

Evolución en el manejo de las dislipemias: análisis comparativo de las guías ESC 2019 versus ACC/AHA 2018

Dres. Juan Diego Sánchez Vega, José Luis Zamorano Gómez

Resumen

El tratamiento de las dislipemias ha mostrado un cambio constante en la última década. La aparición de relevantes ensayos clínicos con fármacos de gran poder hipolipemiente, como son los inhibidores de la absorción de colesterol y los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), ha condicionado un cambio en la perspectiva del tratamiento, siendo necesaria una actualización de los objetivos en este terreno. A su vez, han surgido varios estudios que aportan evidencia sobre el riesgo individual de determinadas situaciones, como la diabetes o la hipercolesterolemia familiar, que han ayudado a estratificar adecuadamente a los pacientes y han facilitado información sobre qué niveles de colesterol son los más adecuados para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular (CV). Además, han aparecido herramientas nuevas para poder individualizar cuál es el riesgo de cada individuo. Las técnicas de imagen CV se han desarrollado de tal manera que pueden diagnosticar el estado de salud o enfermedad, incluso en estadios precoces y en pacientes asintomáticos. Todos estos cambios han derivado en la aparición de nuevas guías de práctica clínica, siendo el análisis de las más actuales (ACC/AHA [American College of Cardiology/American Heart Association] 2018 y ESC [European Society of Cardiology, por su sigla en inglés] 2019) el motivo de esta revisión.

Palabras clave: DISLIPEMIAS
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Evolution in the management of dyslipidemia: comparative analysis of the 2019 ESC versus 2018 ACC/AHA guidelines

Summary

Treatment of dyslipidemia has shown constant changes in the last decade. The emergence of several clinical trials with huge lipid lowering power, fundamentally cholesterol absorption inhibitors and PCSK9 inhibitors, has caused a change in the treatment perspective and an upgrade in patient control. At the same time, there has emerged various studies regarding the individual risk in certain situations, such as diabetes or familial hypercholesterolemia. They have helped to improve the stratification of patients and have contributed with ample data about best cholesterol levels to prevent cardiovascular disease. We have also now more tools for the individualization of patients' risk. Image tests have developed in such way that can change the perception of health and illness, even in early stages of the disease and asymptomatic patients. All these changes have resulted in appearance of new clinical practice guidelines, being the analysis of the most current (American College of Cardiology/American Heart Association published in 2018 and European Society of Cardiology published in 2019) the purpose of this article.

Key words: DYSLIPIDEMIAS
PRACTICE GUIDELINES
PHARMACOTHERAPY

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Juan Diego Sánchez Vega, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera Colmenar Viejo, km 9, 100, 28034. Madrid, España. Correo electrónico: jsanchez.18@alumni.unav.es

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Set 18, 2019; aceptado Oct 7, 2019.

Evolução no manejo da dislipidemia: análise comparativa das diretrizes da ESC 2019 versus ACC/AHA 2018

Resumo

O tratamento da dislipidemia mostrou uma mudança constante na última década. O surgimento de grandes ensaios clínicos com medicamentos de alto poder hipolipemiante, como inibidores da absorção de colesterol e inibidores PCSK9, condicionou uma mudança na perspectiva do tratamento, exigindo uma atualização dos objetivos nesse campo. Por sua vez, surgiram varios estudos que fornecem evidências sobre o risco individual de certas situações, como diabetes ou hipercolesterolemia familiar, que ajudaram a estratificar adequadamente os pacientes e forneceram informações sobre quais níveis de colesterol são mais adequados para impedir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares neles. Além disso, novas ferramentas parecem capazes de identificar mais qual é o risco de cada indivíduo. As técnicas de imagem cardiovascular foram desenvolvidas de forma a modificar o estado de saúde ou doença cardiovascular, mesmo em estágios iniciais e em pacientes assintomáticos. Todas essas mudanças resultaram no surgimento de novas diretrizes de prática clínica, com a análise das mais recentes (ACC/AHA [American College of Cardiology/American Heart Association] 2018 e ESC [European Society of Cardiology] 2019) o motivo dessa revisão.

Palavras-chave: DISLIPIDEMIAS
GUIAS DE PRÁTICA CLÍNICA
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

1. Introducción

El tratamiento de la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular (CV) ha sufrido notorios cambios durante los últimos años. Si bien a principios de la década ya se disponía de fármacos con marcada actividad hipolipemiante, como las estatinas, los fibratos y los secuestradores de ácidos biliares, en ocasiones su uso no era suficiente para alcanzar los objetivos necesarios de reducción del colesterol, además de ser medicamentos con una alta tasa de efectos adversos⁽¹⁻³⁾.

En esta década se han desarrollado grandes ensayos clínicos que introducen nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: en primer lugar apareció el ezetimibe (inhibidor de la absorción intestinal de colesterol a través del receptor NPC1-L1), cuyo ensayo clínico IMPROVE-IT, publicado en el año 2015, demostró beneficio adicional añadido al tratamiento previo con estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica⁽⁴⁾. Posteriormente se publicaron dos grandes ensayos con fármacos inhibidores de la degradación del receptor de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) a través de la enzima proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (i-PCSK9): FOURIER en el caso de evolocumab en 2017 y ODISEY OUTCOMES en el de alirocumab en 2018 (este segundo focalizado en pacientes con cardiopatía isquémica), que demostraron resultados beneficiosos con la reducción adicional del colesterol aportada por las estatinas^(5,6). La publicación de estos grandes ensayos ha supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de las dislipemias: previo a la aparición de los mismos se postula-

ba la “hipótesis de las estatinas”, que defendía que no solo el descenso del colesterol, sino los efectos pleiotrópicos de éstas a otros niveles, sumaban beneficio a su uso (mejoría de la disfunción endotelial, inhibición de la inflamación, mejor metabolismo del óxido nítrico, efectos antioxidantes)⁽⁷⁻⁹⁾. Sin embargo, después de la publicación de estos ensayos, se ha visto que el beneficio se mantiene si se realiza un descenso puro de las cifras de colesterol con fármacos que no tienen otros efectos conocidos. Esta “hