<sup>347,348</sup> Volanesorsen a redus TG plasmatice cu 70% și ApoC-III cu 80-90%.<sup>349</sup> EMA a emis recent o autorizație de intrare pe piață a Waylivra (volanesorsen) ca adjuvant la dietă la pacienții adulți cu sindrom de chilomicronaemie familială (FCS) confirmat genetic care prezintă risc ridicat de pancreatită și la care răspunsul la dietă și la medicația de scădere a TG a fost insuficient.

### **8.11.3 Noi metode de creștere a colesterolului de tip lipoproteină cu densitate mare**

Deși studiile genetice sugerează că nivelurile scăzute de HDL-C nu sunt o cauză a BCV ateroclerotice, punând la îndoială posibilitățile viitoarelor opțiuni de tratament pentru creșterea HDL-C, se investighează noi agenți eficienți în creșterea nivelului HDL-C și ApoAI cu beneficii concomitente pe patologia aterosclerotică și evenimentele CV. Pe de altă parte, interesul este axat pe peptidele mimetice ApoAI și formele recombinante de HDL care posedă potențial de remodelare in vivo a particulelor HDL activitate cardioprotectoare îmbunătățită.<sup>350</sup> Totuși, sunt în curs de dezvoltare agenți care îmbunătățesc catabolismul lipoproteinelor bogate în TG, precum oligonucleotidul antisens la ApoC-III, care duce la o reducere concomitentă a TG (70%) și o creștere marcată a HDL-C (40%) în hipertrigliceridemie. Cu toate acestea, nu este deslușită încă relația dintre modalitatea de creștere a nivelurilor de HDL/ApoA-I și posibila funcție antiaterogenică a particulelor HDL.

### **8.11.4 Noi abordări pentru reducerea nivelurilor de lipoproteina(a)**

O altă metodă aflată în studiu este scăderea selectivă a concentrațiilor de Lp(a). Terapiile bazate pe ARN sunt acum evaluate în studii clinice. Rezultatele din studii cu oligonucleotide antisens la pacienții cu valori normale de Lp(a), precum și la pacienții cu concentrații ridicate de Lp(a) au arătat o reducere >90%.<sup>352</sup> Aceste metode sunt în prezent evaluate în studii de fază II-III, iar un alt studiu este în plan să investigheze dacă reducerea Lp(a) se asociază cu reducerea riscului.

### **8.12 Strategii pentru controlul colesterolului plasmatic**

Deși nivelul țintă a LDL-C este atins prin monoterapie la mulți pacienți, o proporție semnificativă de paci-

enți cu risc înalt sau cu niveluri foarte mari de LDL-C necesită tratament suplimentar. În acest caz, terapia combinată este justificată. La pacienții cu risc foarte înalt și cu risc înalt persistent, în ciuda tratamentului cu statină maximală tolerată, se recomandă asocierea ezetimib și, dacă obiectivul nu atinge nici în acest fel, se recomandă adăugarea unui inhibitor PCSK9 (vezi Figura 4 și *Recomandări pentru scăderea farmacologică a LDL-colesterolului*). De asemenea, adăugarea unui inhibitor PCSK9 direct la statină reprezintă o opțiune fezabilă<sup>120,290</sup> (Figura 4).

Așa cum se arată în Figura 3, beneficiul clinic preconizat al tratamentului pentru scăderea nivelului LDL-C poate fi estimat la orice persoană, depinzând de intensitatea terapiei, de nivelul de bază a LDL-C și de riscul de BCV aterosclerotică. Acest algoritm simplu poate ajuta clinicienii să opteze pentru terapia adecvată și să cuantifice beneficiile așteptate ale tratamentului în vederea informării pacienților. Ca element de referință, *Tabelul suplimentar 3* oferă un rezumat al reducerilor absolute a LDL-C care pot fi obținute cu diferite abordări terapeutice la diferite niveluri de bază a LDL-C.

### **8.13 Strategii pentru controlul trigliceridelor plasmatice**

Deși riscul de BCV este crescut atunci când TG a jeun sunt >1,7 mmol/L (>150 mg/dL),<sup>56</sup> utilizarea medicamentelor care scad nivelul TG pot fi luate în considerare numai la pacienții cu risc înalt atunci când TG sunt >2,3 mmol/L (>200 mg/dL) și TG nu pot fi reduse prin măsuri de stil de viață. Posibilitățile farmacologice disponibile includ statine, fibrați, inhibitori PCSK9 și acizi grași polinesaturați n-3 (PUFA). O meta-analiză a 10 studii care a inclus persoane tratate cu diverși agenți care reduc TG serice (fibrați, niacină și PUFA n-3) a raportat o reducere de 12% pe evenimentele CV.<sup>354</sup> Recent, studiul REDUCE-IT<sup>194</sup> a demonstrat că la pacienții cu risc CV înalt, tratați cu statină, cu niveluri de TG a jeun între 135-499 mg/dL (1,52-1,63 mmol/L), icosapent-etil în doză mare (2 g de două ori pe zi) a redus semnificativ riscul de evenimente ischemice, inclusiv decesul de cauză CV, cu aproximativ 25% pe o monitorizare medie de 4,9 ani. În plus, studiul VITAL a arătat că acizii grași n-3 la doză mai mică de 1 g/zi nu au fost eficienți în prevenția primară CV sau a cancerului în rândul persoanelor sănătoase de vârstă medie, pe o perioadă de urmărire de peste 5 ani.<sup>333</sup> Recomandările pentru tratamentul hipertrigliceridemieii sunt prezentate mai jos.

### Recomandări pentru scăderea farmacologică a colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă ca statina cu intensitate ridicată să fie prescrisă până la cea mai mare doză tolerată pentru a atinge obiectivele corespunzătoare nivelului specific de risc. <sup>32,34,38</sup>	I	A
Dacă obiectivele nu sunt atinse cu o doză de statină maximală tolerată, se recomandă o combinație cu ezetimibe. <sup>33</sup>	I	B
În prevenția primară, la pacienții cu risc foarte înalt, dar fără FH, dacă ținta LDL-C nu este atinsă cu doză de statină maximală tolerată și ezetimib, poate fi luată în considerare o combinație cu un inhibitor PCSK9.	IIb	C
În prevenția secundară, la pacienții cu risc foarte înalt la care nu se pot atinge obiectivele cu o doză de statină maximală tolerată și ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9. <sup>119,120</sup>	I	A
Pentru pacienții cu FH cu risc foarte înalt (BCV aterosclerotică sau cu un alt factor de risc major) care nu ating obiectivul cu doză de statină maximală tolerată și ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9.	I	C
Dacă un tratament cu statină nu este tolerat la nici o doză (chiar și după modificare), ezetimib ar trebui luat în considerare. <sup>197,265,353</sup>	IIa	C
Dacă un tratament cu statină nu este tolerat la nici o doză (chiar și după modificare), un inhibitor PCSK9 adăugat la ezetimib ar putea fi luat în considerare. <sup>197,265,353</sup>	IIb	C
Dacă obiectivul nu este atins, combinația dintre statină și un sechestrant de acizi biliari ar putea fi luată în considerare.	IIb	C

BCV=boala cardiovasculară; FH=hipercolesterolemie familială; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9.

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

<sup>c</sup> Pentru definiții, vezi Tabel 7.

## 9. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ÎN DIFERITE SITUAȚII CLINICE

### 9.1 Dislipidemiile familiale

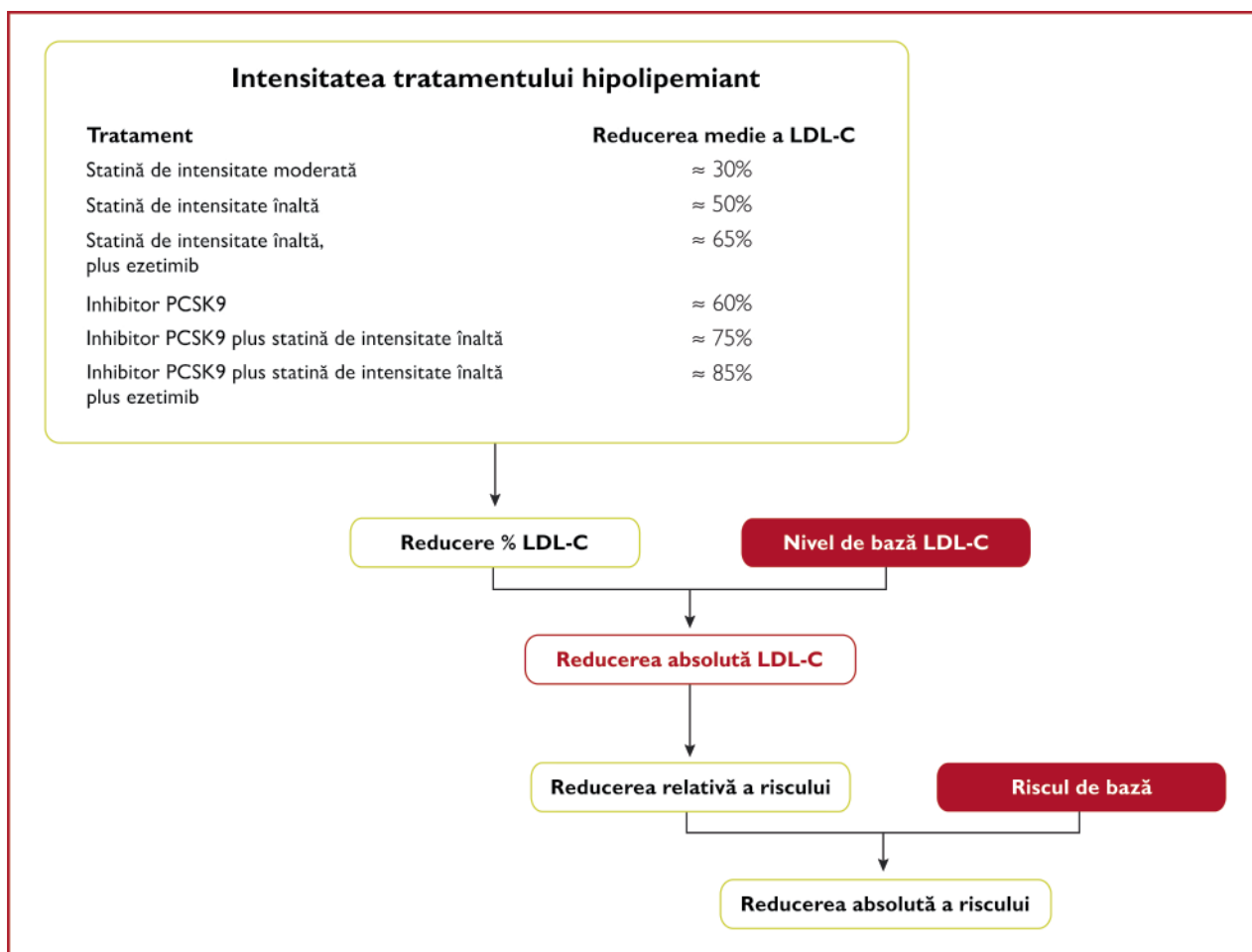
Nivelurile lipidelor plasmatice sunt determinate, în mare parte, de factori genetici. În formele sale extreme, se manifestă drept dislipidemii familiale. S-a identificat un număr de tulburări monogenice ale metabolismului lipidic; printre acestea, FH este cea mai frecventă și se află în relație strânsă cu BCV (Tabel II). În general, la pacientul cu dislipidemie, modul de transmitere a bolii nu sugerează existența unei singure erori genice (monogenică) cauzatoare de anomalii; mai degrabă există mai multe variante ale genelor lipoproteinelor, care, individual, nu au efect semnificativ, dar cumulate între ele influențează nivelurile TC, TG sau HDL-C. Modul de transmitere este poligenic.<sup>357</sup> Frecvent se observă că LDL-C crescut, TG crescute sau HDL-C scăzut afectează diferiți membri ai familiei.

#### 9.1.1 Hiperlipidemia familială combinată

Hiperlipidemia familială combinată (FCH) reprezintă un tip de dislipidemie mixtă cu prevalență crescută (1:100-200) caracterizată prin niveluri crescute de LDL-C și/sau TG, fiind o cauză importantă de boală coronariană prematură. FCH este o boală complexă, iar fenotipul este determinat de interacțiunea multiplelor gene susceptibile cu factorii de mediu. Se asociază foarte frecvent cu fenotipurile dislipidemice din DZ tip 2 și sindromul metabolic. Chiar și în cadrul unei familii, fenotipul arată o mare variabilitate inter și intra-individuală bazată pe valorile lipidelor (TG, LDL-C, HDL-C și ApoB). FCH nu are componentă monogenică și nu este legată doar de o singură cauză genetică, dar fenotipul implică valori crescute ale LDL-C și/sau ale TG.<sup>358,359</sup> Așadar, diagnosticul este adesea ratat în practica clinică. Combinația dintre ApoB >120 mg/dL și TG >1,5 mmol/L (133 mg/dL), plus antecedentele familiale de BCV prematură poate fi utilizată pentru identificarea persoanelor cu probabilitate înaltă de FCH.<sup>360</sup>

### Recomandări pentru tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Tratamentul cu statină este recomandat de primă intenție pentru a reduce riscul de BCV la persoanele cu risc înalt cu hipertrigliceridemie [Niveluri ale TG > 2,3 mmol/L (>200 mg/dL)]. <sup>355</sup>	I	B
La pacienții cu risc înalt (sau peste) cu valori ale TG între 1,5-5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) în ciuda tratamentului cu statină, acizii grași polinesaturati n-3 (PUFA) (icosapent-etil 2x2 g/zi) ar trebui luați în considerare în combinație cu o statină. <sup>194</sup>	IIa	B
În prevenția primară, pacienții care sunt la ținta terapeutică a LDL-C, cu niveluri ale TG >2,3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibratul sau bezafibratul pot fi luați în considerare în combinație cu statinele. <sup>305-307,356</sup>	IIb	B
La pacienții cu risc înalt care sunt la ținta terapeutică a LDL-C, cu niveluri ale TG >2,3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibratul sau bezafibratul pot fi luați în considerare pentru combinația cu statine. <sup>305-307,356</sup>	IIb	C



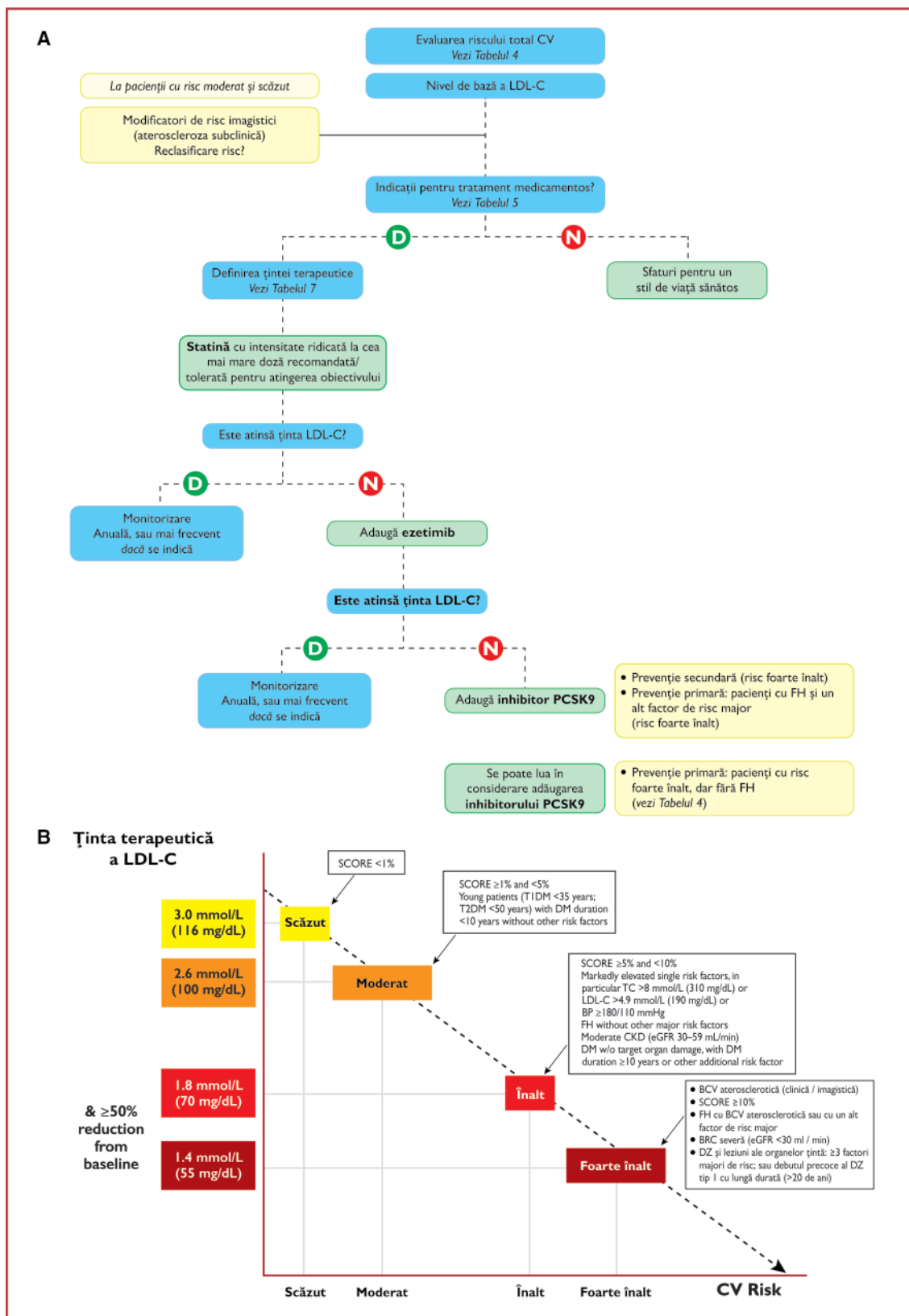
**Figura 3.** Beneficiul clinic estimat al terapiilor de scădere a colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică. Beneficiile clinice preconizate ale tratamentului pentru scăderea LDL-C pot fi estimate, acestea depinzând de intensitatea terapiei, de nivelul de bază a LDL-C, de reducerea absolută preconizată a LDL-C și de riscul de BCV aterosclerotică. Intensitatea terapiei trebuie selectată pentru a obține reducerea proporțională recomandată a LDL-C în funcție de riscul estimat de BCV aterosclerotică. Multiplicarea reducerii proporționale a LDL-C față de nivelul de bază estimează reducerea absolută preconizată a LDL-C care poate fi realizată prin această terapie. Deoarece fiecare reducere absolută cu 1,0 mmol/L a LDL-C se asociază cu o reducere de 20% a riscului de evenimente CV, reduceri absolute mai mari ale LDL-C conduc la reduceri proporționale mai mari ale riscului. Multiplicarea reducerii proporționale a riscului estimată pentru reducerea absolută a LDL-C față de riscul inițial de BCV aterosclerotică determină reducerea absolută de risc preconizată. LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mica; PCSK9=proteina convertaza subtilizin/kexin tip 9.

Conceptul de dislipidemie mixtă este de asemenea important din punct de vedere clinic în evaluarea riscului CV. Cunoașterea antecedentelor familiale este deosebit de importantă în deciderea intensității tratamentului dislipidemiei. De asemenea, nivelurile crescute de LDL-C comportă un risc mai crescut dacă coexistă și hipertrigliceridemie. Tratamentul cu statine scade în aceeași măsură riscul CV la persoanele cu hipertrigliceridemie precum la cei fără. Deoarece riscul absolut este adesea mai crescut la cei cu hipertrigliceridemie, aceștia ar putea beneficia suplimentar de tratamentul de scădere a LDL.

### 9.1.2 Hipercolesterolemia familială

#### 9.1.2.1 Hipercolesterolemia familială heterozigotă

FH este o dislipidemie comună monogenică co-dominantă cauzatoare de BCV din cauza nivelurilor serice crescute de LDL-C pe parcursul întregii vieți. Netratată, bărbații și femeile cu HeFH dezvoltă boală coronariană precoce, înainte de 55, respectiv 60 ani. Riscul de BCV în rândul indivizilor cu HeFH certă sau probabilă este crescut de cel puțin 10 ori. Totuși, diagnosticul precoce și tratamentul corespunzător pot scădea dramatic riscul de boală coronariană.



**Figura 4.** (A) Algoritm de tratament pentru scăderea farmacologică a LDL-C. (B) Țintele de tratament a LDL-C pe categorii în funcție de riscul total de boli cardiovasculare.

BCV=boală cardiovasculară; BRC=boală renală cronică; CV=cardiovascular; DZ=diabet zaharat; eGFR=rata de filtrare glomerulară estimată; FH=hipercolesterolemie familială; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9; SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation; TA=tensiune arterială; TC=colesterol total.

**Tabelul 11. Dezechilibre genetice ale metabolismului lipoproteinelor**

Afecțiune	Prevalență	Gene	Efect pe lipoproteine
HeFH	1 din 200–250	LDLR APO B PCSK9	↑LDL-C
HoFH	1 din 160.000–320.000	LDLR APO B PCSK9	↑↑LDL-C
HFC	1 din 100/200	USF1 + gene modificate	↑LDL-C ↑VLDL-C ↑apoB
Disbetalipoproteinemia familială	1 din 5000	APO E	↑↑ IDL și resturi de chilomicroni (βVLDL)
Deficiență familială de lipoprotein-lipază	2 din 106	LPL APO C2 Apo AV, GPIHBP1 LMFI	↑↑chilomicroni și VLDL-C
Boala Tangier (analfalipoproteinemia)	1 din 106	ABCA1	↓↓HDL-C
Deficiența familială de LCAT	1 din 106	LCAT	↓HDL-C

Apo=apolipoproteină; FCH=hiperclipidemie familială combinată; HDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; HeFH=hipercolesterolemie familială heterozigotă; HoFH=hipercolesterolemie familială homozigotă; IDL=lipoproteine cu densitate intermediară; LCAT=lecitin colesterol aciltransferază; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; VLDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate foarte mică.

Prevalența HeFH în populație este estimată la 1/200-250,<sup>361</sup> însemnând un număr total de cazuri între 14-34 de milioane la nivel mondial.<sup>362,363</sup> Doar o mică parte dintre aceste cazuri este identificată și tratată corespunzător.

FH este o boală monogenică cauzată de mutații cu pierdere de funcție la nivelul genelor LDLR sau apoB sau mutații cu câștig de funcție la nivelul genei PCSK9; aproximativ 95% dintre cazurile de FH sunt cauzate de mutația LDLR. Mai mult de o mie de mutații diferite au fost identificate în LDLR care cauzează HF. Aceste mutații diferite cauzează funcție redusă sau pierdere completă de funcție, cea din urmă fiind asociată cu hipercolesterolemie și BCV mai severă.

Diagnosticul de FH se bazează adesea pe tabloul clinic. S-au elaborat criterii diferite de diagnostic, cele mai frecvent utilizate criterii ale Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) fiind ilustrate în Tabelul 12. Alte criterii sunt din registrul Simon Broome sau criteriile WHO.<sup>364,365</sup>

Diagnosticul poate fi verificat prin demonstrarea mutațiilor cauzatoare la nivelul genelor patogene. Totuși, în majoritatea studiilor, frecvența mutațiilor detectabile la pacienții cu HeFH clinică certă sau probabilă este de între 60-80%. Acest lucru sugerează că o parte considerabilă din pacienții cu FH au ori o cauză poligenică a bolii, ori sunt alte gene implicate, încă nedescoperite.

Testarea genetică și screeningul în cascadă. Subiecții (cazurile index) ar trebui să fie identificați conform următoarelor criterii:

- TC ≥8 mmol/L (≥310 mg/dL) fără tratament 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 al familiei;
- Xantoame tendinoase la subiect sau la un membru al familiei; sau
- Moarte subită cardiacă prematură la un membru al familiei.

Screeningul în cascadă a membrilor familiei unui caz index cunoscut permite identificarea eficientă a cazurilor noi. Se recomandă ca acest screening în cascadă să fie efectuat într-un centru specializat. În majoritatea familiilor, cazurile pot fi identificate prin analiza TC sau a LDL-C; totuși, testarea genetică se recomandă atunci când mutația cauzală este cunoscută.

Tratamentul hipocolesterolemiant ar trebui inițiat cât mai curând posibil după diagnostic. Pentru îmbunătățirea evaluării riscului, se recomandă utilizarea tehnicilor imagistice pentru detectarea aterosclerozei asimptomatice. Conceptul acumulării cumulative de colesterol ilustrează importanța tratamentului precoce (pentru copii, vezi *mai jos*). Tratamentul ar trebui inițiat cu statine de intensitate mare, în majoritatea cazurilor în combinație cu ezetimib. La pacienții cu FH cu risc foarte mare de BCV aterosclerotică datorată antecedentelor de BCV aterosclerotică sau prezența unui alt factor de risc major, obiectivele LDL-C sunt o reducere a LDL-C cu ≥50% de la nivelul inițial și un nivel a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). În absența BCV aterosclerotice sau a unui alt factor de risc major, pacienții cu FH sunt încadrați la risc înalt, iar obiectivele LDL-C sunt o reducere a LDL-C cu ≥50% de la nivelul inițial și un nivel a LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL).

**Tabelul 12. Criteriile de diagnostic Dutch Lipid Clinic Network pentru hipercolesterolemia familială**

Criteria	Puncte
<b>1) Antecedente familiale</b>	
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 xantom tendinos și/sau arc cornean, sau copii <18 ani cu LDL-C peste percentila 95	2
<b>2) Antecedente clinice personale</b>	
Pacient cu boală coronariană prematură (bărbați <55 ani; femei <60 ani)	2
Pacient cu boală vasculară cerebrală sau periferică prematură (bărbați <55 ani; femei <60 ani)	1
<b>3) Examen fizic<sup>a</sup></b>	
Xantoame tendinoase	6
Arc cornean sub vârsta de 45 de ani	4
<b>4) LDL-C (fără tratament)</b>	
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
<b>5) Analiza ADN</b>	
Mutații funcționale la nivelul genelor <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> sau <i>PCSK9</i>	8
Alegeți doar un scor pe grupă, cel mai înalt aplicabil; 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=hipercolesterolemia familială; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9.

<sup>a</sup> Se exclude una pe cealaltă (ex. maxim 6 puncte dacă ambele sunt prezente).

Inhibitorii PCSK9 reduc nivelul LDL-C cu până la 60% în plus față de statine. Două RCT au raportat efecte benefice asupra obiectivelor clinice la pacienți cu BCV aterosclerotică fără FH.<sup>119,120</sup> Inhibitorii PCSK9 sunt recomandați la pacienții cu FH cu risc foarte înalt dacă obiectivul tratamentului nu este atins cu statină maximală tolerată și ezetimib. Inhibitorii PCSK9 sunt de asemenea recomandați și în cazul pacienților cu FH care nu tolerează statinele.<sup>366,367</sup>

Recomandările pentru detectarea și tratamentul pacienților cu HeFH sunt prezentate mai jos.

#### 9.1.2.2 Hipercolesterolemia familială homozigotă

HoFH reprezintă o condiție medicală rară și amenințătoare de viață. Aspectul clinic se caracterizează prin xantoame extensive, BCV progresivă și prematură și TC >13 mmol/l (>500 mg/dl). Majoritatea pacienților dezvoltă BAC și stenoza aortică înainte de vârsta de 20 de ani și mor înainte de 30 de ani. Se estimează că frecvența HoFH este 1/160000-1/320000. Identificarea precoce a acestor copii și trimiterea promptă la o clinică specializată este esențială. Pacienții ar trebui tratați cu medicamente hipolipemice intensive, și, atunci când este posibil, cu afereză a lipoproteinelor. Acest tratament (la fiecare 1-2 săptămâni) poate reduce nivelurile de LDL-C cu 55-70%. Frecvența procedurii poate fi ajustată pentru fiecare pacient având în vedere că nivelurile lipidelor, simptomele și alți pa-

rametri legați de boală se modifică. Terapia farmacologică maximă tolerată trebuie menținută.<sup>368</sup> Pentru informații mai detaliate despre HoFH, se recomandă consensurile EAS.<sup>366,368</sup>

#### 9.1.2.3 Hipercolesterolemia familială la copii

FH este diagnosticată la copii pe baza unor criterii fenotipice care includ valori crescute ale LDL-C plus un istoric familial de LDL-C crescut, BAC prematură și/sau testări genetice pozitive.<sup>369</sup> Testarea în timpul copilăriei este esențială pentru a discrimina FH de non-FH pe baza LDL-C. La copiii cu istoric familial de colesterol crescut sau boală coronariană prematură, limita acceptată este ≥4,0 mmol/L (≥160 mg/dL). Dacă un părinte are o mutație genetică documentată, limita diagnostică la copil este ≥3,5 mmol/L (≥130 mg/dL). Dacă este posibil, se recomandă testarea genetică a copilului.

Deși nu au existat studii controlate placebo la copii, studiile observaționale au sugerat că tratamentul precoce poate reduce nivelul LDL-C, îmbunătățește funcția endotelială, atenuează în mod substanțial dezvoltarea aterosclerozei și scade riscul coronarian.<sup>369-371</sup> Tratamentul copiilor cu HF include un stil de viață sănătos și tratament cu statine. O dietă sănătoasă ar trebui adoptată cât mai rapid, iar tratamentul cu statine ar trebui început de la 6-10 ani. Tratamentul cu statine ar trebui inițiat în doze mici, cu creșterea

progresivă până la atingerea țintelor.<sup>372</sup> La copii >10 ani, obiectivul este LDL-C <3,5 mmol/L (<135 mg/dL), iar la vârste mai mici, o reducere ≥50% din valoarea inițială a LDL-C.

### 9.1.3 Disbetalipoproteinemia familială

Disbetalipoproteinemia familială (ex. hiperlipoproteinemia tip III) este rară și este în general moștenită ca afecțiune autozomal recesivă cu penetranță variabilă. Disbetalipoproteinemia familială produce un sindrom clinic caracteristic în care atât TC și TG sunt crescute înainte de tratament, de obicei ambele în jur de 7-10 mmol/L. În cazurile severe, pacienții dezvoltă xantoame tuberoeruptive, în special la nivelul coateilor și genunchilor și xantomatoză palmară este localizată în cutele mâinilor și încheieturilor. Riscul bolii coronariene este foarte înalt, iar ateroscleroza accelerată de la nivelul arterelor femurale și tibiale este de asemenea frecventă. Sindromul nu se exprimă adesea la vârstă tânără sau la femei înainte de menopauză. Majoritatea cazurilor sunt homozigote pentru izoforma E2 a ApoE. ApoE este importantă pentru epurarea resturilor de chilomicroni și LDL. ApoE2 se leagă de receptorii hepatici mai lent decât izoformele E3 sau E4. Totuși, fără o cauză incidentală de dislipidemie precum hipertrigliceridemia, DZ, obezitate sau hipotiroidism<sup>373-375</sup>, forma homozigotă apoE2 nu cauzează de obicei disbetalipoproteinemia familială.

Detectarea formei homozigote ApoE2 la un pacient dislipidemic este diagnostică și analiza izoforme-

lor ApoE este în prezent disponibilă în majoritatea laboratoarelor. Prezența resturilor de colesterol caracteristice disbetalipoproteinemiei familiale poate fi prezisă pe baza nivelurilor plasmatiche de colesterol, TG și ApoB.<sup>376</sup> Dacă suspiciunea se confirmă, genotiparea ApoE poate fi efectuată. La pacienții în vârstă cu xantoame asemănătoare celor din disbetalipoproteinemia familială, dar care se demonstrează a nu fi homozigoți pentru ApoE2, o paraproteină ar trebui căutată. Tratamentul disbetalipoproteinemiei familiale ar trebui să fie realizat într-o clinică specializată. Majoritatea cazurilor răspund bine la tratament cu statină sau, dacă hipertrigliceridemia este dominantă, la fibrat; adesea este necesară o combinație între statină și fibrat.

### 9.1.4 Cauze genetice de hipertrigliceridemie

Deși etiologia genetică a HTG pare a fi foarte complexă, datele recente au extins posibilitățile de înțelegere a geneticii HTG, în special cea a chilomicronemiei.<sup>37,226,377</sup> Creșterea moderată a TG (între 2,0-10,0 mmol/L) este cauzată de efectul poligenic al multiplelor gene care influențează producerea și eliminarea VLDL. HTG severă monogenică cauzează chilomicronemie, pancreatită și depozite lipidice. Până în prezent, mutații a șase gene (LPL, apoC2, apoA5, LMFI, GPIHBP1 și GPD1) cu efect monogenic au fost recunoscute ca fiind cauzatoare de creșteri severe ale TG din cauza întreruperii căilor de eliminare ale chilomicronilor. Asemenea mutații sunt moștenite drept

## Recomandări pentru identificarea și tratamentul pacienților cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă ca diagnosticul de FH să fie luat în considerare la pacienții cu BCC cu vârsta <55 ani pentru bărbați și <60 de ani pentru femei, la persoanele cu rude care au prezentat BCV prematură fatală sau non-fatală, la persoanele cu rude cu tendon xantomatos, la persoanele cu LDL-C sever crescut [la adulți >5 mmol/L (>190 mg/dL), la copii >4 mmol/L (>150 mg/dL)] și la rudele de gradul I ale pacienților cunoscuți cu FH.	I	C
Se recomandă ca FH să fie diagnosticată folosind criteriile clinice și confirmată, atunci când este posibil, prin analiza ADN.	I	C
Odată ce diagnosticul este stabilit, screeningul familiar în cascadă este recomandat.	I	C
Se recomandă ca pacienții cu FH cu BCV aterosclerotică sau cu un alt factor de risc major să fie tratați ca având risc foarte înalt, iar cei care nu au BCV aterosclerotică sau alți factori de risc să fie tratați ca având risc înalt.	I	C
Pentru pacienții cu FH cu BCV aterosclerotică care prezintă risc foarte înalt, se recomandă ca obiectiv terapeutic o reducere ≥50% de la nivelul inițial și LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Dacă țintele nu pot fi atinse, se recomandă o combinație medicamentoasă.	I	C
În prevenția primară, la persoanele cu FH cu risc foarte înalt, ar trebui luată în considerare o reducere a LDL-C ≥50% de la nivelul inițial și LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	IIa	C
Tratamentul cu inhibitor PCSK9 este recomandat la pacienții cunoscuți cu FH cu risc foarte înalt dacă ținta nu este atinsă prin tratamentul cu statină maximală tolerată plus ezetimib.	I	C
La copii, testarea pentru FH este recomandată de la vârsta de 5 ani sau mai devreme în cazul suspectării HoFH.	I	C
Copiii cu FH ar trebui educați să adopte o dietă adecvată și să fie tratați cu statină de la 8-10 ani. Ținta tratamentului este LDL-C <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) la vârsta >10 ani.	IIa	C

BCC=boală cardiacă coronariană; BCV=boală cardiovasculară; FH=hipercolesterolemie familială; HoFH=FH homozigotă; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9.

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.



trăsături autozomal recesive dar sunt rare. Defectul grav în catabolismul chilomicronilor și VLDL conduce la chilomicronemie și TG >11,2 mmol/L (>1.000 mg/dL), cu ser tulbure și lăptos. Pacienții homozigoți prezintă HTG severă, însă și pacienții heterozigoți pot prezenta HTG severă prin mutații ale enzimei LPL sau ale altor gene implicate în catabolismul lipoproteinelor bogate în TG. Purtătorii heterozigoți ai acestor mutații genice prezintă în mod obișnuit creșteri moderate ale nivelurilor TG serice, fiind expuși la risc înalt de BCV.<sup>378</sup> Recent, terapia genică pentru deficiența de LPL a fost dezvoltată și testată în studii clinice,<sup>379</sup> iar alipogen tiparovec a fost aprobat de EMA în 2013. Totuși, această terapie nu mai este disponibilă. O mutație cu câștig de funcție la nivelul apoC3 care duce la niveluri ApoC-III crescute poate cauza HTG severă prin inhibarea activității LPL, pe când mutațiile cu pierdere de funcție se asociază cu un profil lipidic favorabil, cu TG scăzute.<sup>380</sup> Aceste descoperiri au lansat posibilitatea ca ApoC-III să devină o nouă țintă terapeutică.

#### 9.1.4.1 Măsurile de prevenire a pancreatitei acute în hipertrigliceridemia severă

Riscul de pancreatită este semnificativ clinic dacă TG sunt >10 mmol/L (880 mg/dL), în special dacă se asociază cu chilomicronemia familială, iar măsurile de prevenire a pancreatitei acute devin obligatorii.<sup>381,382</sup> Important, HTG este cauza a ~10% din cazurile totale de pancreatită, iar pacienții pot dezvolta pancreatită chiar și la concentrații ale TG serice între 5-10 mmol/L (440-880 mg/dL). Date recente dintr-un studiu de cohortă prospectiv au raportat că riscul de pancreatită acută crește semnificativ de-a lungul quartilelor TG serice, subliniind faptul că TG serice sunt un factor de risc probabil subestimat.<sup>383</sup> Orice factor care crește producția VLDL poate agrava riscul de pancreatită, consumul de alcool 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) din dietă și abținerea de alcool sunt obligatorii. Tratamentul cu fibrați (fenofibrat) ar trebui inițiat, cu acizi grași n-3 (2-4 g/zi) ca terapie adjuvantă. Lomitapid poate fi luat în considerare în cazurile severe.<sup>37</sup> La pacienții diabetici, tratamentul cu insulină ar trebui inițiat 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 rapid nivelul TG.<sup>384</sup> Volanesorsen a fost recent aprobat de EMA ca adjuvant la dietă la pacienții adulți

cu FCS confirmat genetic, care sunt la risc înalt de pancreatită.

#### 9.1.5 Alte tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor

Câteodată pacienții sunt diagnosticați cu niveluri foarte scăzute ale LDL-C sau HDL-C. Cea mai comună formă de hipolipemie genetică este hipobetalipoproteinemia, care este moștenită în mod dominant și este cauzată de trunchierea ApoB. LDL-C seric este tipic între 0,5-1,5 mmol/L (20-60 mg/dL). O deficiență mai gravă a ApoB apare în cazul abetalipoproteinemiei când steatoreea, complicațiile neurologice sau alte complicații necesită tratament specializat. Niveluri aproape absente de HDL-C apar în boala Tangier (analfalipoproteinemia) și niveluri foarte scăzute de HDL-C apar în deficiența de lecitină 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. În forma heterozigotă, niveluri de 2,0-2,3 mmol/L (80-90 mg/dL) se observă tipic, iar niveluri  $\geq 5$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) se observă în forma homozigotă. Această tulburare nu se asociază cu boala aterosclerotică și poate fi considerată cu risc scăzut.

Deficiența de lipază acidă lizozomală 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 afectării hepatice. Tratamentul cu inhibitor PCSK9 poate duce la o supraîncărcare și mai mare a lizozomilor.<sup>385</sup> Terapia enzimatică substitutivă cu sebelipaza alfa poate constitui o soluție terapeutică în viitorul apropiat.<sup>386</sup>

## 9.2 Femei

Puține studii randomizate axate pe terapia cu statine au raportat beneficii semnificative independente pe sistemul CV în rândul femeilor,<sup>387,389</sup> în principal deoarece femeile nu au fost reprezentate în mod corespunzător în studiile cu statine.

#### 9.2.1 Efectele statinelor în prevenția primară și secundară

Au existat controverse în trecut privind eficiența statinelor în prevenția primară la femei. Folosind datele publicate, o analiză Cochrane din 2013 a arătat că terapia cu statine a redus mortalitatea de toate cauzele, evenimentele vasculare și revascularizările în prevenția primară, iar efectele proporționale la femei

au fost similare cu cele de la bărbați.<sup>213</sup> Colaborarea CTT a oferit o evaluare mai complexă a dovezilor printr-o analiză exhaustivă a IPD din 22 de studii cu statine vs. control și cinci studii de terapie cu statine în doze mari versus doze reduse.<sup>35</sup> Per global, 46.675 (27%) din 174.149 de participanți au fost femei, iar după ajustarea diferențelor nelegate de gen, reducerea proporțională pentru fiecare mmol/L reducere a LDL-C a evenimentelor vasculare majore, evenimentelor coronariene majore, revascularizării coronariene și accidentului vascular cerebral au fost similare la femei și bărbați.<sup>35</sup>

### 9.2.2 Medicamentele hipolipemiante non-statine

Sunt disponibile dovezi solide ale efectelor cardioprotectoare ale medicamentelor non-statină care scad LDL-C, iar efectele benefice sunt similare atât la femei, cât și la bărbați. În studiul IMPROVE-IT,<sup>33</sup> beneficiul relativ al adăugării ezetimibului la simvastatină a fost similar la femei și bărbați.<sup>33</sup> În studiul ACCORD nu a existat nicio dovadă că fenofibratul a avut un efect aditiv simvastatinei la pacienții cu DZ tip 2,<sup>306</sup> dar o analiză din cadrul studiului FIELD a arătat o reducere consistentă a evenimentelor CV atât la femei, cât și la bărbați.<sup>389</sup> Au fost raportate rezultatele mai multor studii care au evaluat efectele adăugării unui inhibitor PCSK9 la terapia cu statină în doze mari, care au arătat reduceri similare ale evenimentelor vasculare majore la femei și bărbați.<sup>120,286,290</sup>

### 9.2.3 Terapia hormonală

Contraceptivele orale de a treia generație prescrise în prezent ce conțin doze mici de estrogen-progestin nu par a crește rata evenimentelor adverse coronariene<sup>390</sup> și pot fi utilizate, după evaluarea profilului lipidic de bază, la femeile cu nivel acceptabil al TC. În contrast, măsuri alternative de contracepție ar trebui recomandate femeilor cu hipercolesterolemie [LDL-C >4 mmol/L (160mg/dL)] sau cu factori de risc multipli, precum și celor cu risc înalt de evenimente trombotice.<sup>391</sup> Terapia de substituție estrogenică, în ciuda unor efecte favorabile asupra profilului lipidic, nu a fost demonstrat că reduce riscul CV și nu poate fi recomandată în prevenția BCV la femei.<sup>392</sup> Nu trebuie administrate medicamente hipolipemiante în timpul sarcinii și în perioada de alăptare, deoarece lipsesc date despre posibilele efecte adverse. Cu toate acestea, pot fi luați în considerare secheștrării de acizi biliari.

Caseta 6 enumeră principalele măsuri în managementul dislipidemieii la femei.

### Caseta 6. Managementul dislipidemieii la femei

Tratamentul cu statine este recomandat în prevenția primară a BCV aterosclerotice la femeile cu risc înalt.<sup>34,35</sup>

Statinele sunt recomandate în prevenția secundară la femei cu aceleași indicații și ținte terapeutice ca la bărbați.<sup>34,35</sup>

Medicația hipolipemiantă nu ar trebui administrată dacă se planifică o sarcină, în timpul sarcinii sau alăptării. Totuși, pentru pacienții cu FH severă, ar putea fi luați în considerare secheștrării de acizi biliari (care nu sunt absorbiți) și/sau afereza LDL.

BCV=boală cardiovasculară; FH=hipercolesterolemie familială; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.

### 9.3 Vârstnici

Proporția persoanelor vârstnice în societate este în creștere și, ca și consecință, >80% dintre indivizii care decedază de cauză CV au >65 ani. Proporția pacienților cu IM >85 ani a crescut de câteva ori.<sup>393</sup>

Meta-analiza studiilor observaționale a arătat că un nivel mai ridicat al TC este asociat cu o mortalitate crescută prin BAC la toate vârstele.<sup>62,394</sup> Cu toate acestea, deoarece riscul absolut de BAC este mai mare la persoanele în vârstă, creșterea absolută asociată riscului pentru o anumită creștere a TC este mai mare odată cu înaintarea în vârstă.<sup>217</sup>

#### 9.3.1 Efectele statinelor în prevenția primară și secundară

Utilizarea terapiei cu statine scade odată cu creșterea vârstei, reflectând diferențe atât în prescripție medicală, cât și la nivel de complianță.<sup>395,396</sup> Această tendință este și mai accentuată în rândul pacienților mai în vârstă fără dovezi de boală vasculară ocluzivă.<sup>396</sup> O explicație pentru acest tipar poate fi incertitudinea cu privire la efectele statinelor la persoanele în vârstă din cauza numărului relativ mic de persoane cu vârsta >75 de ani care au fost incluse în studiile cu statine.<sup>233,397,398</sup> Colaborarea CTT a oferit recent o evaluare cuprinzătoare a dovezilor randomizate referitoare la efectelor terapiei cu statină la diferite vârste.<sup>217</sup> Dintre 186 854 de participanți în 28 de studii, 14 483 (8%) au avut vârstă >75 de ani la randomizare. În general, terapia cu statină a condus la o reducere relativă de 21% a evenimentelor vasculare majore (risc relativ 0,79, IC 95% 0,77-0,81) la reducerea cu 1,0 mmol / L a LDL-C, existând dovezi directe ale beneficiilor în rândul celor cu vârsta peste 75 de ani. Reducerea relativă a evenimentelor vasculare majore a fost similară, indiferent de vârstă, la pacienții cu boală vasculară preexistentă, dar a părut a fi mai mică în rândul persoanelor în vârstă fără boală vasculară cunoscută. Prin urmare, dovezile disponibile din studii indică faptul că terapia cu statină produce reduceri

semnificative ale evenimentelor vasculare majore, indiferent de vârstă. Cu toate acestea, există mai puține dovezi directe ale beneficiilor în rândul pacienților cu vârsta peste 75 de ani care nu au deja boală vasculară ocluzivă dovedită, iar această limitare este abordată în prezent în trialul STAREE din Australia - terapia cu statină pentru reducerea evenimentelor la vârstnici.

### 9.3.2 Efecte adverse, interacțiuni și aderență

Siguranța și efectele adverse ale statinelor sunt o problemă deosebită la vârstnici deoarece aceștia prezintă 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 rară, dar serioasă - rabdomioliză. Tratamentul cu statine ar trebui început în doze mici pentru evitarea efectelor adverse dacă există afectare renală semnificativă și/sau potențial de interacțiuni medicamentoase și apoi titrat pentru obținerea unui nivel optim al LDL-C cu o doză corespunzătoare.

Recomandările de tratament al dislipidemiei la vârstnici (vârstă >65 ani) sunt în tabelul de mai jos.

### 9.4 Diabetul și sindromul metabolic

Numărul persoanelor cu DZ va crește de la ~415 milioane astăzi până la 550 de milioane până în 2030, dar situația ar putea deveni și mai gravă.<sup>399</sup> În ciuda avantajelor semnificative ale strategiilor de management care scad factorii de risc aterosclerotic pentru BCV, totuși BCV au rămas principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu DZ tip 2. Vestea bună este că urmările fatale ale BCV au scăzut semnificativ atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2 între 1998 și 2014.<sup>400</sup> DZ în sine este un factor de risc independent pentru BCV și este asociat cu un risc mai mare de BCV, mai ales în cazul femeilor. Diferența riscului de BCV dintre indivizii cu și fără DZ s-a redus substanțial în ultimele câteva decenii,<sup>401</sup> și există asocieri puternice între DZ și consecințele vasculare.<sup>402,403</sup> Datele

recente indică faptul că DZ în sine crește riscul de BCV în medie de aproximativ două ori, dar riscul este supus unei largi variații în funcție de populație și de terapia agresivă profilactică actuală.<sup>401,404</sup> Important de menționat, cei cu DZ și BAC au un risc de BCV substanțial mai mare pentru evenimente viitoare. În DZ tip 2, riscul de BCVASC este puternic determinat de prezența afectării organelor țintă - inclusiv nefropatia (microalbuminuria), neuropatia sau retinopatia - cu riscul crescând raportat la numărul de afecțiuni prezente.<sup>405</sup> Hipertensiunea, dislipidemia, obezitatea abdominală și boala ficatului gras non-alcoolic coexistă în mod obișnuit cu DZ tip 2 și agravează suplimentar riscul, fiind cel mai ridicat la persoanele cu DZ tip 2 și multipli factori de risc cardiometabolic.<sup>406-408</sup> Important de reținut, DZ predispune la un risc excesiv de mortalitate în urma SCA, în ciuda terapiilor moderne, subliniind prognosticul slab al pacienților coronarieni cu DZ tip 2 și nevoia de terapie intensivă.<sup>409</sup>

Cum să surprindem riscul suplimentar dincolo de factorii de risc tradiționali în practica clinică este subiect de dezbatere. O abordare practică este aceea că dacă identificăm o componentă, ar trebui efectuată o căutare sistematică și pentru celelalte.<sup>410</sup>

#### 9.4.1 Caracteristici specifice ale dislipidemiei în cazurile de insulinorezistență și diabet zaharat de tip 2

Dislipidemia diabetică este un grup de anomalii ale lipidelor și lipoproteinelor plasmatică care sunt interconectate metabolic. Creșterea numărului particulelor mari de VLDL în DZ de tip 2 inițiază o secvență de evenimente care generează resturi aterogene, particule mici și dense de LDL și particule de HDL dense și bogate în TG.<sup>411</sup> Aceste componente nu sunt anomalii izolate, ci sunt strâns legate între ele. Ambele particule de LDL și HDL prezintă modificări compoziționale variabile care sunt reflectate în funcțiile lor. În special, nivelurile de ApoC-III sunt crescute la persoanele cu DZ de tip 2.<sup>412</sup> Concentrațiile ridicate de ApoC-III îm-

#### Recomandări pentru tratamentul dislipidemiei la vârstnici (>65 de ani)

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Tratamentul cu statine este recomandat vârstnicilor cu BCV aterosclerotică la fel ca pentru pacienții mai tineri. <sup>217</sup>	I	A
Tratamentul cu statine este recomandat pentru prevenția primară, corespunzător nivelului de risc, la vârstnicii ≤75 de ani. <sup>217</sup>	I	A
Inițierea tratamentului cu statine pentru prevenția primară la vârstnicii ≤75 ani poate fi considerată dacă au un risc înalt sau mai mare. <sup>217</sup>	IIb	B
Este recomandat ca inițierea tratamentului cu statine să se realizeze cu doze reduse dacă există afectare renală semnificativă și/sau potențial de interacțiuni medicamentoase, și apoi să se crească progresiv pentru atingerea țintelor terapeutice ale LDL-C	I	C

BCV=boală cardiovasculară; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

pedică eliminarea atât a TRL-urilor (lipoproteinelor bogate în trigliceride) cât și a resturilor, ceea ce duce la o durată de remanență prelungită a acestor particule în circulație.<sup>413,414</sup> De fapt, catabolismul defect al TRL-urilor pare să fie un contribuitor mai important la creșterea TG plasmatică decât rata crescută de producție, ducând la un exces de resturi de particule. Resturile TRL, LDL dens și mic, HDL dens și mic cuprind profilul lipidic aterogen, care este, de asemenea, caracterizat printr-o creștere a concentrației de ApoB din cauza unui număr crescut de particule care conțin ApoB. Important de reținut, TRL-urile - incluzând chilomicronii, VLDL și resturile lor - poartă o singură moleculă ApoB, la fel ca și particulele LDL. Prin urmare, natura malignă a dislipidemiei diabetice nu este întotdeauna dezvăluită de măsurile lipidice utilizate în practica clinică, deoarece nivelurile de LDL-C pot rămâne în limita normală. Poate fi dezvăluită mai bine de nivelurile non-HDL-C.<sup>415</sup> Creșterea TG sau nivelurile scăzute de HDL-C în condiții de nemâncat sau post-prandial se observă la aproximativ o jumătate din totalul persoanelor cu DZ tip 2,<sup>416,417</sup> și este adesea prezentă la persoanele cu adipozitate abdominală, rezistență la insulină sau alterarea toleranței la glucoză.<sup>413</sup>

Caseta 7 rezumă dislipidemia în sindromul metabolic și DZ tip 2.

#### **Caseta 7. Rezumatul dislipidemiei în sindromul metabolic și diabetul zaharat de tip 2**

Dislipidemia reprezintă un grup de anomalii ale lipidelor și lipoproteinelor, inclusiv creșterea TG a jeun cât și a TG post-prandial, ApoB și a LDL dense, mici și a nivelurilor scăzute de HDL-C și ApoA1.

Non-HDL-C sau ApoB sunt buni markeri ai TRL și resturilor și reprezintă un obiectiv secundar al terapiei. Non-HDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) și ApoB <80 mg/dL sunt de dorit la cei cu risc ridicat și non-HDL-C <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) și ApoB <65 mg / dL la cei cu risc foarte ridicat. Pentru cei cu risc foarte mare cu evenimente recurente BCVASC, poate fi luată în considerare o țintă de HDL-C <1,8 mmol / L (<70 mg/dL) și ApoB <55 mg/dL.

Dislipidemia aterogenă este unul dintre factorii de risc majori pentru BCV la persoanele cu diabet zaharat tip 2 și la persoanele cu obezitate abdominală și rezistență la insulină sau alterarea toleranței la glucoză.

Apo=apolipoproteină; BCV=boală cardiovasculară; HDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; TG =trigliceride; TRLs=lipoproteine bogate în trigliceride.

### **9.4.2 Dovezi pentru terapia hipolipemiantă**

#### **9.4.2.1 Colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică**

LDL-C este ținta principală a terapiei hipolipemiantă la pacienții cu DZ. Studiile efectuate în mod specific la persoanele cu DZ tip 2, precum și subsecțiile de indivizi cu DZ în trialurile mari cu statine, au demonstrat în mod constant beneficii semnificative

ale terapiei cu statină asupra evenimentelor BCV la persoanele cu DZ tip 2.<sup>418</sup> Terapia cu statină reduce incidența la 5 ani a evenimentelor majore CV cu 23% pentru o reducere de 1 mmol/L a LDL-C, indiferent de nivelul inițial al LDL-C sau alte caracteristici de bază conform meta-analizei.<sup>418</sup> Mai mult, meta-analiza CTT arată că persoanele cu DZ tip 2 vor avea o reducere relativă a riscului comparabilă cu cea observată la pacienții care nu sunt diabetici; cu toate acestea, fiind la un risc absolut mai mare, beneficiul absolut va fi și mai mare, rezultând un număr mai mic de pacienți care trebuie tratați (NNT). Astfel, terapia cu statină este tratamentul de primă linie pentru scăderea LDL-C și pentru reducerea poverii BCV.<sup>419</sup>

Ezetimib scade LDL-C cu ~24% și, atunci când este adăugat la terapia cu statină, reduce riscul de evenimente vasculare majore.<sup>33</sup> Reducerea relativă a riscului a evenimentelor vasculare majore este proporțională cu gradul absolut de scădere a LDL-C și în concordanță cu relația cu statinele. Subsetul de pacienți cu DZ în IMPROVE-IT a avut, așa cum era de așteptat, o rată mai mare de evenimente vasculare majore decât pacienții fără DZ (46 vs. 31% Rata Kaplan – Meier la 7 ani în brațul placebo). Ezetimib a apărut deosebit de eficient la pacienții cu DZ, cu o reducere a riscului relativ de 15% (95% CI 6-22%) și o reducere a riscului absolut de 5,5%.<sup>299</sup>

Inhibitorii mAb PCSK9 evolocumab și alirocumab scad nivelul LDL-C cu ~60% și, când sunt adăugați la tratamentul cu statină, scad riscul de evenimente vasculare majore.<sup>119</sup> În studiul FOURIER, reducerea riscului relativ al evenimentelor vasculare majore a fost similară la pacienții cu și fără DZ; cu toate acestea, având în vedere riscul de referință mai mare la pacienții cu DZ, reducerile riscului absolut tind să fie mai mari la pacienții cu DZ (scădere absolută de 2,7% a evenimentelor vasculare majore la peste 3 ani).<sup>297</sup> De remarcat, LDL-C obținut la brațul cu evolocumab a fost de 0,8 mmol/L. Aceleași beneficii au fost, de asemenea, recent demonstrate pentru pacienții diabetici după SCA în studiul ODYSSEY.<sup>420</sup>

Studiile recente au sugerat o incidență crescută a DZ la pacienții tratați cu statine.<sup>247</sup> Aceste observații au fost depistate în studiile de randomizare Mendeliană și în studiile clinice, deși efectul pare cel mai pregnant la pacienții cu risc ridicat de DZ (de exemplu, cei cu pre-diabet). Aceste observații nu ar trebui să ne micșoreze atenția asupra tratamentului pacienților, deoarece beneficiile generale în reducerea evenimentelor CV rămân și depășesc considerabil incidența crescută a DZ. În RCT, nici pentru ezetimib și nici

pentru inhibitorii PCSK9 nu a fost raportată creșterea riscului de DZ.<sup>297</sup>

#### 9.4.2.2 Trigliceridele și colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mare

Modificarea stilului de viață reprezintă prima opțiune de îmbunătățire a dislipidemieii aterogene datorită efectelor sale multifacetate. Pierderea în greutate este, în majoritatea cazurilor, cea mai eficientă măsură, deoarece este asociată cu efecte foarte pronunțate asupra concentrațiilor plasmatice ale TG și HDL, împreună cu o scădere modestă a nivelurilor TC și LDL-C. Exercițiul aerobic moderat până la intens este, de asemenea, asociat cu îmbunătățirea profilului lipidic plasmatic prin reducerea nivelurilor de TG și creșterea concentrațiilor HDL-C. În ceea ce privește compoziția dietei, pe lângă necesitatea de a elimina grăsimile trans, dovezile disponibile susțin reducerea aportului de grăsimi saturate și înlocuirea acestora cu grăsimi nesaturate, precum și înlocuirea unei proporții majore din alimentele rafinate bogate în amidon și zaharuri simple cu alimente bogate în fibre, cum ar fi fructele, legumele și cerealele integrale.<sup>179</sup>

Beneficiile clinice obținute prin tratamentul nivelurilor ridicate de TG și scăzute de HDL-C (frecvent întâlnite în DZ) sunt încă în dezbateri, deoarece efectele terapiei cu fenofibrat asupra evenimentelor majore (MACE) au rămas negative atât în studiul FIELD, cât și în studiul ACCORD efectuate pe cohorte cu DZ tip 2.<sup>306,307</sup> Într-o analiză post-hoc a studiului FIELD, fenofibratul a redus evenimentele BVC cu 27% la cei cu TG crescute [ $\sim 2,3$  mmol/L (200 mg/dL)] și niveluri crescute de HDL-C (NNT=23).<sup>416</sup> Studiul ACCORD a confirmat următoarele: pacienți care au avut ambele niveluri de TG în treimea superioară [ $\sim 2,3$  mmol/L (200 mg/dL)] și un nivel HDL-C în treimea inferioară [ $\leq 0,4$  mmol/L ( $\leq 34$  mg/dL)], reprezentând 17% din toți participanții, aparent au beneficiat de adăugarea fenofibratului la simvastatină.<sup>306</sup>

Recent, urmărirea post-studiu a participanților la trialul lipidic ACCORD a raportat efectul benefic al fenofibratului la persoanele cu HTG și niveluri scăzute de HDL-C la momentul inițial.<sup>421</sup> În concordanță cu aceste constatări, o meta-analiză a fibraților în prevenirea BVC pe 11.590 de persoane cu DZ tip 2 a demonstrat că fibrații au redus în mod semnificativ riscul de IM non-fatal cu 21%, dar nu au avut niciun efect asupra riscului de mortalitate generală sau mortalitate coronariană.<sup>422</sup> În studiile cu fibrați asupra evoluției CV, reducerea riscului a apărut pur și simplu să fie proporțională cu gradul de scădere a non-HDL-C.<sup>50</sup>

În general, datele disponibile indică faptul că pacienții diabetici cu dislipidemie aterogenă pot obține beneficii clinice din terapia de scădere a TG ca un supliment la tratamentul cu statină.<sup>354</sup> Trialul PROMINENT în curs de desfășurare explorează eficacitatea pemafibratului, un nou modulator selectiv PPAR- $\alpha$ , în reducerea progresiei BVC la  $\sim 10.000$  de pacienți diabetici cu dislipidemie aterogenă aflați pe tratament cu statină.<sup>317,423</sup>

Există date limitate despre impactul asupra BVC al adăugării de acizi grași omega-3 la terapia cu statină la pacienții cu niveluri plasmatice ridicate ale TG care sunt tratați cu statine. Studiul REDUCE-IT a examinat efectele icosapent etil 2 g de două ori/zi asupra evenimentelor CV la 8.179 de pacienți cu risc crescut și cu HTG care erau tratați cu statină. Pe o medie de 4,9 ani, s-a înregistrat o reducere semnificativă (P <0,001) cu 25% a obiectivului primar compus din deces CV, IM non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal, revascularizare coronariană sau angină instabilă, corespunzând unei reduceri absolute de 4,8%, care a fost compensată cu creșterea riscului absolut crescut de spitalizare cu 1% pentru fibrilație atrială sau flutter.<sup>194</sup> Studiul STRENGTH investighează efectul acizilor grași omega-3 adăugați tratamentului cu statină, la persoanele cu HTG și niveluri scăzute de HDL-C și care prezintă un risc ridicat de BVC. Studiul ASCEND a fost un studiu randomizat cu design factorial 2x2 pentru aspirina și suplimentele cu acizi grași omega-3 în prevenția primară a evenimentelor CV la persoanele cu DZ, dar nu în mod specific cu HTG. Printre cele 15.480 de persoane randomizate suplimentelor de acizi grași omega-3 comparativ cu placebo pe parcursul unei urmăriri medii de 7,4 ani, nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ (HR 0,97, CI 95% 0,87-1,08) asupra evenimentelor vasculare grave (IM non-fatal, AVC non-fatal, AIT sau deces de cauză vasculară).<sup>329,424-426</sup>

#### 9.4.3 Diabetul zaharat de tip I

DZ tip I este asociat cu un risc ridicat de BVC, în special la pacienții cu microalbuminurie și boală renală.<sup>427</sup> Dovezi clare susțin ideea că hiperglicemia accelerează ateroscleroza. Dovezi mai noi subliniază coexistența frecventă a sindromului metabolic cu DZ tip I, ceea ce duce la așa-numitul diabet dublu cu creșterea riscului de BVC.<sup>428</sup>

Profilul lipidic la pacienții cu DZ tip I cu un control glicemic bun este „supranormal” și se caracterizează prin niveluri subnormale ale TG și LDL-C, în timp ce nivelurile HDL-C sunt de obicei la limita superioară a

normalului sau ușor crescute. Acest lucru se explică prin administrarea subcutanată a insulinei care crește activitatea LPL în țesutul adipos și musculaturii scheletice și, în consecință, rata de turnover a particulelor de VLDL.<sup>429</sup> Cu toate acestea, există modificări potențial atogene în compozițiile atât ale particulelor HDL cât și ale celor LDL.

Date solide au demonstrat eficacitatea statinelor în prevenirea evenimentelor CV și în reducerea mortalității CV la pacienții cu DZ, fără diferențe în funcție de sex.<sup>430,431</sup> O meta-analiză incluzând 18.686 pacienți cu DZ a demonstrat că scăderea LDL-C sub statină a dus la reducerea cu 9% a mortalității de orice cauză și cu 21% a incidenței evenimentelor CV majore pentru o scădere de 1,0 mmol/L (40 mg/dL) a LDL-C.<sup>418</sup> Beneficii similare au fost observate la pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2. La pacienții diabetici cu SCA, tratamentul intens cu statină a condus la reducerea mortalității de orice cauză și a decesului CV și a contribuit la reducerea progresiei ateromatozei.<sup>432</sup>

#### **9.4.4 Managementul dislipidemieii la gravidele cu diabet**

Atât pentru pacienții cu DZ tip 1, cât și pentru cei cu DZ tip 2 cu debut la vârsta tânără, lipsesc dovezile cu privire la vârsta la care trebuie inițiată terapia cu statină. Pentru a ghida abordarea terapeutică, statinele nu sunt indicate în sarcină,<sup>433</sup> și ar trebui evitate atât la persoanele cu DZ tip 1 sau 2 care plănuiesc o sarcină. Dacă persoanele diabetice cu vârsta ≤30 de ani nu au dovezi de afectare vasculară și, în special, de microalbuminurie, pare rezonabil să se întârzie terapia cu statine la pacienții asimptomatici până la vârsta de 30 de ani. Sub această vârstă, terapia cu statine ar trebui manageriată de la caz la caz, ținând cont de prezența microalbuminuriei, afectarea organelor țintă și a nivelurilor LDL-C.

Recomandările pentru tratamentul dislipidemiilor în DZ sunt prezentate în tabelul de mai jos.

#### **9.5 Pacienții cu sindroame coronariene acute și pacienții care beneficiază de intervenții coronariene percutane**

Pacienții care se prezintă cu SCA au un risc crescut de a dezvolta evenimente CV recurente. Pentru acești pacienți, managementul lipidic ar trebui să fie întreprins în contextul unei strategii complexe de reducere a riscului global, incluzând modificări ale stilului de viață, controlul factorilor de risc și implementarea strategiilor medicamentoase cardioprotectoare. În mod ideal, pacienții ar trebui să fie înscriși în programe de reabilitare cardiacă pentru a crește controlul

nivelului de lipide<sup>434</sup> și pentru a îmbunătăți supraviețuirea generală după SCA.<sup>435</sup> În ciuda beneficiilor clinice recunoscute ale scăderii LDL-C la pacienții cu SCA,<sup>436</sup> atingerea valorilor țintei LDL-C rămâne suboptimală în această situație de risc foarte înalt.<sup>437</sup>

#### **9.5.1 Terapia hipolipemiantă la pacienții cu sindroame coronariene acute**

Nivelurile LDL-C tind să scadă în primele zile de SCA și, prin urmare, un profil lipidic trebuie obținut cât mai curând posibil după internarea pentru SCA. Pacienții nu trebuie să ajuneze, deoarece acest lucru are un impact redus asupra nivelurilor de LDL-C.<sup>100</sup> Tratamentul hipolipemiant trebuie inițiat cât mai devreme posibil pentru a crește aderența pacientului după externare. Nivelurile lipidicelor trebuie reevaluate la 4-6 săptămâni după SCA pentru a determina dacă țintele tratamentului au fost atinse și pentru a verifica dacă există probleme de siguranță; regimul terapeutic poate fi apoi adaptat în consecință.

##### *9.5.1.1 Statinele*

Datele obținute din RCT și meta-analize indică faptul că utilizarea precoce de rutină a terapiei cu statine de intensitate ridicată este asociată cu beneficii clinice rapide și susținute.<sup>438-442</sup> Recomandăm inițierea terapiei cu statină de intensitate ridicată la toți pacienții cu SCA fără tratament cu statine anterior, fără contraindicație, indiferent de valorile inițiale ale LDL-C; obiectivul tratamentului este de a atinge o reducere de 50% a LDL-C față de valoarea inițială și u obiectiv LDL-C țintă <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). La cei cu evenimente recurente în decurs de 2 ani, sub terapie cu doza statină maxim tolerată, trebuie avută în vedere o țintă <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) pentru LDL-C. Intensitatea terapiei cu statină trebuie crescută la pacienții care primesc tratament cu statină de intensitate mică sau moderată la prezentare, cu excepția cazului în care există un istoric precis definit de intoleranță la terapia cu statină de intensitate ridicată. Utilizarea terapiei cu statină de intensitate mai mică trebuie luată în considerare la pacienții cu risc crescut de efecte adverse în cazul utilizării dozelor mari de statină, cum ar fi vârstnicii, pacienții diagnosticați cu insuficiență hepatică sau renală sau în cazul unui risc potențial de interacțiune medicamentoasă cu alte terapii concomitente esențiale.

În ceea ce privește momentul inițierii tratamentului cu statină, trialul randomizat, placebo-controlat SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization) a evaluat recent impactul încărcării periprocedurale cu atorvastatină [două doze

### Recomandări pentru tratamentul dislipidemiilor în diabetul zaharat

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc foarte înalt, o reducere a LDL-C cu mai mult de 50% față de valoarea inițială și o țintă terapeutică a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) este recomandată. <sup>34,418,432</sup>	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 și risc înalt, o reducere a LDL-C cu mai mult de 50% față de nivelul inițial și o țintă terapeutică a LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) este recomandată. <sup>418</sup>	I	A
Statinele sunt recomandate la pacienții cu DZ tip I cu risc înalt sau foarte înalt. <sup>c 427</sup>	I	A
Intensificarea terapiei cu statine ar trebui considerată înaintea introducerii terapiei combinate.	IIa	C
Dacă nu este atinsă ținta terapeutică, ar trebui luată în considerare o combinație a statinei cu ezetimib. <sup>33,299</sup>	IIa	B
Terapia cu statină nu este recomandată la pacientele diabetice aflate în pre-menopauză care iau în considerare o sarcină sau nu folosesc metodele de contracepție adecvate.	III	C
Terapia cu statină ar putea fi luată în considerare atât la pacienții cu DZ tip I, cât și la cei cu DZ tip 2 cu vârsta ≤30 ani unde există dovezi de afectare de organ-țintă și/sau nivel al LDL-C >2,5 mmol/L, cât timp nu este planificată o sarcină.	IIb	C

DZ=diabet zaharat; LDL-C=colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

<sup>c</sup> Vezi Tabel 6.

de încărcare de 80 mg, înainte și 24 h după intervenția coronariană percutană planificată (PCI)] asupra evenimentelor adverse majore cardiovasculare (MACE) la 30 de zile pe 4.191 de pacienți cu SCA și management invaziv planificat.<sup>443</sup> Toți pacienții au primit atorvastatină 40 mg pe zi începând cu 24 de ore după a doua doză de încărcare. Autorii nu au găsit niciun beneficiu semnificativ al terapiei per total în populația studiului. Într-o analiză prespecificată s-a observat o reducere semnificativă a riscului relativ de 28% a MACE la pacienții care au beneficiat de PCI (65% din toți pacienții). Beneficiul a fost și mai pronunțat (reducerea riscului relativ cu 46%) într-o analiză post-hoc, incluzând 865 de pacienți cu IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI), care au fost reperfuzați prin PCI primar.<sup>443</sup> Pe baza dovezilor actuale, recomandăm inițierea terapiei cu statină de intensitate mare în primele 1-4 zile de spitalizare pentru SCA.<sup>438-442</sup> Mai mult decât atât, pretratamentul (sau doza de încărcare pentru pacienții aflați deja pe terapia cu statină) cu o statină de intensitate ridicată trebuie luată în considerare la pacienții cu SCA și cu un tratament invaziv planificat.<sup>443</sup>

#### 9.5.1.2 Ezetimib

În studiul IMPROVE-IT, adăugarea ezetimib la terapia cu simvastatină a oferit un beneficiu suplimentar (reducerea riscului relativ cu 6,4% a obiectivului clinic compozit) pacienților post-SCA.<sup>33</sup> Beneficiul clinic al adăugării ezetimib a fost menținut în toate subgrupurile<sup>299,444</sup> și, de asemenea, a condus la reducerea evenimentelor CV totale,<sup>445</sup> AVC<sup>446</sup> și respitalizărilor.<sup>447</sup> Pacienții cu risc aterotrombotic mai mare [evaluat prin scorul de risc TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) pentru prevenția secundară] au beneficiat cel mai mult în urma adăugării ezetimib.<sup>448</sup> Într-un alt studiu randomizat, deschis, ce a inclus 1.734 de pacienți

cu SCA, adăugarea terapiei cu ezetimib la statină de intensitate moderată (pitavastatină 2 mg) nu a reușit să îmbunătățească rezultatele per total, dar a redus obiectivul primar compozit (deces, IM, AVC, angină instabilă și ischemie indusă de revascularizare) pe o perioadă de urmărire de 3,9 ani la pacienții cu absorbție intestinală crescută a colesterolului (estimată prin nivelurile crescute de sitosterol)<sup>449</sup>; totuși, acest rezultat necesită confirmări suplimentare.

#### 9.5.1.3 Inhibitorii de proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9

În studiul FOURIER, care a inclus 27.564 de pacienți cu boală CV aterosclerotică, adăugarea de evolocumab la terapia cu statină (69% cu terapie de intensitate înaltă) a condus la reducerea riscului relativ cu 15% în ceea ce privește obiectivul primar compozit pe o perioadă de urmărire de 2,2 ani. Rezultatele s-au menținut și în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM (81% din toți pacienții).<sup>119,450</sup> O subanaliză a studiului FOURIER a arătat că pacienții care au obținut cele mai scăzute valori LDL-C sub tratamentul cu PCSK9 aveau, de asemenea, cel mai mic risc de MACE viitoare.<sup>451</sup> În studiul ODYSSEY Outcomes, care a cuprins 18.924 de pacienți cu SCA recent (cu 1-12 luni înainte de înrolare, cu o mediană de 2,6 luni), alirocumab adăugat la terapia cu statină (89% cu terapie de intensitate ridicată) a dus la o reducere a riscului relativ cu 15% a obiectivului primar compozit și s-a asociat cu o reducere relativă de 15% a mortalității de orice cauză pe o perioadă de urmărire de 2,8 ani.<sup>120</sup> Nu au fost raportate efecte secundare grave sau probleme de siguranță în aceste două studii mari. Momentul optim de inițiere a tratamentului cu un inhibitor PCSK9 după SCA și impactul acesteia asupra rezultatelor clinice rămân a fi stabilite. În ceea ce privește momentul iniți-

erii tratamentului cu inhibitorii PCSK9, analizele post-hoc din studiul FOURIER au arătat că, cu cât este mai aproape de acest eveniment, cu atât mai bine. Inițierea tratamentului cu inhibitori de PCSK9 în faza acută a SCA este în curs de investigare în studiul EVOPACS (*EVOLocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome*).<sup>452</sup> Pe baza dovezilor actuale, recomandăm inițierea tratamentului cu inhibitori PCSK9 la pacienții cu SCA care nu își ating obiectivele LDL-C recomandate (așa cum este prezentat în Tabelul 7) după 4-6 săptămâni de terapie maximă tolerată cu statină și ezetimib. La pacienții care se prezintă cu SCA și ale căror ținte LDL-C nu sunt atinse, în ciuda dozei maxime tolerate de statină și ezetimib înainte de eveniment, adăugarea precoce a unui inhibitor PCSK9 (în timpul spitalizării pentru SCA eventual dacă este posibil) ar trebui luată în considerare.

#### 9.5.1.4 Acizii grași polinesaturați n-3

Suplimentarea orală cu acizi grași polinsaturați (PUFA) n-3 înalt purificați a redus mortalitatea la supraviețuitorii IM într-un studiu [*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione* (GISSI-P)], dar nu a reușit să influențeze rezultatele clinice în studiile ulterioare cu terapii contemporane de prevenție secundară. O meta-analiză recentă a trialurilor clinice controlate randomizat disponibile nu a arătat o reducere a mortalității, a IM sau a evenimentelor vasculare majore asociate cu PUFA n-3, inclusiv subgrupul de pacienți cu BAC cunoscută.<sup>453</sup> Prin urmare, tratamentul de rutină cu PUFA n-3 nu poate fi recomandat.

#### 9.5.1.5 Inhibitorii proteinei de transfer a colesterol-esterului

În 2007, un amplu studiu prospectiv care a utilizat inhibitorul CETP torcetrapib nu a reușit să demonstreze niciun beneficiu clinic la cei peste 15.000 de pacienți cu risc înalt și a fost potențial dăunător.<sup>336</sup> Inhibitorii CETP dalcetrapib (la >30.000 de pacienți cu SCA recent<sup>65</sup>) și evacetrapib (la >12.000 de pacienți cu risc înalt<sup>63</sup>) au fost investigați în 2012, respectiv 2017. Niciun studiu clinic nu a demonstrat vreun beneficiu clinic asociat inhibitorilor CETP.<sup>65</sup> Mai recent, studiul REVEAL a investigat efectul anacetrapib la >30.000 de pacienți cu boală vasculară aterosclerotică și s-a observat o incidență mai mică a MACE comparativ cu placebo după 4 ani, fără probleme privind siguranța.<sup>64</sup> Cu toate acestea, acest compus nu a fost propus pentru autorizația de introducere pe piață.

### 9.5.2 Terapia hipolipemiantă la pacienții care beneficiază de intervenție coronariană percutană

Într-o meta-analiză a 13 studii randomizate ce a inclusiv 3.341 de pacienți care au fost planificați pentru PCI, tratamentul pre-tratamentul cu o doză mare de statină (pacienți fără terapie anterioară cu statină, II studii) sau o doză mare de încărcare cu statină, a redus riscul de MACE (deces, IM, sau revascularizarea vasului țintă) cu 44% atât pentru IM peri-procedural cât și pentru MACE la 30 de zile.<sup>454</sup> În toate, cu excepția unui studiu, PCI a fost efectuat în contextul unei angine stabile sau SCA fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI-SCA), și nu a fost în regim de urgență. Unul dintre studiile care au fost incluse în meta-analiză a arătat o îmbunătățire a fluxului coronarian atunci când PCI primar a fost utilizat pentru tratamentul STEMI.<sup>455</sup> O strategie de rutină de pre-tratament scurt sau de încărcare (pe fondul terapiei preexistente) cu o doză mare de statină înainte de PCI trebuie luată în considerare în PCI elective sau SCA fără supradenivelare de segment ST.<sup>454,456,457</sup>

În plus, s-a demonstrat, de asemenea, că pre-tratamentul cu o statină reduce riscul de injurie renală acută indusă de substanța de contrast după angiografie sau intervenție coronariană.<sup>458</sup>

Recomandările pentru terapia hipolipemiantă la pacienții cu SCA și pacienții care beneficiază de PCI sunt rezumate mai jos.

### 9.6 Accidentul vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral are o etiologie heterogenă, incluzând tromboembolismul cardiac [adesea asociat cu fibrilația atrială, dar și de sursă incertă (AVC cu sursă nedeterminată)], ateroscleroză carotidiană și aortă proximală și tromboembolism, BCV a vaselor mici și hemoragie intracraniană (incluzând hemoragie intracerebrală și hemoragie subarahnoidă). Dislipidemia poate juca un rol variabil în patogeneza AVC în funcție de etiologie. Relația dintre dislipidemie și evenimentele aterotrombotice, inclusiv AVC ischemic și AIT, este recunoscută, în timp ce asocierea dislipidemiei cu alte tipuri de AVC este incertă. Cu toate acestea, controlul concomitent al altor factori etiologici, cum ar fi hipertensiunea, este extrem de important.

După un AVC ischemic sau AIT, pacienții se afla la un risc nu doar recurență a evenimentelor cerebrovasculare, dar și de alte evenimente CV majore, inclusiv IM. Prevenția secundară cu statine reduce riscul de AVC recurent (cu 12% pentru scăderea LDL-C cu 1 mmol/L), IM și moarte de cauză vasculară.<sup>459,460</sup> Pre-



### Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu risc foarte înalt și sindroame coronariene acute

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La toți pacienții cu SCA fără contraindicații sau istoric precis de intoleranță, se recomandă inițierea sau continuarea terapiei cu statină în doză mare cât mai curând posibil, indiferent de nivelul inițial al LDL-C. <sup>438,440,442</sup>	I	A
Nivelurile lipidelor ar trebui reevaluate la 4-6 săptămâni după SCA pentru a determina dacă reducerea LDL-C cu ≥50% față de nivelul inițial și ținta terapeutică a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) au fost atinse. Problemele de siguranță trebuie evaluate la acest moment și dozele terapiei cu statină ajustate în consecință.	IIa	C
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni cu doza maximă tolerată de statină, combinația cu ezetimib este recomandată. <sup>33</sup>	I	B
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni în ciuda tratamentului cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib, adăugarea unui inhibitor PCSK9 este recomandată. <sup>119,120</sup>	I	B
La pacienții cu intoleranță la statină confirmată sau la cei la care statina este contraindicată, ezetimib ar trebui luat în considerare.	IIa	C
Pentru pacienții care se prezintă cu SCA și ale căror niveluri de LDL-C nu sunt încă la țintă, în pofida tratamentului cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib, adăugarea unui inhibitor PCSK9 precoce după eveniment (în timpul spitalizării pentru SCA dacă este posibil) ar trebui luată în considerare.	IIa	C

LDL-C=colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică; PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9; SCA=sindrom coronarian acut.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

tratamentul cu statină la debutul AIT a fost asociat cu un risc precoce mai mic de AVC recurent la pacienții cu stenoza de arteră carotidă într-o analiză de date, care susține inițierea cât mai timpurie a tratamentului cu statine după AVC.<sup>460-462</sup> Terapia cu statine poate fi răspunzătoare de o ușoară creștere a riscului de AVC hemoragic, dar dovezile referitoare la acest risc sunt incerte.<sup>34,36,251,252</sup>

## 9.7 Insuficiența cardiacă și valvulopatiile

### 9.7.1 Prevenția insuficienței cardiace la pacienții cu boală arterială coronariană

Scăderea colesterolului cu statine reduce incidența IC la pacienții cu BAC (BAC stabilă sau istoric de SCA) fără IC anterioară; acest lucru a fost demonstrat în mod constant în RCT care au comparat sta-

tina vs. nici un tratament cu statine,<sup>463,464</sup> precum și terapia cu statine în doze mari vs. mai puțin mari.<sup>465-468</sup> O meta-analiză pe scară largă a RCT axate pe prevenția primară și secundară cu statine a arătat o reducere modestă (10%) a primelor spitalizări pentru IC non-fatală sub tratamentul cu statină, fără efect asupra decesului din cauza IC în perioada limitată a RCT.<sup>469</sup> Nu există dovezi că statinele pot preveni IC de origine non-ischemică.

### 9.7.2 Insuficiența cardiacă cronică

Două mari RCTs<sup>466,470</sup> (incluzând în principal pacienții cu IC sistolică), precum și o meta-analiză a 24 RCTs, nu au arătat un beneficiu al tratamentului cu statină pe mortalitatea de cauză CV sau AVC;<sup>471</sup> o reducere a spitalizărilor din cauza IC,<sup>218,471</sup> precum și o

### Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu risc foarte înalt care beneficiază de intervenție percutană coronariană

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Pre-tratamentul de rutină sau încărcarea (pe fondul unei terapii cronice) cu o doză mai mare de statină ar trebui luată în considerare la pacienții care beneficiază de PCI pentru SCA sau PCI electiv. <sup>443,454,456</sup>	IIa	B

PCI=intervenție coronariană percutană.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

### Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant pentru prevenția bolilor cardiovasculare aterosclerotice la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Pacienții cu istoric de AVC ischemic sau AIT au risc înalt de BCV aterosclerotică, în mod special de recurență a AVC ischemic, deci este recomandat ca ei să primească tratament intensiv de reducere a LDL-C. <sup>459,460</sup>	I	A

AIT=accident ischemic tranzitor; AVC=accident vascular cerebral; BCV=boală cardiovasculară; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

mică reducere a IM, au fost observate într-o analiză comună a trialurilor CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*) și GISSI-HF.<sup>472</sup> Pe baza dovezilor actuale, administrarea de rutină a statinelor la pacienții cu IC fără alte indicații pentru utilizarea lor (de exemplu BAC) nu este recomandată. Deoarece nu există nicio dovadă de vătămare a pacienților aflați sub tratamentul cu statină după apariția IC, nu este necesară întreruperea statinei pentru cei aflați deja în tratament.

Nu există dovezi cu privire la efectul inhibării PCSK9 la pacienții cu IC cronică. În studiile clinice recente privind rezultatele PCSK9, FOURIER<sup>119</sup> și ODYSSEY Outcomes,<sup>120</sup> inhibarea PCSK9 la pacienții cu BCV aterosclerotică sau după un SCA nu au redus riscul de spitalizare din cauza IC. În studiul BI-OSTAT-CHF (*BIology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*), realizat pe 2.174 de pacienți cu IC agravată, analiza multivariabilă a evidențiat o asociere liniară pozitivă între nivelurile PCSK9 și riscul de mortalitate și obiectivul compozit de mortalitate și spitalizare neplanificată din cauza IC.<sup>473</sup> În mod similar, a existat o asociere negativă între nivelurile LDLR și mortalitate, ceea ce indică o potențială relație între axa PCSK9-LDLR și evoluția la pacienții cu IC, care necesită investigații suplimentare.<sup>473,474</sup>

Tratamentul cu PUFA n-3 1 g o dată pe zi ar putea conferi un mic beneficiu la pacienții cu IC cronică, așa cum se arată printr-o reducere semnificativă de 9% a a riscului relativ de mortalitate în RCT - GISSI-HF.<sup>475</sup>

### 9.7.3 Valvulopatiile

Stenoza aortică crește riscul de evenimente CV și mortalitate și coexistă frecvent cu BCV aterosclerotică. Nivelurile ridicate de-a lungul vieții ale LDL-C<sup>476</sup> și Lp (a)<sup>477</sup> au fost asociate cu stenoza valvei aortice incidentale și calcificarea valvei aortice în studiile de randomizare Mendeliană. Studiile observaționale au sugerat posibile efecte benefice ale scăderii intensive a lipidelor în încetinirea progresiei stenozei valvulare aortice native.<sup>478</sup> Totuși, acest lucru nu a fost confirmat în RCT<sup>266,479-481</sup> sau în meta-analize ale studiilor observaționale și randomizate.<sup>482,483</sup> Trei studii de dimensiuni modeste<sup>479-481</sup> și un studiu randomizat mare (SEAS, care a inclus 1.873 pacienți tratați cu simvastatină 40 mg plus ezetimib 10 mg sau placebo)<sup>266</sup> a eșuat să arate o reducere a progresiei clinice a stenozei aortice la pacienții cu stenoza aortică ușoară-moderată pe valvă nativă. Într-o analiză post-hoc a studiului SEAS, eficacitatea terapiei hipolipemiante în împiedicarea progresiei stenozei aortice a crescut

odată cu nivelurile mai mari ale LDL-C pre-tratament și cu o viteză maximă a jetului aortic mai redusă (adică stenoza mai ușoară inițial).<sup>484</sup> În mod similar, o analiză post-hoc a trei RCT, incluzând pacienți fără stenoza aortică cunoscută la momentul inițial [Treating to New Targets (TNT), *Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering* (IDEAL), și *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL)] nu au arătat un impact al terapiei cu statină în doză mare vs. doza uzuală asupra incidenței stenozei valvulare aortice.<sup>485</sup> La pacienții care au suferit o înlocuire a valvei aortice transcater, terapia cu statină a fost asociată cu rezultate mai bune într-un mic studiu observațional.<sup>486</sup>

Scleroza valvei aortice (calcifierea cuspelor aortice fără gradient de presiune transvalvular semnificativ) este asociată cu un risc crescut de BAC chiar și în absența profilurilor de risc crescut. Dacă statinele pot fi utile sau nu atât pentru boala valvei aortice, cât și pentru progresia BAC la acești pacienți necesită investigații suplimentare.<sup>487</sup>

Recomandările pentru terapia hipolipemiante la pacienții cu IC și boli valvulare sunt prezentate mai jos.

## 9.8 Boala renală cronică

BRC este definită printr-o structură sau funcție anormală a rinichilor, prezentă timp de >3 luni, cu implicații asupra sănătății. BRC este clasificată pe baza cauzei, categoriei GFR și categoriei de albuminurie.<sup>488</sup> La populația adultă, scăderea GFR este asociată cu un risc crescut de BCV, independent de alți factori de risc CV.<sup>489-492</sup> Există un risc crescut de a dezvolta boală vasculară aterosclerotică și boală cardiacă structurală<sup>492</sup>. Pacienții cu BRC și BCV instalată au o rată de mortalitate mult mai mare comparativ cu pacienții cu BCV și funcție renală normală.<sup>493</sup> Prin urmare, pacienții cu BRC sunt considerați a fi la risc crescut (BRC stadiul 3) sau foarte crescut (BRC stadiul 4-5 sau dializă) de BCV și nu este necesară utilizarea modelor de estimare a riscului la acești pacienți.

### 9.8.1 Profilul lipoproteinelor în boala renală cronică

În stadiile inițiale ale BRC, nivelurile TG sunt crescute în mod special, iar nivelurile HDL-C sunt scăzute. Subclasele LDL afișează o schimbare către un exces de particule LDL mici și dense. Studiile sugerează că rinichiul are un rol în catabolismul Lp(a) și că nivelul Lp(a) este crescut în asociere cu boala renală. Astfel de anomalii dobândite pot fi inversate prin transplant de rinichi sau remiterea nefrozei.

### Recomandările pentru tratamentul dislipidemiilor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sau valvulopatii

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Inițierea terapiei hipolipemiente nu este recomandată la pacienții cu IC în absența altor indicații pentru utilizarea lor. <sup>466,470</sup>	III	A
Inițierea terapiei hipolipemiente la pacienții cu stenoza valvulară aortică fără BAC pentru încetinirea progresiei stenozei valvulare aortice în absența altor indicații pentru utilizarea lor nu este recomandată. <sup>266,479-481</sup>	III	A

BAC=boala arterială coronariană; IC=insuficiența cardiacă.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

#### 9.8.2 Dovezi ale reducerii de risc prin terapia bazată pe statine la pacienții cu boală renală cronică

În studiul *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4D), în care au fost implicați 1.200 de pacienți cu diabet și hemodializă, atorvastatina nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de BCV.<sup>220</sup> Rezultate similare au fost obținute în studiul AURORA (*A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*), care a înrolat 2.776 de pacienți hemodializați.<sup>221</sup>

În studiul SHARP,<sup>222</sup> terapia combinată cu simvastatină și ezetimib a redus riscul apariției evenimentelor aterosclerotice majore (deces coronarian, IM, AVC non-hemoragic sau orice revascularizare) comparativ cu placebo la pacienții cu BRC stadiile 3A – 5. Studiul nu a avut suficientă putere pentru a evalua separat efectele asupra obiectivului primar la pacienții dializați și non-dializați. Deși terapia bazată pe statină este clar eficientă în BRC ușoară până la moderată, o controversă majoră care a rămas după publicarea studiilor 4D, AURORA și SHARP a fost dacă terapia cu statină este eficientă în cazul BRC mai avansate, în special la pacienții dializați. Prin combinarea datelor din cele trei studii despre BRC cu alte studii din baza de date existentă, investigatorii CTT au constatat că, chiar și după ajustarea reducerilor mai mici ale LDL-C obținute la pacienții cu BRC mai avansată și a diferențelor în definițiile obiectivelor dintre studiile despre dializă, a existat o tendință către o reducere relativă per mmol/L a LDL-C mai scăzută a evenimentelor aterosclerotice majore pe măsură ce GFR estimată (eGFR) scade (cu puține dovezi ale beneficiilor în rândul pacienților dializați).<sup>214</sup> Această diminuare a reducerii riscului relativ, pe măsură ce scade RFG implică faptul că, cel puțin la pacienții fără dializă, sunt necesare regimuri mai intense de scădere a LDL pentru a obține același beneficiu.

#### 9.8.3 Siguranța tratamentului dislipidemiilor la pacienții cu boală renală cronică

Problemele de siguranță și ajustarea dozei sunt importante în stadiile avansate ale BRC (stadiile 3–5), deoarece evenimentele adverse sunt de obicei legate de doză și din cauza concentrațiilor crescute ale compușilor în sânge. Deși s-a sugerat că ar trebui să se acorde prioritate regimurilor și dozelor care s-au dovedit a fi benefice în RCT efectuate în mod specific la astfel de pacienți,<sup>494</sup> meta-analiza CTT arată clar că obiectivul - la fel ca și la pacienții fără BRC - trebuie să fie atingerea celei mai mari reduceri absolute posibile a LDL-C într-un mod sigur. Deși nu au existat probleme deosebite de siguranță semnalate de studiile 4D, AURORA sau SHARP, statinele metabolizate prin CYP3A4 pot duce la efecte adverse din cauza interacțiunilor medicamentoase și este necesară prudența.

Pe baza dovezilor pentru managementul lipidelor la pacienții cu BRC, organizația KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) a dezvoltat un ghid de practică clinică adus la zi despre managementul lipidelor în BRC.<sup>494</sup> În conformitate cu acesta, dar cu accent pe acești pacienți cu risc ridicat sau foarte ridicat de a dezvolta BCV, recomandările sunt rezumate mai jos.

#### 9.9 Transplantul

Dislipidemiile sunt foarte frecvente la pacienții care au suferit un transplant de inimă, plămâni, ficat, rinichi sau transplant allogen de celule stem hematopoietice și îi predispun pe aceștia la un risc crescut de a dezvolta BCV aterosclerotică și o vasculopatie arterială determinată de transplant.<sup>497-501</sup> La pacienții cu BRC care suferă un transplant renal, riscul de BCV aterosclerotică poate fi determinat, cel puțin parțial, de riscul crescut care rezultă din BRC în sine.

Medicamentele imunosupresoare pot avea efecte adverse asupra metabolismului lipidic, ceea ce duce la creșteri ale TC, VLDL și TGs, precum și în mărimea și densitatea particulelor LDL. Aceste efecte variază în funcție de diferitele medicamente imunosupresoare.<sup>497,498,502-506</sup>

Managementul dislipidemiilor la pacienții transplantați este comparabil cu cel recomandat pacienților cu risc înalt sau foarte înalt de BCV determinată de transplant.<sup>497-501</sup> La pacienții cu BRC care suferă un transplant renal, riscul de BCV aterosclerotică, deși este necesară o atenție sporită cu privire la cauzele tulburărilor lipidice și la posibilele reacții adverse cauzate de interacțiunile medicamentoase (vezi Recomandări pentru scăderea lipoproteinelor cu densitate mică la pacienții cu transplant de organe solide mai jos).

Eficiența clinică a statinelor la pacienții cu transplant renal este incertă din cauza lipsei de studii randomizate la această populație. O revizuire sistematică a beneficiilor și a prejudiciilor statinelor la pacienții cu un transplant funcțional de rinichi a inclus 3.465 de pacienți, fără BCC, din 22 de studii. Deși autorii au ajuns la concluzia că statinele pot reduce evenimentele CV, ei au sugerat, de asemenea, necesitatea unor studii suplimentare.<sup>253</sup> Cu toate acestea, la pacienții cu un transplant renal funcțional și risc crescut de BCV, poate fi adecvată extrapolarea de la dovezile clare ale beneficiului terapiei cu statină, fără probleme de siguranță, la persoanele cu reduceri moderate ale GFR.<sup>214</sup>

Câteva potențiale interacțiuni medicamentoase trebuie de asemenea luate în considerare, în special cu ciclosporina, care este metabolizată prin CYP3A4 și poate crește expunerea sistemică la statină și riscul de miopatie. Ciclosporina crește nivelul tuturor statinelor în sânge.

Fluvastatina, pravastatina, pitavastatina și rosuvastatina sunt metabolizate prin alte enzime CYP decât celelalte și au un potențial mai mic de interacțiune.<sup>507</sup>

Tacrolimus este, de asemenea, metabolizat prin CYP3A4, dar pare să aibă un potențial mai mic de interacțiune vătămătoare cu statinele decât ciclosporina. Alte medicamente care influențează activitatea CYP3A4 trebuie evitate, dacă este posibil, și utilizate

cu precauție extremă la pacienții care primesc atât inhibitori de calcineurină, cât și statine.

Pentru pacienții cu transplant și dislipidemie, ezetimib ar putea fi considerat o alternativă pentru pacienții care nu pot lua statină sau se pot adăuga la cea mai mare doză tolerată de statină.<sup>507-509</sup> Nu sunt disponibile date despre acest medicament, care în general ar trebui rezervat pentru a doua linie. Ciclosporina poate induce o creștere de 2-12 ori a nivelului ezetimibului.

Este necesară precauție în folosirea fibraților, deoarece pot scădea nivelul ciclosporinei și au potențialul de a cauza miopatie. Este obligatorie prudența extremă dacă terapia cu fibrat este planificată în combinație cu o statină. Colestiramina nu este eficientă ca monoterapie la pacienții cu transplant cardiac și are potențialul de a reduce absorbția imunopresoarelor; acest potențial este redus la minimum prin administrare separată.

### 9.10 Boala arterială periferică

BAP cuprinde toate locațiile vasculare, inclusiv arterele carotide, vertebrale, extremitățile superioare, mezenterice, renale și extremități inferioare. Aorta este adesea inclusă în acest termen.<sup>510</sup> BAP este o manifestare frecventă a aterosclerozei, iar astfel de pacienți prezintă un risc ridicat de evenimente coronariene, BAP reprezentând un factor de risc independent pentru MI și decesul de cauză CV.<sup>510,511</sup> Pacienții cu BAP prezintă un risc foarte înalt și ar trebui să fie gestionați conform recomandărilor din Tabel 7. Riscul crescut CV a dus la includerea BAP în lista afecțiunilor „risc-echivalente”, iar strategiile terapeutice de prevenție secundară ar trebui puse în aplicare [a se vedea Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu boala arterială periferică (inclusiv boala arterială carotidiană) de mai jos]. Cu toate acestea, în ciuda riscului ridicat de morbiditate și mortalitate CV,

### Recomandări pentru tratamentul dislipidemiilor la pacienții cu boală renală cronică moderat-severă (stadiile 3-5 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandat ca pacienții cu BRC stadiile 3-5c <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> să fie considerați ca având risc înalt sau foarte înalt de BCV aterosclerotică. <sup>489-493</sup>	I	A
Utilizarea statinelor sau combinația statină/ezetimib este recomandată la pacienții cu BRC stadiile 3-5 non-dependente de dializă. <sup>214,222,495,496</sup>	I	A
La pacienții aflați deja pe statină, ezetimib sau o combinație de statină/ezetimib la momentul inițierii dializei, continuarea acestor medicamente ar trebui luată în considerare, mai ales la pacienții cu BCV aterosclerotică.	IIa	C
La pacienții cu BRC dependentă de dializă și care nu au BCV aterosclerotică, nu se recomandă începerea terapiei cu statine. <sup>220,221</sup>	III	A

BCV=boală cardiovasculară; BRC=boală renală cronică. eGFR=rata de filtrare glomerulară estimată.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

<sup>c</sup> Definită ca eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 2 măsuratori la distanță de peste 3 luni.

pacienții cu BAP sunt de obicei gestionați în mod inadecvat comparativ cu pacienții cu BAC.<sup>511</sup>

### 9.10.1 Boala arterială periferică a membrelor inferioare

Un ABI scăzut (0,90) este diagnostic pentru boala arterială a membrelor inferioare (LEAD). ABI fie scăzut (0,90) fie crescut (1,40, din cauza arterelor rigidizate) este predictiv pentru morbiditatea și mortalitatea CV. Scăderea nivelului LDL-C reduce riscul de apariție a evenimentelor CV ischemice și agravarea claudicației, în timp ce îmbunătățește și performanța la mers. În ceea ce privește evenimentele cardiace, o analiza sistematică a 18 studii care a inclus 10.000 de pacienți cu un nivel de colesterol cuprins între normal și crescut, a raportat că terapia hipolipemiantă la persoanele afectate de ateroscleroză a membrelor inferioare a fost asociată cu o reducere de 20% a evenimentelor CV totale, alături de o reducere nesemnificativă de 14% a mortalității de orice cauză.<sup>512</sup> În trialul *Heart Protection Study*, necesitatea de revascularizare non-coronariană a fost redusă cu 16% prin terapia cu statină.<sup>513</sup>

În plus față de statine, s-a demonstrat că inhibitorii PCSK9 reduc evenimentele CV la pacienții cu BAP. Într-o analiză pre-specificată a subgrupului de studiu FOURIER, evolocumab a redus semnificativ obiectivul primar la pacienții cu BAP.<sup>514</sup> BAP a avut reduceri ale riscului absolut mai mari pentru obiectivul primar (3,5% cu BAP și 1,6% fără BAP). De asemenea, Evolocumab a redus riscul de evenimente adverse majore la nivelul membrelor cu 42%, cu efecte concordante la cei cu și fără BAP cunoscută. În studiul FIELD, fenofibratul a redus riscul de amputații, în special amputații minore, fără boală a vaselor mari cunoscută, probabil prin mecanisme non-lipidice.<sup>515</sup>

### 9.10.2 Boala arterială carotidiană

Deși în prezent nu există studii randomizate care să evalueze dacă tratamentele hipolipemiante reduc incidența evenimentelor CV la pacienții înrolați pe baza bolii aterosclerotice carotidiene și fără evenimente

CV anterioare, terapia hipolipemiantă a redus AVC în numeroase studii. Într-o meta-analiză a RCT-urilor care au înrolat >90.000 de pacienți, terapia cu statină a dus la o reducere cu 21% a incidenței tuturor AVC din diferite populații; acest efect a fost determinat în principal de amplexarea reducerii LDL-C.<sup>460</sup>

### 9.10.3 Boala vasculară retiniană

Modificările aterosclerotice ale arterelor retiniei se corelează cu nivelurile TC, LDL-C, TG și apoB, precum și cu BAC.<sup>516</sup> Fenofibratul reduce progresia retinopatiei diabetice.<sup>517,518</sup>

### 9.10.4 Prevenția secundară la pacienții cu anevrism de aortă abdominală

Prezența unui anevrism de aorta abdominală reprezintă o afecțiune risc-echivalentă pentru BAC și este asociată cu vârsta, sexul masculin, istoricul personal de BCV aterosclerotică, fumatul, hipertensiunea și dislipidemia,<sup>519</sup> în schimb, pacienții diabetici prezintă un risc mai scăzut.

În prezent nu există studii clinice disponibile privind reducerea riscului de boală CV cu terapia hipolipemiantă la pacienții afectați de această boală. Articolele de sinteză,<sup>520</sup> bazate în cea mai mare parte pe studii retrospective nerandomizate, au raportat că există încă dovezi neconcludente că terapia cu statine reduce morbiditatea și mortalitatea CV perioperator. Într-un RCT care a comparat atorvastatina 20 mg cu placebo, obiectivul compozit al deceselor cardiace, IM, accidentului vascular cerebral și anginei instabile a fost redus semnificativ la 100 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale vasculare non-cardiace, incluzând repararea anevrismului aortic abdominal.<sup>521</sup> Într-un alt studiu dublu-orb, placebo-controlat pe 497 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale vasculare, terapia cu fluvastatină perioperator (80 mg/zi) a fost asociată cu o îmbunătățire a evoluției cardiace post-operator.<sup>522</sup>

### 9.10.5 Ateroscleroza renovasculară

Terapia hipolipemiantă nu a fost niciodată testată într-un RCT la pacienții afectați de ateroscleroză re-

## Recomandări pentru scăderea lipoproteinelor cu densitate mică la pacienții cu transplant de organe solide

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Statinele ar trebui considerate ca agenți de prima-linie la pacienții transplantați. Inițierea ar trebui să se facă cu doze reduse, cu titrare atentă și cu precauție privind posibilele interacțiuni medicamentoase, mai ales pentru pacienții care iau ciclosporină. <sup>507</sup>	IIa	B
La pacienții cu intoleranță la statină sau cei cu dislipidemie semnificativă în ciuda tratamentului cu doză maximă tolerată de statină, tratamentul alternativ sau adițional cu ezetimib ar putea fi luat în considerare.	IIb	C

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

### Recomandări pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții cu boală arterială periferică (inclusiv boală arterială carotidiană)

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu BAP, tratamentul hipolipemiant, incluzând statine în doză maximă tolerată plus ezetimib sau o combinație cu inhibitori PCSK9 dacă este necesar, este recomandat pentru a reduce riscul evenimentelor de BCV aterosclerotică. <sup>512,524</sup>	I	A

BAP=boală arterială periferică; BCV=boală cardiovasculară; PCSK9=proteina convertază subtilizin/kexin tip 9.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

novasculară; cu toate acestea, un studiu recent nerandomizat în rândul populației a arătat că la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani cu boală renovasculară aterosclerotică s-a ridicat ipoteza că un astfel de tratament poate aduce beneficii cardiorenale; riscul unui obiectiv compozit major cardiorenal (IM, AVC, IC, insuficiență renală acută, dializă și deces) a fost semnificativ mai mic la cei care luau statină decât la cei fără.<sup>523</sup>

### 9.11 Alte populații speciale la risc de boală cardiovasculară aterosclerotică

În general, efectele scăderii LDL-C sunt determinate de riscul absolut de BCV aterosclerotică și de reducerea obținută a LDL-C, de aceea este important să se identifice și să se trateze toți cei cu risc crescut de BCV aterosclerotică. Există câteva grupuri specifice de pacienți la care o boală de bază conferă un astfel de risc crescut și, în plus, în care tratamentele standard pot, ele însele, să provoace dislipidemia care poate contribui la riscul de BCV aterosclerotică. Acestea includ: (i) boala inflamatorie cronică imun-mediată (ii) pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și (iii) pacienții cu boli psihice severe. Principiile de management sunt aceleași în aceste grupe de pacienți, dar managementul lor e posibil să necesite și abordarea unor probleme specifice legate de dislipidemiile individuale și siguranța medicamentelor.

## 10. INFLAMAȚIA

Progresele recente în cercetarea fundamentală au atribuit un rol esențial al inflamației cronice de grad scăzut în medierea tuturor etapelor aterosclerozei, de la inițierea până la progresie și, în final, la rupearea plăcii și apariția complicațiilor trombotice ale aterosclerozei. Interacțiunile celulare și moleculare implicate în aterogeneză nu sunt esențial diferite de cele din boli inflamatorii-fibroproliferative cronice, cum ar fi artrita reumatoidă (RA), glomeruloscleroza sau fibroza pulmonară.<sup>525</sup> Aproape toate tipurile de celule ale sistemului imuno-inflamator, cum ar fi macrofagele și celulele T și B, precum și multe citokine pro- și anti-

inflamatorii și chemokine, au fost identificate în timpul procesului de ateroscleroză.<sup>526</sup>

Interesant este că acumularea de colesterol în celule declanșează răspunsul inflamator și duce la producerea de mediatori inflamatori, cum ar fi interleukina (IL)-1 $\beta$ . Numeroase studii efectuate pe animale, folosind modelul knockout, au demonstrat că inflamația și sistemul imunitar joacă roluri esențiale în timpul aterogenezei.<sup>527</sup>

În timpul proceselor inflamatorii au fost identificate un număr mare de proteine în fază acută și mai multe studii clinice au raportat proteina C-reactivă<sup>528</sup> ca fiind cel mai util marker seric al inflamației, chiar dacă are o specificitate slabă pentru orice proces de inflamație în mod particular, inclusiv ateroscleroza. Testul de diagnostic pentru proteina C-reactivă înalt sensibilă a fost dezvoltat pentru a detecta niveluri foarte scăzute ale acesteia și, astfel, permite o evaluare cu mai multă acuratețe și precizie a inflamației cronice în comparație cu proteina C-reactivă standard.<sup>529</sup> Acest instrument de diagnostic diferă doar în ceea ce privește nivelurile de proteina C-reactivă pe care le poate detecta. Mai multe studii au demonstrat că nivelurile serice ridicate de proteina C-reactivă înalt sensibilă sunt asociate cu un risc crescut de evenimente CV și ar putea fi utilizate pentru a prezice evenimentele clinice independente de nivelul de colesterol.<sup>530,531</sup> Alte studii nu au reușit să arate nicio relație între inflamația cronică de grad scăzut, indicată de nivelurile proteinei C-reactive înalt sensibile și riscul CV crescut.<sup>532-535</sup> În cele din urmă, studiile genetice din populații mari de cohortă nu au putut demonstra că proteina C reactivă înalt sensibilă crește riscul de evenimente aterosclerotice.<sup>536</sup> Cu toate acestea, în unele recomandări, proteina C reactivă înalt sensibilă a fost adăugată factorilor de risc tradiționali pentru informații prognostice, în special pentru pacienții cu risc intermediar.<sup>537,538</sup>

S-a demonstrat că statinele reduc secreția proteinei C-reactive de hepatocite,<sup>539</sup> și o serie de studii clinice și analize post-hoc au descoperit că rezultatele benefice după terapia cu statină se datorează atât reducerii nivelului de colesterol, cât și reducerii inflama-

ției.<sup>540-544</sup> Studiul JUPITER<sup>542</sup> (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) a demonstrat că, în prevenția primară pentru indivizii cu proteina C-reactivă crescută în mod cronic ( $>2$  mg/L), tratamentul cu statină a scăzut semnificativ evenimentele CV.<sup>545</sup> De reținut că alți agenți hipolipemianți, cum ar fi ezetimib și mai recent mAb anti-PCSK9, nu influențează nivelul proteinei C-reactive înalt sensibile<sup>546,547</sup>, dar determină reducerea semnificativă suplimentară a evenimentelor CV atunci când sunt adăugate la terapia cu statină.

Tratamentul antiinflamator specific a fost testat în studiul CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*).<sup>548</sup> La pacienții cu istoric de IM și niveluri cronic crescute ale proteinei C-reactive înalt sensibile, toți aflați pe tratament medical optim, inclusiv statine, anticorpul monoclonal anti-IL-1 $\beta$  canakinumab a redus în mod dependent de doză nivelul proteinei C-reactive înalt sensibile și în mod semnificativ rata evenimentelor CV recurente comparativ cu placebo, independent de nivelul de scădere a lipidelor. Cum era de așteptat, a existat o ușoară creștere a riscului de infecții grave și fatale asociate cu canakinumab. Acest studiu a fost primul care a subliniat corelația pozitivă dintre proteina C-reactivă înalt sensibilă și evenimentele CV, unde nivelurile mai reduse ale proteinei C-reactive înalt sensibile au fost direct corelate cu un risc mai mic de evenimente CV viitoare.<sup>548</sup> Cu toate acestea, FDA a respins aprobarea canakinumab pentru reducerea riscului CV pe baza solidității datelor din studiul CANTOS. Deoarece tratamentul cu canakinumab nu a fost testat împotriva mAb anti-PCSK9 și/sau ezetimib adăugate la terapia cu statină, problema riscului rezidual rămâne pentru pacienții cu valori mari ale proteinei C-reactive înalt sensibile, în ciuda atingerii valorilor LDL-C foarte mici (sub țintă) și dacă pacienții cu LDL-C foarte scăzut ar beneficia de tratamentul anti-IL-1 $\beta$  sau de alți agenți antiinflamatori. În plus, toate medicamentele recomandate în prezent pentru reducerea lipidelor (inclusiv mAb anti-PCSK9) au demonstrat efecte benefice asupra compoziției plăcii aterosclerotice, precum și a regresiei volumului plăcii; astfel de rezultate lipsesc în continuare pentru tratamentul antiinflamator. O altă abordare antiinflamatoare folosind metotrexat a fost testată în studiul CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*).<sup>549</sup> Metotrexat în doză foarte mică (10 mg pe săptămână), un regim antiinflamator dovedit care reduce factorul de necroză tumorală (TNF), IL-6 și nivelurile proteinei C-reactive și este utilizat pe scară largă în tratamentul AR, a fost administrat vs

placebo la 7.000 pacienți cu BAC stabilă. Acest studiu a fost oprit prematur, rezultatele fiind inutile. Interesant este că acest regim cu metotrexat nu a avut niciun efect asupra nivelurilor serice ale IL-6 și ale proteinei C-reactive înalt sensibile la această populație, ceea ce ar putea explica rezultatele neutre ale acestui studiu.<sup>550</sup> Pe baza nivelului actual de dovezi, nu există alte recomandări care se pot face privind utilizarea agenților antiinflamatori.<sup>551</sup>

## II. MONITORIZAREA LIPIDELOR ȘI A ENZIMELOR LA PACIENȚII CU TERAPIE HIPOLIPEMIANTĂ

Dovezi privind testele care ar trebui efectuate pentru monitorizarea lipidelor la pacienții aflați în tratament sunt limitate. Dovezi limitate similare se aplică și testelor de posibilă toxicitate, cum ar fi ALT și CK. Recomandările provin mai degrabă din consens și nu din medicina bazată pe dovezi.

Răspunsul la terapie poate fi evaluat la 6-8 săptămâni de la inițierea acesteia, dar răspunsul la stilul de viață poate dura mai mult. Practica standard pentru monitorizarea ulterioară este de 6-12 luni, dar aceste intervale de monitorizare sunt arbitrare. Ca minim, LDL-C ar trebui evaluat ori de câte ori este disponibil, dar probabil că deciziile luate ar fi mai corecte dacă s-ar măsura un profil lipidic complet, inclusiv HDL-C și TGs. Non-HDL-C sau ApoB ar trebui, de asemenea, să fie analizate și utilizate ca țintă de tratament secundar. O problemă separată este impactul monitorizării periodice a lipidelor în promovarea aderenței pacientului la schimbările de stil de viață sau la regimurile de medicamente care au un impact pozitiv asupra sănătății lor, așa cum s-a constatat într-o serie de studii. Nu este clar dacă numai procesul de monitorizare este esențial pentru realizarea acestui lucru sau dacă este necesară o combinație între educație, vizite regulate și evaluarea aderenței.

În cazul în care este implementată terapia farmacologică hipolipemiantă, se recomandă efectuarea testelor de siguranță din sânge, inclusiv ALT și CK la început, pentru a identifica numărul limitat de pacienți la care este contraindicat tratamentul. CK trebuie verificat la pacienții cu risc ridicat de miopatie, cum ar fi vârstnicii cu multiple comorbidități, pacienții cu antecedente de simptome musculare sau pacienții care primesc medicamente ce pot interacționa între ele. La aproximativ 2% dintre pacienți se observă o creștere ușoară și de obicei tranzitorie a ALT, normalizat la continuarea terapiei.<sup>240,244,552</sup> Recenzii recente sunt

**Tabelul 13. Sumar al recomandărilor pentru monitorizarea lipidelor și enzimelor la pacienți, înainte și în timpul terapiei hipolipemiente**

Testarea lipidelor
<b>Cât de des ar trebui testate lipidele?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Înainte de începerea tratamentului cu medicamente hipolipemiente, ar trebui făcute cel puțin două măsurători, cu un interval de 1-12 săptămâni, cu excepția condițiilor în care se impune un tratament medicamentos prompt, cum ar fi SCA și pacienții cu risc foarte înalt.</li></ul>
<b>Cât de des trebuie testate lipidele unui pacient după începerea tratamentului hipolipemiant?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>După începerea tratamentului: 8 (± 4) săptămâni.</li><li>După ajustarea tratamentului: 8 (± 4) săptămâni până la atingerea obiectivului.</li></ul>
<b>Cât de des trebuie testate lipidele odată ce un pacient a atins ținta sau nivelul optim al lipidelor?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Anual (cu excepția cazului în care există probleme de aderență sau alte motive specifice pentru evaluări mai frecvente).</li></ul>
Monitorizarea enzimelor hepatice și musculare
<b>Cât de des trebuie măsurate de rutină enzimele hepatice (ALT) la pacienții care iau medicamente hipolipemiente?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Înainte de tratament.</li><li>O dată, la 8-12 săptămâni de la începerea tratamentului medicamentos sau după creșterea dozei.</li><li>Controlul de rutină al ALT după aceea nu este recomandat în timpul tratamentului cu statină, cu excepția cazului în care apar simptome care sugerează o boală hepatică. În timpul tratamentului cu fibrati, controlul ALT este încă recomandat.</li></ul>
<b>Ce se întâmplă dacă enzimele hepatice cresc la o persoană care ia medicamente hipolipemiente?</b> <p>Dacă ALT &lt;3× LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Continuarea terapiei.</li><li>Reverificați enzimele hepatice în 4-6 săptămâni</li></ul> <p>Dacă ALT ≥3× LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Oprțiți terapia hipolipemiantă sau reduceți doza și reverificați enzimele hepatice în 4-6 săptămâni.</li><li>Reintroducerea cu precauție a terapiei poate și considerată după normalizarea ALT.</li><li>Dacă ALT se menține ridicat, trebuie căutate alte cauze.</li></ul>
<b>Cât de des trebuie măsurat CK la pacienții care iau medicamente hipolipemiente?</b> <p><i>Pre-tratament</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Înainte de începerea terapiei.</li><li>Dacă valoarea inițială a CK &gt;4× LSN, nu se inițiază terapia; se reverifică.</li></ul> <p><i>Monitorizare</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Monitorizarea de rutină a CK nu este necesară.</li><li>Se verifică CK dacă pacientul dezvoltă mialgii.</li></ul> <p>Fiți atenți în privința miopatiei și creșterii CK la pacienții cu risc, cum ar fi: pacienți vârstnici, cei care au tratament terapeutic concomitent, medicamente multiple, boli hepatice sau renale sau sportivi.</p>
<b>Dacă CK crește la o persoană care ia medicație hipolipemiantă?</b> <p>Reevaluați indicația pentru terapia cu statine.</p> <p>Dacă ≥4× LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Dacă CK &gt;10× LSN: stop tratament, verificarea funcției renale, și monitorizarea CK la fiecare 2 săptămâni.</li><li>Dacă CK &lt;10× LSN: dacă nu există simptome, se continuă terapia hipolipemiantă cu monitorizarea CK între 2 și 6 săptămâni.</li><li>Dacă CK &lt;10× LSN: dacă există simptome, stop statină și monitorizare până la normalizarea CK înaintea reînțepirii cu o doză mai redusă.</li><li>Considerați posibilitatea unei creșteri tranzitorii a CK din alte cauze, precum efortul fizic.</li><li>Considerați miopatia dacă nivelul CK se menține ridicat.</li><li>Considerați terapia combinată sau o moleculă alternativă.</li></ul> <p>Dacă &lt;4× LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Dacă nu există simptome musculare, se continuă statina (pacientul trebuie alertat pentru a raporta simptomele; verificați CK).</li><li>Dacă există simptome musculare, se monitorizează simptomele și CK în mod regulat.</li><li>Dacă simptomele persistă, se oprește statina și se reevaluează simptomele după 6 săptămâni; se reevaluează indicația terapiei cu statine.</li><li>Se consideră reînțepirea cu aceeași sau o altă statină.</li><li>Se consideră o statină în doză redusă, un regim cu alternarea zilelor sau 1-2x/săptămână sau terapia combinată.</li></ul>
<b>La care pacienți ar trebui verificată HbA1c sau glicemia?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Controale regulate ale HbA1c sau glicemiei ar trebui considerate la pacienții cu risc înalt de a dezvolta diabet, sau cei aflați pe doze mari de statină</li><li>Grupurile care trebuie luate în considerare pentru monitorizarea glicemiei sunt vârstnicii și pacienții cu sindrom metabolic, obezitate sau alte semne de rezistență la insulină.</li></ul>

ALT=alanin aminotransferază; CK=creatinkinază; LSN=limita superioară a normalului; SCA=sindrom coronarian acut.

încurajatoare în ceea ce privește siguranța terapiei cu statină pe termen lung și leziunea hepatică indusă de statină este raportată a fi foarte puțin frecventă.<sup>243,244,553-555</sup> ALT este recomandat a fi efectuat înain-

te de începerea terapiei cu statină; controlul de rutină al ALT în timpul tratamentului nu este recomandat, dar trebuie efectuat, dacă este indicat, pe baza observațiilor clinice. În timpul terapiei cu fibrat, controlul



ALT în mod regulat este în continuare recomandat. La pacienții ale căror teste ale funcției hepatice cresc mai mult de trei ori față de LSN, trebuie căutate explicații precum ingestia de alcool sau boala ficatului gras non-alcoolic și monitorizate nivelurile acestora. Dacă nivelurile rămân ridicate, atunci trebuie oprită terapia hipolipemiantă, dar poate fi reintrodusă cu precauție sub monitorizare după ce valorile au revenit la normal.

Nu există nicio valoare predictivă a testelor de CK repetate de rutină pentru rabdomioliză, deoarece nivelul poate crește din mai multe motive, inclusiv leziuni musculare sau exerciții musculare în exces. Cu toate acestea, CK trebuie evaluat imediat la pacienții care prezintă durere musculară și slăbiciune, în special la vârstnici, iar tratamentul se oprește dacă CK crește de >10 ori LSN. Strategiile de gestionare a creșterilor de CK sunt prezentate în Tabel 13.

Ca urmare a frecvenței crescute a DZ în timpul tratamentului cu statină,<sup>247,249,556,557</sup> ar trebui să fie luate în considerare verificări regulate ale HbA1c la pacienții cu risc ridicat de a dezvolta DZ și care au tratament cu doză mare de statină. Grupurile care trebuie luate în considerare pentru controlul glucozei sunt vârstnicii sau cei cu sindrom metabolic, obezitate sau semne de rezistență la insulină.

## 12. COST-EFICIENȚA PREVENȚIEI BOLILOR CARDIOVASCULARE PRIN MODIFICĂRILE LIPIDICE

În 2015 erau >85 de milioane de persoane în Europa care trăiau cu BCV.<sup>558</sup> Populațiile care îmbătrânesc,<sup>559</sup> dietele nesănătoase, fumatul, stilul de viață sedentar, obezitatea crescândă și diabetul<sup>560-563</sup> sunt principalii contributory. BCV au costat Uniunea Europeană în jur de 210 miliarde de euro în 2015, o jumătate dintre acestea fiind în costuri de sănătate (~8% din cheltuielile totale pentru asistență medicală), iar cealaltă jumătate în pierderi de productivitate și îngrijire informală.<sup>558</sup>

În aceste ghiduri, Grupul de Lucru Comun recomandă o serie de acțiuni pentru reducerea BCV prin țintirea lipidelor plasmatiche, variind de la inițiative la nivelul întregii populații de promovare a stilurilor de viață sănătoase până la intervenții la nivel individual pentru reducerea factorilor de risc ai BCV, precum dietele nesănătoase și nivelurile ridicate de lipide. Analiza cost-eficiență poate ajuta direcționarea resurselor pentru intervenții în care câștigul net pentru sănătate este cel mai mare în raport cu resursele nete

și este tot mai necesar în toată Europa.<sup>564</sup> Cu toate acestea, eficiența costurilor depinde de resursele disponibile, costurile serviciilor și riscul de boală în populație, iar rezultatele obținute într-o țară s-ar putea să nu fie valabile în alta.<sup>565</sup> În plus, pentru a surprinde pe deplin efectele pe termen lung ale intervențiilor, studiile privind eficiența costurilor care combină dovezile provenite din RCT cu modelarea și limitările în ambele ar putea afecta fiabilitatea dovezilor. Aici sunt rezumate dovezile referitoare la rentabilitatea intervențiilor de prevenție pentru BCV aterosclerotica în ceea ce privește modificarea lipidelor; se recomandă o examinare suplimentară, având în vedere circumstanțele locale.

Piramida impactului asupra sănătății rezumă dovezile privind efortul relativ în relație cu impactul asupra sănătății (Figura 5), cu intervenții cu cel mai larg impact asupra populațiilor de la bază și intervenții care necesită efort individual considerabil în partea de sus.<sup>566</sup> Există consensul că toate nivelurile din piramidă ar trebui să fie vizate, dar accentul ar trebuie pus pe nivelurile inferioare. Acest lucru ar rezolva decalajul socio-economic persistent din sănătatea CV, în ciuda îmbunătățirilor majore ale tratamentului BCV aterosclerotice.<sup>558</sup>

Mai mult de jumătate din reducerea mortalității CV în ultimele trei decenii a fost atribuită modificărilor la nivelul populației privind factorii de risc CV, în principal reducerile colesterolului plasmatic, a nivelului TA și a fumatului.<sup>560-563,567</sup> Modificări ale stilului de viață la nivelul populației pot fi mai rentabile decât intervențiile asupra stilului de viață și a medicamentului la nivel individual, în special atunci când sunt vizate populațiilor cu risc crescut. Conștientizarea și cunoașterea modului în care factorii de risc ai stilului de viață duc la BCV a crescut în ultimele decenii. Mai mult decât atât, legislația care promovează un stil de viață sănătos, cum ar fi consumul redus de sare și interdicțiile la fumat, a fost raportată ca rentabilă în prevenirea BCV,<sup>568-573</sup> iar inițiativele pentru îmbunătățirea infrastructurii și promovarea activității fizice au fost promițătoare.<sup>574,575</sup> O serie de strategii structurale combinate la nivel internațional, național și regional pot reduce substanțial morbiditatea și mortalitatea BCV.<sup>576,577</sup> Intervenții la nivel individual pentru îmbunătățirea dietei,<sup>578,579</sup> creșterea activității fizice,<sup>580</sup> și oprirea fumatului<sup>581</sup> ar putea fi, de asemenea, rentabile.<sup>582</sup> Aderența suboptimală limitează beneficiile,<sup>583,584</sup> și intervențiile pentru îmbunătățirea aderenței, cum ar fi reamintirea din partea dispozitivelor electronice

pentru a consolida comportamentele favorabile de sănătate, sunt tot mai mult investigate.<sup>585</sup>

Toate regimurile cu statină și ezetimib sunt acum disponibile în mod generic în toată Europa. Există dovezi puternice că scăderea nivelului de colesterol din sânge folosind statine cu costuri reduse este în mare măsură rentabilă<sup>586-590</sup> la multe categorii de pacienți. Pentru prevenția secundară a BCV, dovezile sugerează că tratamentele cu statină sunt eficiente din punct de vedere al costurilor,<sup>586,590,591</sup> și adăugarea ezetimib cu costuri scăzute la terapia cu statină de intensitate ridicată reduce și mai mult LDL-C și riscul BCV. În prevenția primară a BCV aterosclerotice, dovezile indică faptul că tratamentele generice pe bază de statină sunt rentabile pentru persoanele cu cel puțin 1% risc total anual de BCV și ar putea fi eficiente din punct de vedere al costurilor cu un risc și mai mic,<sup>589</sup> cu cea mai mare doză de statină tolerată fiind probabil cea mai rentabilă.<sup>591,593,594</sup> Important, mulți pacienți tratați cu statină, nu își iau medicamentele în mod corespunzător și/sau nu își ating obiectivele terapeutice,<sup>595</sup> cu consecințe clinice și economice.<sup>596,597</sup> Consolidarea măsurilor care vizează îmbunătățirea aderenței la tratament este eficientă din punct de vedere al costurilor.<sup>598-600</sup>

Studiile au arătat că la prețurile de la mijlocul anului 2018 ale inhibitorilor de PCSK9 nu erau în mare par-

te rentabile.<sup>601-604</sup> Eficiența lor din punct de vedere al costurilor este îmbunătățită la pacienții selectați cu risc ridicat, cum ar fi cei cu BCV clinică sau IC, alte comorbidități și niveluri ridicate ale LDL ridicat.<sup>605,606</sup> Cu toate acestea, la prețuri mai mici, inhibitorii PCSK9 ar deveni rentabili într-o gamă mai largă de pacienți cu risc ridicat; prin urmare, reducerile recente de preț pot duce la o utilizare mai mare.<sup>607</sup> Nu există dovezi privind eficiența costurilor pentru alte terapii care modifică lipidele.

Intervenții eficiente pentru a preveni BCV aterosclerotică, inclusiv statinele, prezintă, de obicei, reduceri de risc relativ similare la categoriile de pacienți, inclusiv prin riscul BCV aterosclerotică; prin urmare, beneficiile pentru sănătate și eficiența costurilor sunt mai mari în rândul persoanelor cu un risc al BCV aterosclerotică mai mare (Figura 6).<sup>36,233</sup> În consecință, eforturile sporite și intervențiile cu intensitate mai mare ar trebui să vizeze persoanele și populațiile cu risc mai mare de BCV aterosclerotică.

Caseta 8 enumeră mesajele cheie cu privire la rentabilitatea prevenirii BCV prin modificarea lipidelor, iar Caseta 9 evidențiază lacunele în dovezi.

#### Caseta 8. Mesaje cheie

Prevenirea BCV prin modificări ale stilului de viață, medicamente sau ambele este rentabilă în multe cazuri, inclusiv abordări bazate pe populație și acțiuni îndreptate către indivizi cu risc crescut de BCV.

Cost-eficiența depinde de mai mulți factori, incluzând nivelul inițial de risc de BCV și nivelul LDL, costul tratamentului și adoptarea strategiilor preventive.

Intervențiile pentru prevenirea BCV sunt mai rentabile în rândul indivizilor și populațiilor cu risc mai mare de BCV.

Analizele privind cost-eficiența sunt informate în mod semnificativ prin presupuneri despre prognosticul bolii pe termen lung și efectele tratamentului. Este încurajată consolidarea dovezilor pentru a informa aceste presupuneri.

BCV=boală cardiovasculară; LDL=lipoproteină cu densitate mică.

#### Caseta 9. Lacune în dovezi

Eficiența costurilor necesită dovezi pentru efectele intervențiilor asupra sănătății și sănătății pe o perioadă lungă de timp; tehnicile de modelare completează lacunele. Sunt necesare mai multe date din RCT și studii observaționale.

Nu există dovezi directe ale efectelor terapiilor de modificare a lipidelor asupra mortalității globale, în special în rândul persoanelor cu risc slab până la moderat de BCV, persoanelor în vârstă și pentru intervențiile mai noi. Ar trebui încurajată urmărirea pe termen lung post RCT.

Cost-eficiența utilizării riscului de BCV pe viață și a scorurilor mai precise ale riscului de BCV pentru țintirea intervențiilor necesită o investigare suplimentară.

BCV=boală cardiovasculară; RCT=trial controlat randomizat.

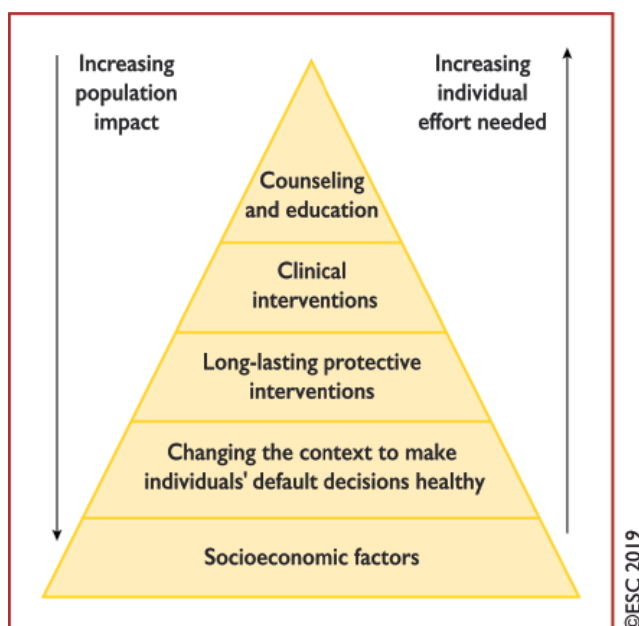
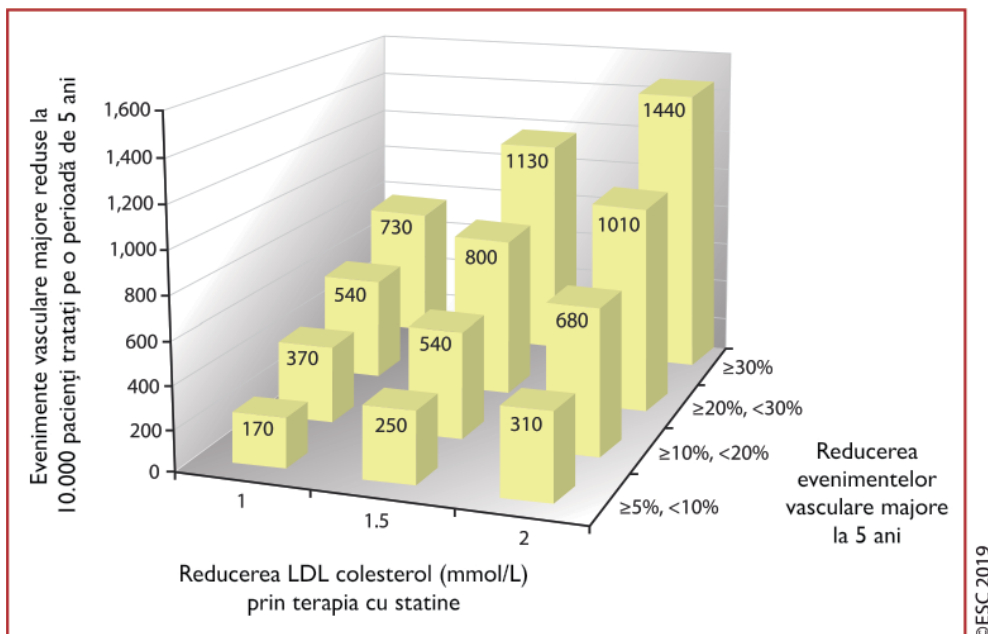


Figura 5. Piramida impactului pe sănătate.



**Figura 6.** Reducerile absolute ale evenimentelor vasculare majore prin terapia cu statine<sup>233</sup> LDL=lipoproteină cu densitate mică. Reprodus din The Lancet, 388/10059, Collins et al., „Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy”, 2532-2561, 2016, cu permisiunea Elsevier.

### 13. STRATEGII PENTRU A ÎNCURAJA ADOPTAREA UNUI STIL DE VIAȚĂ SĂNĂTOS ȘI ADERENȚA LA TERAPIILE CE MODIFICĂ PROFILUL LIPIDIC

Susținerea pacienților să treacă la obiceiuri de viață mai sănătoase se realizează cel mai eficient prin programe formale de îngrijire preventivă, posibil datorită urmăririi intense și a expertizei multidisciplinare pe care le oferă.<sup>608</sup> Cu toate acestea, în îngrijirea de zi cu zi, respectarea atât a modificărilor de stil de viață sănătos, cât și a regimurilor de medicamente este o provocare pentru pacienți și profesioniști.

Se recomandă o abordare extinsă centrată pe pacient și a familie, localizată într-un singur cadru de asistență medicală, mai degrabă decât abordarea unor factori de risc unici, cu mai mult de o intervenție în diferite locații. Caseta 10 include câteva tehnici utile pentru consilierea pacienților pentru schimbarea comportamentului.

O abordare completă pentru îmbunătățirea aderenței la medicație este descrisă în documentul din Date Suplimentare.

### 14. MESAJE CHEIE

- 1. Colesterolul și riscul.** Studiile prospective, studiile randomizate și studiile cu randomizare Mendeliană au arătat că LDL-C crescut este o cauză a BCV aterosclerotică. Pe întreaga gamă

#### Caseta 10. Metode de îmbunătățire a aderenței la schimbările stilului de viață

1. Explorați motivația și identificați ambivalența. Cântăriți argumentele pro și contra pentru schimbare, evaluați și construiți autoeficiența și încrederea și evitați discuțiile în cerc.
2. Oferiți sprijin și stabiliți o alianță cu pacientul și familia sa.
3. Implicați partenerul, alți membri ai casei sau îngrijitorul care poate influența stilul de viață al pacientului.
4. Utilizați metoda **OARS** (**O**pen-ended questions, **A**ffirmation, **R**eflective listening, **S**ummarising when discussing behaviour changes ([www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf](http://www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf)).
5. Oferiți sfaturi adaptate la cultura, obiceiurile și situația pacientului în mod individual.
6. Utilizați țintele **SMART** (negotiated goals for change that are **S**pecific, **M**easurable, **A**chievable, **R**ealistic, and **T**imely). Urmăriți țintele și înregistrați progresele într-un document comun.

BCV=boală cardiovasculară; RCT=trial controlat randomizat.

a nivelurilor LDL-C, „scăderea este mai bună” fără prag inferior, cel puțin până la  $\pm 1$  mmol/L. Scăderea LDL-C poate produce beneficii valoroase la pacienții cu o valoare a LDL-C medie sau sub medie care primesc deja tratament cu scăderea LDL-C. Reducerea proporțională a riscului BCV aterosclerotică obținut prin scăderea LDL-C (de exemplu cu o statină, ezetimib sau inhibitor PCSK9) depinde de reducerea absolută a LDL-C, fiecare reducere de 1 mmol/L

corespunzând unei reduceri de aproximativ 1/5 în BCV aterosclerotică.

2. **Inhibitorii PCSK-9.** Studiile mari au arătat că inhibitorii PCSK9 reduc în continuare riscul de BCV aterosclerotică atunci când se administrează suplimentar terapiei cu statină, și utilizarea lor ar fi necesar să fie restricționarea la cei cu cel mai mare risc de BCV aterosclerotică.
3. **Utilizarea imagisticii cardiace pentru stratificarea riscului.** Evaluarea scorului CAC la CT poate fi utilă în luarea deciziilor privind tratamentul persoanelor cu risc moderat de BCV aterosclerotică. Obținerea unui astfel de scor poate fi de folos în discuțiile privind strategiile de tratament la pacienții la care obiectivul LDL-C nu este atins doar cu intervenția în stilul de viață și se pune problema inițierii tratamentului de scădere a LDL-C. Evaluarea semnificației plăcii aterosclerotice (artera carotidă sau femurală) la ultrasonografie poate fi, de asemenea, utilă în aceste circumstanțe.
5. **Utilizarea ApoB în stratificarea riscului.** ApoB poate fi un indice mai bun al expunerii unei persoane la lipoproteinele aterosclerotice și, prin urmare, utilizarea sa poate fi deosebit de utilă pentru evaluarea riscurilor la persoanele la care măsurarea LDL-C subestimează această povară, precum cele cu TG mari, DZ, obezitate sau LDL-C foarte scăzut.
6. **Utilizarea Lp(a) în stratificarea riscului.** O măsurare unică a Lp(a) poate ajuta la identificarea persoanelor cu niveluri foarte mari de Lp(a) moștenite, care pot avea un risc substanțial BCV aterosclerotică pe viață. Un nivel plasmatic ridicat de Lp(a) poate fi de asemenea util în stratificarea riscului suplimentar al pacienților cu risc ridicat de BCV aterosclerotică, la pacienții cu antecedente familiale de BCV prematură și pentru a determina strategiile de tratament la persoanele al căror risc estimat este la granița categoriei de risc.
7. **Intensificarea țintelor terapeutice.** Este important ca tratamentul pacienților cu cel mai mare risc să atingă cea mai mare reducere posibilă a LDL-C. Aceste Ghiduri urmăresc să sprijine acest lucru prin stabilirea atât a unui procent minim de reducere a LDL-C (50%), cât și a unui obiectiv absolut de tratament LDL-C de <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) pentru pacienții cu risc foarte înalt și <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) pentru pacienții cu risc înalt). Este recomandat

ca pacienții cu FH și cu BCV aterosclerotică sau care au un alt factor de risc major să fie tratați ca fiind cu risc foarte înalt, iar cei care nu au BCV aterosclerotică anterioară sau alți factori de risc ca fiind cu risc înalt.

8. **Tratamentul pacienților cu SCA recent.** Noile studii randomizate susțin o strategie de intensificare a terapiei de scădere a LDL-C la pacienții cu risc foarte mare și SCA (IM sau angină instabilă). Dacă ținta specificată de tratament a LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni cu cea mai mare doză de statină tolerată și ezetimib, se consideră indicată adăugarea unui inhibitor PCSK9.
9. **Siguranța concentrațiilor reduse ale LDL-colesterolului.** Până la această dată nu există efecte adverse cunoscute la concentrații foarte reduse ale LDL-C [de ex. <1 mmol/L (40 mg/dL)].
10. **Managementul „intoleranței” la statină.** În timp ce statinele provoacă rareori leziuni musculare grave (miopatie sau rabdomioliză în cazurile cele mai severe), există multe preocupări publice că statinele pot cauza frecvent simptome musculare mai puțin grave. O astfel de „intoleranță” la statină este frecvent întâlnită de practicieni și poate fi dificil de gestionat. Cu toate acestea, studiile randomizate controlate placebo au arătat foarte clar că adevărata intoleranță la statină este rară și că, în general, este posibilă instituirea unei forme de terapie cu statină (de exemplu, prin schimbarea statinei sau reducerea dozei) în majoritatea covârșitoare a pacienților cu risc de BCV aterosclerotică.
11. **Tratamentul cu statine la vârstnici.** O meta-analiză a studiilor randomizate a arătat că efectele terapiei cu statină sunt determinate de reducerea absolută a LDL-C, precum și de riscul BCV aterosclerotică de bază, și sunt independente de toți factorii de risc cunoscuți, inclusiv de vârstă. Prin urmare, terapia cu statină la persoanele în vârstă ar trebui să fie luată în considerare în funcție de nivelul estimat de risc și de nivelul de bază al LDL-C, dar ținând cont de starea de sănătate a unei persoane și riscul interacțiunilor medicamentoase. Există mai puține certitudini cu privire la efectele statinelor la persoanele cu vârsta peste 75 de ani, în special în prevenția primară. Terapia cu statină trebuie inițiată într-o doză scăzută dacă există o insuficiență renală semnificativă și / sau po-

tențialul interacțiunilor medicamentoase și apoi titrată progresiv pentru a atinge obiectivele de tratament privind LDL-C.

## 15. LACUNE ÎN DOVEZI

- Studii prospective sunt necesare pentru a investiga valoarea incrementală a reclasificării riscului total CV și pentru a defini eligibilitatea terapia hipolipemiantă pe baza scorurilor CAC la indivizi cu risc moderat sau mare.
- Sunt necesare comparații bazate pe rezultate ale scorurilor CAC vs evaluarea poverii plăcii arteriale (carotide sau femurale) prin ultrasonografie pentru reclasificarea riscului CV la persoanele cu risc moderat sau mare.
- Deși versiunile calibrate specifice ale țării sunt disponibile pentru multe țări europene privind sistemul SCORE, hărțile de risc bazate pe datele de cohortă specifice fiecărei țări lipsesc pentru majoritatea țărilor. Sunt necesare diagrame regionale de evenimente totale (vs. grafice doar cu mortalitate).
- Estimarea totală a riscului CV-ului cu ajutorul sistemului SCORE și, în consecință, recomandări privind eligibilitatea pentru statine, precum și obiectivele de tratament se bazează pe CT, în timp ce LDL-C este metoda principală de analiză a lipidelor pentru screening, diagnostic și management.
- Nu există comparații bazate pe rezultate ale LDL-C față de ApoB ca metode de măsurare primară pentru screening, diagnostic și management.
- Pe fondul probelor genetice și ale studiilor clinice randomizate care nu arată niciun efect semnificativ al creșterii nivelului HDL asupra riscului de evenimente al BCV, nu se cunoaște impactul clinic al terapiilor care modifică funcția particulelor HDL. Sunt necesare mai multe dovezi cu privire la asocierea aparent adversă a nivelurilor extrem de ridicate de HDL-C cu evoluția clinică.
- Sunt justificate studiile privind rezultatele terapiei specific de scădere a Lp(a).
- Sunt necesare mai multe dovezi pentru inhibitorii PCSK9 în populații specifice, incluzând pacienții cu BRC severă și pe dializă, pacienți cu infecție HIV, la copii și adolescenți cu FH, după transplantul de inimă și în timpul sarcinii.
- Efectele inhibării PCSK9 asupra compartimentelor specifice ale corpului sau numai în plasmă (ca în cazul anticorpilor monoclonali) rămân a fi stabilite.
- Cât de devreme trebuie inițiată terapia cu un inhibitor PCSK9 la pacienții cu SCA sau AVC? Având în vedere dovezile beneficiilor clinice susținute asociate cu inițierea precoce a tratamentului cu statină în faza acută a SCA sau accidentului vascular cerebral, rămâne de stabilit momentul optim al tratamentului cu inhibitor PCSK9 la pacienții cu SCA și AVC.
- Dacă atingerea țintelor foarte joase ale LDL-c prin combinația de statină, ezetimib și inhibitor PCSK9 previne necesitatea PCI rămâne să fie dovedit în studiile viitoare.
- La pacienții cu IC cronică, un beneficiu mic al utilizării PUFA n-3 a fost demonstrat într-un RCT și necesită investigații suplimentare.
- Care este programul optim de screening pentru FH?
- În lumina accesului limitat la testarea genetică în medii diferite, este nevoie de mai multe dovezi privind rezultatele la doar clinic versus screening genetic și diagnostic al FH.
- Mai multe dovezi din RCT sunt necesare pentru a sprijini utilizarea terapiei bazate pe statină la vârstnici (vârsta  $\geq 75$  ani, dar în mod particular la cei peste 80 de ani)
- Sunt necesare dovezi suplimentare pentru terapia cu statine la pacienții cu transplant renal.
- Nu există date privind efectele statinelor, ezetimib sau fibraților asupra evenimentelor CV la pacienții dislipidemici și cu infecție HIV.
- Sunt necesare mai multe dovezi în ceea ce privește atingerea țintelor recomandate ale LDL în rândul pacienților cu risc foarte mare în practica din lumea reală, în era terapiilor combinate din ce în ce mai prescrise pentru reducerea LDL.

## 16. MEȘAJE DESPRE „CE SĂ FACEȚI” ȘI „CE SĂ NU FACEȚI” DIN GHIDURI

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Estimarea riscului de BCV</b>		
Estimarea riscului total folosind un sistem de estimare a riscului cum ar fi SCORE este recomandată pentru adulții asimptomatici cu vârsta >40 de ani fără dovadă de BCV, BRC-DZ, FH sau LDL >4,9 mmol/L (>190 mg/dL).	I	C
Persoanele cu risc înalt și foarte înalt pot fi identificate pe baza unor boli documentate precum BCV, DZ, boală renală moderată-severă, niveluri foarte ridicate ale factorilor de risc individuali, FH sau un risc SCORE înalt și sunt o prioritate pentru consiliere și managementul factorilor de risc.	I	C
Scorurile de risc dezvoltate pentru populația generală nu sunt recomandate în evaluarea riscului CV la pacienții cu DZ sau FH.	III	C
<b>Analiza lipidelor în estimarea riscului de BCV</b>		
TC trebuie utilizat pentru estimarea riscului CV total prin intermediul sistemului SCORE.	I	C
Analiza HDL-C este recomandată pentru a rafina în continuare estimarea riscului folosind sistemul online SCORE.	I	C
Analiza LDL-C este recomandată ca metodă principală de analiză a lipidelor pentru screening, diagnostic și management.	I	C
Analiza TG este recomandată ca parte a abordării de rutină a analizei lipidelor.	I	C
Evaluarea non-HDL-C este recomandată pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri ridicate de TG, DZ, obezitate sau niveluri foarte scăzute ale LDL-C.	I	C
Analiza ApoB este recomandată pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri ridicate de TG, DZ, obezitate sau sindrom metabolic sau niveluri foarte scăzute ale LDL-C. Poate fi utilizat ca o alternativă la LDL-C, dacă este disponibilă, ca determinare principală în screening, diagnostic și management și poate fi preferată față de non-HDL-C la persoanele cu niveluri ridicate de TG, DZ, obezitate sau foarte niveluri scăzute ale LDL-C.	I	C
<b>Ținte terapeutice pentru LDL-C</b>		
În prevenția secundară pentru pacienții cu risc foarte înalt, se recomandă o reducere a LDL-C ≥50% față de valoarea inițială și un LDL-C țintă <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	I	A
În prevenția primară pentru indivizii cu risc foarte înalt se recomandă o reducere a LDL-C ≥50% față de valoarea inițială și un LDL-C țintă <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	I	C
La pacienții cu risc înalt, se recomandă o reducere a LDL-C ≥50% față de valoarea inițială și un LDL-C țintă <1,8 mmol/L (<70 mg/dL).	I	A
<b>Scăderea farmacologică a LDL-c</b>		
Este recomandat să se prescrie o statină cu intensitate ridicată până la doza cea mai mare tolerată pentru a atinge obiectivele stabilite pentru nivelul respectiv de risc.	I	A
Dacă țintele nu sunt atinse cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă asocierea cu ezetimib.	I	B
Pentru prevenția secundară la pacienții cu risc foarte înalt care nu-și ating obiectivul cu o doză maximă tolerată de statină și ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9.	I	A
Pentru pacienții cu FH și risc foarte înalt (adică cei cu BCV aterosclerotică sau cu un alt factor major de risc) care nu își ating țintele cu o doză maximă tolerată de statină și ezetimib, se recomandă combinația cu un inhibitor PCSK9.	I	C
<b>Terapia medicamentoasă la pacienții cu HTG</b>		
Tratamentul cu statină este recomandat ca fiind medicamentul de primă intenție în reducerea riscului de BCV la persoanele cu risc înalt și cu HTG [TG >2,3mmol/L (>200 mg/dL)].	I	B
<b>Managementul pacienților cu HeFH</b>		
Se recomandă ca diagnosticul de FH să fie luat în considerare la pacienții cu BCC și vârsta <55 la bărbați și <60 la femei, la persoanele cu rude cu BCV prematură fatală sau non-fatală, la pacienții cu rude care prezintă xantoame tendinoase, la pacienții cu nivel sever crescut al LDL-C [la adulți >5 mmol/L (>190 mg/dL), la copii >4 mmol/L (>150 mg/dL)], și la rudele de gradul I ale pacienților cu FH.	I	C
Este recomandat ca FH să fie diagnosticată folosind criteriile clinice și confirmată, atunci când este posibil, prin analiza ADN.	I	C
Odată ce cazul de bază este diagnosticat, este recomandat screening în cascadă al familiei.	I	C
Se recomandă ca pacienții cu FH și BCV aterosclerotică sau care au un alt factor major de risc să fie tratați ca fiind cu risc foarte înalt, iar cei fără BCV aterosclerotică anterioară sau alți factori de risc ca fiind cu risc înalt.	I	C
Pentru pacienții cu FH și BCV aterosclerotică care au risc foarte înalt, se recomandă tratament pentru obținerea unei reduceri a LDL-C ≥50% față de valoarea inițială și un LDL-C țintă <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Dacă țintele nu pot fi atinse, se recomandă o terapie combinată.	I	C
Tratamentul cu un inhibitor PCSK9 este recomandat la pacienții cu FH și risc foarte înalt dacă âinta terapeutică nu este atinsă sub tratament cu statină în doza maximă tolerată plus ezetimib.	I	C
La copii, testarea FH este recomandată de la vârsta de 5 ani sau mai devreme dacă este suspectată HoFH.	I	C
<b>Tratamentul dislipidemiilor la vârstnici</b>		
Tratamentul cu statine este recomandat persoanelor în vârstă cu BCV aterosclerotică în același mod ca și pentru pacienții mai tineri.	I	A
Tratamentul cu statine este recomandat pentru prevenția primară, în concordanță cu nivelul de risc, la vârstnicii ≤75 ani.	I	A

Se recomandă ca statina să fie inițiată în doză scăzută dacă există insuficiență renală semnificativă și/sau posibile interacțiuni medicamentoase și apoi crescută progresiv pentru a atinge țintele terapeutice ale LDL-C.	I	C
<b>Tratamentul dislipidemiilor în DZ</b>		
La pacienții cu DZ tip 2 și cu risc foarte înalt se recomandă o reducere a LDL-C $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un LDL-C țintă $< 1,4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL).	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 și cu risc înalt se recomandă o reducere a LDL-C $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un LDL-C țintă $< 1,8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL).	I	A
Statinele sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 1 care au risc înalt sau foarte înalt.	I	A
Nu se recomandă terapia cu statine la pacientele care nu sunt la menopauză cu sau fără DZ și care iau în considerare o sarcină sau nu folosesc contracepția adecvată.	III	C
<b>Managementul pacienților cu SCA</b>		
La toți pacienții cu SCA fără contraindicație sau antecedente clare de intoleranță, se recomandă ca terapia cu doză mare de statină să fie inițiată sau continuată cât mai devreme posibil, indiferent de valorile inițiale ale LDL-C.	I	A
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă o combinație cu ezetimib.	I	B
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni cu doza maximă tolerată de statină plus ezetimib, se recomandă o adăugarea unui inhibitor PCSK9.	I	B
<b>Terapia hipolipemiantă în prevenția BCV aterosclerotice la pacienții cu antecedente de AVC ischemic</b>		
Pacienții cu antecedente de AVC ischemic sau AIT prezintă un risc foarte mare de BCV aterosclerotică, în special AVC ischemic, de aceea este recomandat să beneficieze de terapie intensivă de scădere a LDL-C.	I	A
<b>Tratamentul dislipidemiilor în IC cronică sau valvulopatii</b>		
Inițierea terapiei hipolipemiante nu este recomandată la pacienții cu IC în absența altor indicații pentru utilizarea lor.	III	A
Inițierea terapiei hipolipemiante nu este recomandată la pacienții cu stenoză valvulară aortică fără BAC pentru încetinirea progresiei stenozei valvulare aortice în absența altor indicații pentru utilizarea lor.	III	A
<b>Managementul lipidic la pacienții cu BRC moderat-severă (stadiile 3-5 KDOQI)</b>		
Este recomandat ca pacienții cu BRC stadiile 3-5 să fie încadrați la risc înalt sau foarte înalt de BCV aterosclerotică.	I	A
Utilizarea statinei sau combinației statină/ezetimib este recomandată pacienților cu BRC stadiile 3-5 care nu sunt dependenți de dializă.	I	A
Nu se recomandă începerea terapiei cu statină la pacienții cu BRC dializați și care nu au BCV aterosclerotică.	III	A
<b>Terapia hipolipemiantă la pacienții cu BAP (inclusiv boală aă carotidiană)</b>		
La pacienții cu BAP, se recomandă terapia hipolipemiantă, incluzând doza maximă tolerată de statină, plus ezetimib, sau o combinație cu un inhibitor PCSK9 pentru a reduce riscul de BCV aterosclerotică.	I	A
<b>Terapia hipolipemiantă la pacienții cu CIID</b>		
Utilizarea terapiei hipolipemiante doar pe baza existenței unei CIID nu este recomandată.	III	C
<b>Terapia hipolipemiantă la pacienții cu tulburări mentale severe</b>		
Se recomandă utilizarea tulburărilor mentale severe ca factor care modifica estimarea riscului total de BCV aterosclerotică.	I	C
Se recomandă ca aceleași ghiduri pentru managementul riscului total de BCV aterosclerotică să fie utilizate și la pacienții cu tulburări mentale severe ca și la pacienții fără o astfel de boală.	I	C
Este recomandat ca, la pacienții cu tulburări mentale severe, o atenție sporită să se acorde aderenței la modificările stilului de viață și complianței la tratament.	I	C

AIT=accident ischemic tranzitor; AVC=accident vascular cerebral; BAC=boală arterială coronariană; BAP=boală arterială periferică; BCC=boală cardiacă coronariană; BCV=boală cardiovasculară; BRC=boală renală cronică; CIID=boli inflamatorii cronice mediate imunologic; CV=cardiovascular; DZ=diabet zaharat; FH=hipercolesterolemie familială; HDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; HoH=hipercolesterolemie familială homozigotă; HTG=hipertrigliceridemie; IC=insuficiență cardiacă; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; SCA=sindrom coronarian acut; SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation; TC=colesterol total.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## 17. DATE SUPLIMENTARE

Date suplimentare cu tabele, căsuțe și text complementar - precum și secțiuni cu privire la alte caracteristici ale unei diete sănătoase care contribuie la prevenirea bolilor cardiovasculare, bolilor inflamatorii cronice mediate imun, pacienții cu HIV, boli mentale severe și aderența la tratament împreună cu referințele aferente - sunt disponibile pe site-ul European Heart Journal și pe site-ul ESC la [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 18. APENDIX

Formularele de declarație ale tuturor experților implicați în elaborarea acestor Ghiduri sunt disponibile pe site-ul ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică (CPG), revizorii documentelor Societăților Cardiologice Naționale și afilierea Autor / membrilor Task Force: enumerate în anexă.

Entitățile ESC care au participat la elaborarea acestui document:

**Asociații:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

**Consilii:** Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

**Grupuri de lucru:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

Conținutul acestor Ghiduri ale *Societății Europene de Cardiologie* (ESC) a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată utilizarea comercială. Nicio parte a Ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permișiunea poate fi obținută în urma depunerii unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul *European Heart Journal* și partea autorizată să se ocupe de astfel de permisiuni în numele ESC ([journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)).

### Declarație

Ghidurile ESC/EAS reprezintă opiniile ESC și EAS și au fost realizate după luarea atent în considerare atentă a informațiilor științifice și medicale și a dovezilor disponibile în momentul publicării lor.

ESC și EAS nu sunt responsabile în cazul în care există contradicții, discrepanțe și / sau ambiguități între Ghidurile ESC/EAS și orice alte recomandări oficiale sau orientări emise de autoritățile de sănătate publică relevante, în special în ceea ce privește buna utilizare a asistenței medicale sau strategiile terapeutice.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină cont pe deplin de Ghidurile ESC/EAS atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, Ghidurile ESC/EAS nu înlocuiesc, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, având în vedere starea de sănătate a fiecărui pacient și consultarea cu acel pacient și, după caz și/ sau dacă este necesar, cu îngrijitorul pacientului.

Ghidurile ESC/EAS nu scutesc profesioniștii din domeniul sănătății de la luarea în considerare completă și atentă a recomandărilor oficiale actualizate și relevante sau a ghidurilor emise de autoritățile de sănătate publică competente, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în funcție de datele acceptate științific în conformitate cu obligațiile etice și profesionale. De asemenea, este responsabilitatea profesionistului în sănătate să verifice regulile și reglementările aplicabile referitoare la medicamente și dispozitive medicale la momentul prescrierii.

## 19. REFERINȚE

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:29993058.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. I. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:24592472.
3. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:26962705.
4. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Josulahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I; SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541549.
5. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (17 July 2019).



6. 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;54:12091227.
7. 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, Leon-Munoz 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;3:339355.
8. 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;122:300310.
9. 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, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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;33:16351701.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen 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 M. 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;37:23152381.
11. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomssen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:10931103.
12. 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;366:321329.
13. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, O'Donnell CA, Mair FS. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health* 2018;3:e576e585.
14. 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 EV, 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;156:438444.
15. 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-Trucksass 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;241:507532.
16. 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;308:788795.
17. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:24782486.
18. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Ouyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:221230.
19. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320:281297.
20. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:10651074.
21. McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, Zhao L, Hippe DS, Wilkins J, Xu D, Liao Y, McCarthy W, Yuan C. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:10031012.
22. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:10421050.
23. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knutti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:19861993, 1993a, 1993b.
24. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796803.
25. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31:20412048.
26. Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh JA, Greenland P, Blaha MJ, Yoon AJ, Wong ND, Yeboah J, Budoff MJ. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;12:493499.
27. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, Blumenthal RS, Blaha MJ, Krumholz HM, Nasir K. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/ AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:938952.
28. Cho I, Al'Aref SJ, Berger AB OH, Gransar H, Valenti V, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH,

- Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Leipsic J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Feuchtner G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Marques H, Rubinshtein R, Chang HJ, Min JK. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicenter international CONFIRM study. *Eur Heart J* 2018;39:934941.
29. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:21262134.
30. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:20532062.
31. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio 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;64:485494.
32. 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.
33. 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, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:23872397.
34. Cholesterol Treatment Trialists 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 metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:16701681.
35. Cholesterol Treatment Trialists 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;385:13971405.
36. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 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;380:581590.
37. 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; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655666.
38. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17691781.
39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:24372445.
40. 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, Bohzort B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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:S1S45.
41. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017;136:18781891.
42. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:18321844.
43. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:473483.
44. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:11411156.
45. 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-Camara 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;307:24992506.
46. 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, Heikkila K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyttikainen LP, Magnusson PKE, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-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 ASF, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Ingi Eyjolfsson G, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJP, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJF, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TVM, 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, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tietel 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 YI, 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, Jula A, Kahonen M, Kaprio J, Kesaniemi 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, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PEH, 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 BHR, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CNA, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JJ, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:12741283.
47. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjorndal A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mihailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, König IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardisson D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJF, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiering J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47:11211130.
48. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:26312639.
49. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DL, Traganos V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, consortium U, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvister B, Hooijer 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;36:539550.
50. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:12891297.
51. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:12671278.
52. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:12641272.
53. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of triglyceridelowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;321:364373.
54. Ference BA, Majeed F, Pennumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:15521561.
55. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:21442153.
56. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, 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. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:16341639.
57. 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;61:427436.
58. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 2015;36:131147.
59. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:161169.
60. 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;370:18291839.
61. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density

- lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;299:25242532.
62. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm 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, Thorgeirsson 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, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenbiller 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, Ardissono D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572580.
63. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlan E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:19331942.
64. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:12171227.
65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leiter-Sendorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:20892099.
66. 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;365:22552267.
67. Group HTC, 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;371:203212.
68. Andrews J, Jansan A, Nguyen T, Pisaniello AD, Scherer DJ, Kastelein JJ, Merkely B, Nissen SE, Ray K, Schwartz GG, Worthley SG, Keyserling C, Dasseux JL, Butters J, Girardi J, Miller R, Nicholls SJ. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:4551.
69. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lesperance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD; Can HDL Infusions Significantly QUICKen Atherosclerosis REGression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J* 2014;35:32773286.
70. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:19531975.
71. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, Ravandi A, Nederveen AJ, Verberne HJ, Scipione C, Nieuwdorp M, Joosten LA, Netea MG, Koschinsky ML, Witztum JL, Tsimikas S, Riksen NP, Stroes ES. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611624.
72. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskiran MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:28442853.
73. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412423.
74. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:25182528.
75. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:23312339.
76. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Ceska R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:14831492.
77. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:619627.
78. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001696.
79. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, Watts GF, Boren J, Baum H, Bruckert E, Catapano A, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Langsted A, Pulkki K, Rifai N, Sypniewska G, Wiklund O, Nordestgaard BG; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:10061033.
80. Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low density lipoprotein-cholesterol assay. *Lab Med* 2017;48:220224.

81. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, Defilippis AP, Blumenthal RS, Jones SR. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:732739.
82. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;48:236254.
83. Razi F, Forouzanfar K, Bandarian F, Nasli-Esfahani E. LDL-cholesterol measurement in diabetic type 2 patients: a comparison between direct assay and popular equations. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:43.
84. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471482.
85. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018;137:1019.
86. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol* 2017;11:10651072.
87. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem* 2014;60:15191523.
88. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Bore'n J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:8390.
89. Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2012;225:208215.
90. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977986.
91. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;57:526537.
92. 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;49:17851796.
93. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol* 2018;12:13131323.
94. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;118:9931001.
95. 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;34:18261833.
96. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258270.
97. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a metaanalysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271280.
98. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626635.
99. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem* 2008;54:907910.
100. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Bore'n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgoz'ozglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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;32:13451361.
101. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;52:6166.
102. National Clinical Guideline Centre (UK). 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 (UK); 2014.
103. Joint British Societies Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100:ii1ii67.
104. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;130:546553.
105. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol* 2017;119:11931198.
106. Gu X, Yang X, Li Y, Cao J, Li J, Liu X, Chen J, Shen C, Yu L, Huang J, Gu D. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol* 2015;116:10631070.
107. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nathoe HM, Visseren FLJ; SMART Study Group. Low-density lipoprotein cholesterol, nonhigh-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B and cardiovascular risk in patients with manifest arterial disease. *Am J Cardiol* 2016;118:804810.
108. van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;57:490501.
109. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012;225:444449.
110. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:287296.
111. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:11461156.
112. 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;64:851860.

113. 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 Committee for Practice Guidelines Committees (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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;32:17691818.
114. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:17851822.
115. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:15661579.
116. 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;57:16661675.
117. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract* 2016;70:886897.
118. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:19532041.
119. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:17131722.
120. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroq G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:20972107.
121. 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;55:473480.
122. 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;259:481492.
123. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
124. 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;53:316322.
125. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364369.
126. 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; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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: S76S99.
127. Mentz 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;169:659669.
128. 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 metaanalysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398406.
129. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
130. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* 2018;361:k2139.
131. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016;37:10791081.
132. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104:12091217.
133. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, Conlin PR, Simons-Morton DG, Carter-Edwards L, Harsha DW. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999;34:472477.
134. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;17:27692782.
135. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scafì L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:32183232.
136. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle 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;99:779785.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2018;378:24412442.
138. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5S21.

139. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:10601080.
140. Brown L, Rosner B, Willett WV, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:3042.
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;102:556572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegaard L, Jessup W, Jones PJ, Lu'tjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Boré'n J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgo'zoglu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDLcholesterol 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;85:928.
144. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco W, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;134:5160.
145. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611.
146. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. 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;101:16891693.
147. 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;166:285293.
148. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:10011011.
149. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276294.
150. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;2:274282.
151. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
152. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremaeker 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.
153. 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;319:15231528.
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;69:632646.
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;13:10481066.
156. Rivellese 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;167:149158.
157. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474483.
158. 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;30:503510.
159. 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;119:13221334.
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;112:19141922.
161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;48:919.
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;57:12991313.
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;37:283290.
164. 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;77:11461155.
165. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
166. Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res* 2018;59:17711782.
167. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320328.
168. 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;164:117124.
169. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCardney 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;347:14831492.
170. 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.
171. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese 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;32:21682173.
172. 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;73:560566.
173. 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;101:11441154.
174. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietilainen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjornson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almeras N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017;282:187201.
175. Look Ahead Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricia J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145154.
176. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:257268.
177. 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;119:902907.
178. 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;158:515525.
179. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep* 2016;18:66.
180. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3:e419e428.
181. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Mony P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanas F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusuf K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deereaili A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018;392:22882297.
182. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Nottarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, 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; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S16.
183. Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:10151035.
184. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidon KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Gioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhainen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:15131523.
185. De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:14291430.
186. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011472.
187. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:217.
188. 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;91:772780.
189. Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez L, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439447.
190. 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;25:701707.
191. 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;161:6981.
192. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1e23.



193. 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;6:518.
194. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:1122.
195. 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;5:257264.
196. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:10571066.
197. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758769.
198. 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; GAUSS-2 Investigators. 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;63:25412548.
199. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:799807.
200. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrates, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res* 2014;7:465474.
201. Barter PJ, Brandrup-Wogensen 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;51:15461553.
202. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110:14061412.
203. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635642.
204. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109:III39III43.
205. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017;120:229243.
206. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:1017.
207. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393404.
208. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91:22742282.
209. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946952.
210. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:23402346.
211. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl 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;104:109124.
212. 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;170:10241031.
213. 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.
214. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:829839.
215. Naci H, Bruggs JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:641657.
216. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:10731080.
217. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407415.
218. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm 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 CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289297.
219. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigator. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:12311239.
220. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238248.
221. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suyleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wu'hrich RP, Gottlow M, Johnson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:13951407.
222. 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, Masy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-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; SHARP Investigators. 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;377:21812192.

223. Cholesterol Treatment Trialists 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.
224. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD007514.
225. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623.
226. Rahimi K, Bhalra N, Kamphuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wikstrand J, McMurray J. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001310. doi: 10.1371/journal.pmed.1001310. Epub 18 September 2012.
227. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.
228. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:17441753.
229. 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.
230. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD003160.
231. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633643.
232. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglul, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:25262539.
233. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:25322561.
234. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglul, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz 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;36:10121022.
235. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C60C.
236. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403414.
237. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97:32C43C.
238. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised doubleblind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:24732481.
239. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464474.
240. Naci H, Brughts 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;6:390399.
241. 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;8:554561.
242. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398404.
243. 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;10:264271.
244. 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;126:12871292.
245. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kamin-ska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705712.
246. 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;329:6265.
247. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli 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;375:735742.
248. 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 metaanalysis. *JAMA* 2011;305:25562564.
249. 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;61:148152.
250. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans

- PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Consortium D, Consortium M, InterAct C, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarencu P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMGcoenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385:351361.
251. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:21492156.
252. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, Donner A, Mamdani M, Douketis JD, Arima H, Chalmers J, MacMahon S, Tirschwell DL, Psaty BM, Bushnell CD, Aguilar MI, Capampangan DJ, Werring DJ, De Rango P, Viswanathan A, Danchin N, Cheng CL, Yang YH, Verdell BM, Lai MS, Kennedy J, Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Mrkobrada M. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;124:2233242.
253. 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.
254. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006;97:748755.
255. 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;15:22582265.
256. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547557.
257. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285287.
258. 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.
259. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:8994.
260. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:9597.
261. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415427.
262. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568580.
263. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251261.
264. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:315323.
265. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:15801590.
266. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bearwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Wilenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:13431356.
267. 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;160:785794.e10.
268. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 2018;39:25402545.
269. 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;371:20722082.
270. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2016;23:983999.
271. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamana K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. 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;66:495507.
272. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattar S, Ahmed H, Kaluski E, Krasuski R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:844853.
273. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:11721180.
274. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;227:850857.
275. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:214.
276. The Lipid Research Clinics Program. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;36:467479.
277. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251(3):35164.

278. The Lipid Research Clinics Program. 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;152:13991410.
279. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:401409.
280. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerc J, 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;34:154156.
281. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273293.
282. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:895907.
283. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:297304.
284. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748.
285. Thezred A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:592598.
286. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:14891499.
287. Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:491494.
288. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;114:711715.
289. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:12781288.
290. 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; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:15001509.
291. 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;164:600607.
292. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:10231030.
293. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536545.
294. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, Horta BL, Hypponen E, Power C, Moldovan M, van Iperen E, Hovingh GK, Demuth I, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth J, Bertram L, Liu T, Coassin S, Willeit J, Kiechl S, Willeit K, Mason D, Wright J, Morris R, Wanamethee G, Whincup P, Ben-Shlomo Y, McLachlan S, Price JF, Kivimaki M, Welch C, Sanchez-Galvez A, Marques-Vidal P, Nicolaides A, Panayiotou AG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Matullo G, Fiorito G, Guarrera S, Sacerdote C, Wareham NJ, Langenberg C, Scott R, Luan J, Bobak M, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, Tamosiunas A, Pikhart H, Husemoen LL, Grarup N, Pedersen O, Hansen T, Linneberg A, Simonsen KS, Cooper J, Humphries SE, Brilliant M, Kitchner T, Hakonarson H, Carrell DS, McCarty CA, Kirchner HL, Larson EB, Crosslin DR, de Andrade M, Roden DM, Denny JC, Carty C, Hancock S, Attia J, Holliday E, O'Donnell M, Yusuf S, Chong M, Pare G, van der Harst P, Said MA, Eppinga RN, Verweij N, Snieder H, LifeLines Cohort study g, Christen T, Mook-Kanamori DO, Gustafsson S, Lind L, Ingelsson E, Pazoki R, Franco O, Hofman A, Uitterlinden A, Dehghan A, Teumer A, Baummeister S, Dorr M, Lerch MM, Volker U, Volzke H, Ward J, Pell JP, Smith DJ, Meade T, Maitland-van der Zee AH, Baranova EV, Young R, Ford I, Campbell A, Padmanabhan S, Bots ML, Grobbee DE, Froguel P, Thuillier D, Balkau B, Bonnefond A, Cariou B, Smart M, Bao Y, Kumari M, Mahajan A, Ridker PM, Chasman DI, Reiner AP, Lange LA, Ritchie MD, Asselbergs FW, Casas JP, Keating BJ, Preiss D, Hingorani AD; UCLEB consortium, Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:97105.
295. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:13911398.
296. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care* 2018;41:364367.
297. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941950.
298. 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;164:752763.
299. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:15711582.
300. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrugantibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:15171526.
301. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Aversa MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Propert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy

- and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:4046.
302. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148156.
303. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:467.
304. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:367376.
305. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314345.
306. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, 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;362:15631574.
307. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. 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;366:18491861.
308. 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;317:12371245.
309. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schechtman 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;341:410418.
310. 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;86:839848.
311. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139.
312. 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;191:138148.
313. 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.
314. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu 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;57:267272.
315. 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;60:20612071.
316. 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;217:492498.
317. Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:124.
318. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencu P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:8093.
319. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C18C.
320. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:25852590.
321. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804811.
322. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD study investigators. 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;29:950955.
323. 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;189:1930.
324. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMRI01) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984992.
325. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMRI01) 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;108:682690.
326. 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;8:94106.
327. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018;12:321330.
328. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
329. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:15401550.
330. 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;332:752760.
331. Marchioli 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;

- GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:18971903.
332. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Carlson BW, Lundstrom T, Wolksi K, Nissen SE. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018;41:12811288.
333. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2332.
334. 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;105:113241.
335. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101:20B26B.
336. 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; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:21092122.
337. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;318:947956.
338. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376:4151.
339. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:14301440.
340. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 2018;36:257264.
341. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statinintolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebocontrolled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195203.
342. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:10221032.
343. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, Natarajan P, Klarin D, Emdin CA, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:20542063.
344. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasiela WJ, Chan KC, Brisson D, Khoury E, Banerjee P, Gusarova V, Gromada J, Stahl N, Yancopoulos GD, Hovingh GK. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017;377:296297.
345. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurl E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377:222232.
346. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, 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;112:14791490.
347. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, Moriarty P, Hughes S, Jones R, Witztum JL, Gaudet D. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Suppl* 2017;28:e1e2.
348. Gaudet D, Digenio A, Alexander V, Arca M, Jones A, Stroes E, Bergeron J, Civeira F, Hemphill L, Blom D, Flaim J, Hughes S, Geary R, Tsimikas S, Witztum J, Bruckert E. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis* 2017;263:e10.
349. Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:62.
350. Didichenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycher MO, Therond P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced HDL functionality in small HDL species produced upon remodeling of HDL by reconstituted HDL, CSLI12: effects on cholesterol efflux, anti-inflammatory and antioxidative activity. *Circ Res* 2016;119:751763.
351. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, Graham MJ, Hughes SG, Yu R, Singleton W, Baker BF, Bhanot S, Crooke RM. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:14081415.
352. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:22392253.
353. Schremel J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018;25:15381548.
354. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;10:905914.
355. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation* 2018;138:770781.
356. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:319335.
357. 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, Heikkila K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-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, Gravito 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, Muller 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, Stancakova 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, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrerres 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, Jula A, Kahonen M, Kaprio J, Kesaniemi 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, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad 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, Wolfenbittel BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JJ, 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;45:12741283.
358. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:131140.
359. Ripatti P, Ramo JT, Soderlund S, Surakka I, Matikainen N, Pirinen M, Pajukanta P, Sarin AP, Service SK, Laurila PP, Ehnholm C, Salomaa V, Wilson RK, Palotie A, Freimer NB, Taskinen MR, Ripatti S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet* 2016;12:e1006078.
360. 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;22:274282.
361. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
362. 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;133:10671072.
363. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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;34:34783490a.
364. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893896.
365. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: World Health Organization; 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346> (17 July 2019).
366. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Luscher TF, Sinning D, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;38:22452255.
367. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrbljik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:15271539.
368. 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, Boren 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; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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;35:21462157.
369. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Boren 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; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:24252437.
370. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017;136:359366.
371. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, U Ramaswami. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD006401.
372. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:10951097.
373. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:133139.
374. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 2009;50:S183S188.
375. Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:292297.
376. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:335346.
377. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:352362.

378. Bauer RC, Khetarpal SA, Hand NJ, Rader DJ. Therapeutic targets of triglyceride metabolism as informed by human genetics. *Trends Mol Med* 2016;22:328340.
379. Gaudet D, Methot J, Dery 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 (AAVI-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;20:361369.
380. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;112:14051408.
381. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalu AB, Noto D, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Marçais C, Alvarez-Sala Walther LA, Banach M, Boren J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Pinto X, Reiner Z, van Lennep JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018;275:265272.
382. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;14:8.
383. 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;12:317324.
384. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497504.
385. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, Mansilha H, Cortez-Pinto H, Bourbon M. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol* 2017;11:477484.e2.
386. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sanchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficicioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015;373:10101020.
387. Hague W, Forder P, Simes J, Hunt D, Tonkin A; LIPID Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am Heart J* 2003;145:643651.
388. Miettinen TA, Pyorala 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;96:42114218.
389. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators. 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;57:22962303.
390. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002;17:23072314.
391. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221231.
392. 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; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523534.
393. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562563.
394. Second Joint Task Force of European and other Societies. 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;19:14341503.
395. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Heerings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998- 2010. *Eur Heart J* 2013;34:31983205.
396. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, Spatz ES, Desai NR, Rana JS, Virani SS, Blankstein R, Khera A, Blaha MJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Nasir K. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol* 2017;2:5665.
397. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;312:11361144.
398. Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ* 2007;335:285287.
399. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol* 2017;3:1.
400. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:14071418.
401. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, Thim T, Jensen LO, Raungard B, Botker HE, Sorensen HT, Maeng M. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care* 2017;40:11031110.
402. 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;375:22152222.
403. 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;370:15141523.
404. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686695.
405. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588597.
406. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:13011313.
407. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as driving force in coronary heart disease? *Gut* 2017;66:213214.
408. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:99114.
409. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765775.
410. Levesque V, Poirier P, Despres JP, Almeras N. Relation between a simple lifestyle risk score and established biological risk factors for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2017;120:19391946.
411. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483495.
412. Taskinen MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:59.
413. Boren J, Watts GF, Adiels M, Soderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, Lundbom N, Matikainen N, Kahri J, Verges B, Barrett PH, Taski-



- nen MR. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter tracer kinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:22182224.
414. Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, Thacker BE, Basu D, Lee RG, Mullick AE, Graham MJ, Goldberg IJ, Crooke RM, Witztum JL, Esko JD. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest* 2016;126:28552866.
415. Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis* 2015;241:6268.
416. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. 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;32:493498.
417. Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, Marra M, Santangelo C, Masella R, Rivellese AA. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:531538.
418. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117125.
419. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86S104.
420. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tu-non J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg G; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; pii: S2213-8587(19)30158-5. doi: 10.1016/ S2213-8587(19)30158-5. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 July 8.
421. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC Jr, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP; ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2017;2:370380.
422. 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;141:157166.
423. Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Effects of pemafibrate, a novel selective PPARalpha modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2018;41:538546.
424. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, Temporelli PL. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:197205.
425. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol* 2017;40:138148.
426. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:15291539.
427. 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;46:760765.
428. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;63:181187.
429. Annuzzi G, Iovine C, Mandarino B, Patti L, Di Marino L, Riccardi G, Rivellese AA. Effect of acute exogenous hyperinsulinaemia on very low density lipoprotein subfraction composition in normal subjects. *Eur J Clin Invest* 2001;31:118124.
430. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438445.
431. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:14091415.
432. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolksi K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255262.
433. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;10:10811090.
434. Gencer B, Koskinas KC, Røfaber L, Karagiannis A, Nanchen D, Auer R, Carballo D, Carballo S, Klingenberg R, Heg D, Matter CM, Lu'scher TF, Rodondi N, Mach F, Windecker S. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006537.
435. Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, Fendler T, Buchanan DM, Qintar M, Ho PM, Nallamothu BK, O'Driscoll NB, Spertus JA. Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:980988.
436. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfreidsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellert T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndegren T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017;38:30563065.
437. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Poh KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis* 2017;266:158166.
438. 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; for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:13071316.
439. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related bene-

- fits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:17531764.
440. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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;46:14051410.
441. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:12941296.
442. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:17111718.
443. Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, Santos RHN, Laranjeira LN, Egydio FM, Borges de Oliveira JA, Dall Orto FTC, Beraldo de Andrade P, Bienert IRC, Bosso CE, Mangione JA, Polanczyk CA, Sousa A, Kalil RAK, Santos LM, Sposito AC, Rech RL, Sousa ACS, Baldissera F, Nascimento BR, Giraldez R, Cavalcanti AB, Pereira SB, Mattos LA, Armaganjian LV, Guimaraes HP, Sousa J, Alexander JH, Granger CB, Lopes RD; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:13311340.
444. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, Murphy SA, Park JG, Braunwald E, Giugliano RP. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006901.
445. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tereshakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353361.
446. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, White HD, Tereshakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136:24402450.
447. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, Blazing MA, Giugliano RP, Braunwald E, Cannon CP, Cohen DJ, Magnuson EA. Impact of ezetimibe on the rate of cardiovascular-related hospitalizations and associated costs among patients with a recent acute coronary syndrome: results from the IMPROVE-IT trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003201.
448. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, Murphy SA, White JA, Kesaniemi YA, Pedersen TR, Brady AJ, Mitchel Y, Cannon CP, Braunwald E. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911921.
449. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin  $\beta$  ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:22642276.
450. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation* 2018;138:756766.
451. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:19621971.
452. Koskinas KC, Windecker S, Buhayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Raber L, Heg D, Mach F; EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clin Cardiol* 2018;41:15131520.
453. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: metaanalysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225234.
454. 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 Sciacio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:16221632.
455. 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;3:332339.
456. 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;54:21572163.
457. Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone 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;54:558565.
458. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kołodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, Buffon A, Kubica J, Kowalewski M, Jadczyk T, Laskiewicz M, Jeźdrzejek M, Brockmeyer M, Airolidi F, Ruospo M, De Servi S, Wojakowski W, O'Connor C, Strippoli GF. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0168726.
459. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549559.
460. Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453463.
461. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44:28142820.
462. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, Johnston SC. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48:17881794.

463. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:13491357.
464. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249254.
465. Khush KK, Waters DD, Bitner 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;115:576583.
466. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bo`hm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:22482261.
467. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Wernica 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;335:10011009.
468. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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;47:23262331.
469. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarenco P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;36:15361546.
470. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:12311239.
471. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0171168.
472. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;17:434441.
473. Bayes-Genis A, Nunez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Metra M, Luppon J, Voors AA. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BOSTAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:21282136.
474. Francis GS. Cholesterol and heart failure: is there an important connection? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:21372138.
475. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. 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;372:12231230.
476. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, Rukh G, Dufresne L, Almgren P, Owens DS, Harris TB, Peloso GM, Kerr KF, Wong Q, Smith AV, Budoff MJ, Rotter JJ, Cupples LA, Rich S, Kathiresan S, Orho-Melander M, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, Thanassoulis G; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CGARAGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014;312:17641771.
477. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692711.
478. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:22052209.
479. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. 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;121:306314.
480. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:23892397.
481. Dichtl W, Alber HF, Feuchtnr GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Sussenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Muller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol* 2008;102:743748.
482. Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga ME, Gois AF, Macedo CR, Valente O, Atallah AN. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD009571.
483. Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;246:318324.
484. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesaniemi YA, Ray S, Pedersen TR, Best P, Rajamannan NM, Wachtell K. Effect modifications of lipidlowering therapy on progression of aortic stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). *Am J Cardiol* 2018;121:739745.
485. Arsenaault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarenco 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;113:13781382.
486. Huded CP, Benck LR, Stone NJ, Sweis RN, Ricciardi MJ, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Relation of intensity of statin therapy and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2017;119:18321838.
487. 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.
488. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825830.
489. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polonski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758767.
490. 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;382:339352.
491. 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;45:16051612.
492. 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;375:20732081.
493. 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;108:554562.
494. 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.
495. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. 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;72:3544.
496. 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.
497. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016;6:125134.
498. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:110127.
499. Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R, Komine N, Saito M, Hiroshi T, Akihama S, Inoue T, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Niioka T, Miura M, Satoh S. Characterization of clinical and genetic risk factors associated with dyslipidemia after kidney transplantation. *Dis Markers* 2015;2015:179434.
500. Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabeleira DD, Kruel CD. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig* 2016;29:246251.
501. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:19751982.
502. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:850857.
503. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc* 2006;38:23112313.
504. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:13841392.
505. Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Xu MQ, Wang WT, Ma YK, Yang JY. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. *Dig Dis Sci* 2012;57:204209.
506. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;43:11701180.
507. Page RL II, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230239.
508. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009;15:504508.
509. 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;87:771775.
510. European Stroke Organisation Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement 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, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. 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;32:28512906.
511. 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;163:21572162.
512. 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.
513. 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;361:20052016.
514. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglou L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338350.
515. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:17801788.
516. 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;96:11071109.
517. 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, Schubarth U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233244.
518. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskiran MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:16871697.
519. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:26052613.
520. 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;32:286293.
521. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967975; discussion 975976.
522. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980989.

523. 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;32:598610.
524. 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;22:317325.
525. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115126.
526. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity* 2017;47:621634.
527. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donck C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol* 2017;816:313.
528. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930;52:561571.
529. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/ American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:15281536.
530. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973979.
531. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836843.
532. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:13871397.
533. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;302:3748.
534. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorke-lund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner N, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kahvanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tsoetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:13101320.
535. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:18971908.
536. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005;69:623638.
537. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013;168:51265134.
538. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman, DE, Goldberg, R, Heidenreich, PA, Hlatky, MA, Jones, DW, Lloyd-Jones, D, Lopez-Pajares, N, Ndumele, CE, Orringer, CE, Peralta, CA, Saseen, JJ, Smith, SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;S07351097:3903339038.
539. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Tro-no D, Mach F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct anti-inflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:12311236.
540. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, Tereshakovec AM, Blazing MA, Braunwald E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:12241233.
541. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:2028.
542. 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; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:21952207.
543. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:19591965.
544. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839844.
545. 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; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:11751182.
546. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, Franca CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci* 2013;92:845851.
547. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:11751190.
548. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377:11191131.
549. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;7:323239.

550. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752762.
551. Weber C, Badimon L, Mach F, van der Vorst EPC. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemostasis* 2017;117:12581264.
552. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:6167.
553. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S47S57.
554. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:374380.
555. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort. *PLoS One* 2016;11:e0151587.
556. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58:11091117.
557. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:10691077.
558. Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadaakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;39:508579.
559. 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;372:13331341.
560. 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.
561. Bjorck 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;30:10461056.
562. 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;6:634642.
563. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, 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.
564. Eunehta Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3; Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, Slabe-Erker R, Davidson T. Is there a European view on health economic evaluations? Results from a synopsis of methodological guidelines used in the EUnetHTA partner countries. *Pharmacoeconomics* 2016;34:5976.
565. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009;12:409418.
566. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;100:590595.
567. Hotchkiss JW, Davies CA, Dundas R, Hawkins N, Jhund PS, Scholes S, Bajekal M, O'Flaherty M, Critchley J, Leyland AH, Capewell S. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACTSEC model: retrospective analysis using routine data. *BMJ* 2014;348:g1088.
568. 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.
569. 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;17:517524.
570. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A; MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;9:e84445.
571. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarek 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.
572. 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:e002837.
573. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ* 2011;343:d4044.
574. Muennig PA, Epstein M, Li G, DiMaggio C. The cost-effectiveness of New York City's Safe Routes to School Program. *Am J Public Health* 2014;104:12941299.
575. Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW III, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med* 2008;35:578588.
576. Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Løgstrup S, Volpe M, Maljutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D; PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:409421.
577. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;123:28702891.
578. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int* 2007;22: 271283.
579. Ahern AL, Wheeler GM, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Mander AP, Woolston J, Thomson AM, Tsiountsioura M, Cole D, Mead BR, Irvine L, Turner D, Suhrcke M, Pimpin L, Retat L, Jaccard A, Webber L, Cohn SR, Jebb SA. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:22142225.
580. Neumann A, Lindholm L, Norberg M, Schoffer O, Klug SJ, Norstrom F. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ* 2017;18:905919.
581. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Longterm effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010;65:711718.
582. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:10711078.

583. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750758.
584. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess* 2011;15:1182.
585. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The costeffectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ* 2013; 14:789797.
586. 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;35:290298.
587. 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; 24:18231832.
588. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Odden MC, Kazi DS, Bibbins-Domingo K. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2017;136:10871098.
589. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10- year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2015; 314:142150.
590. Heart Protection Study C, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006;333:1145.
591. 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;11:1160, iiiiv.
592. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Econ* 2017;20:723731.
593. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J* 2007;28:14481453.
594. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, Greving JP, Dorresteijn JA, Visseren FL. Costeffectiveness of intensifying lipid-lowering therapy with statins based on individual absolute benefit in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004648.
595. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milicic D, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Vulich D, Wood D, On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:20072018.
596. 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;12:489497.
597. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S, Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* 2017;38:24732479.
598. 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;217:479485.
599. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health* 2010;13:685694.
600. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304314.
601. Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors: proof in the modeling. *JAMA Cardiol* 2017;2: 12981299.
602. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated costeffectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:13691374.
603. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, van Hout B, Villa G, Qian Y, Somaratne R, Sabatine MS. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:10691078.
604. Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:1522.
605. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J* 2018;39:25462550.
606. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:24122421.
607. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, Bibbins-Domingo K. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA* 2017; 318:748750.
608. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. 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; 371:19992012.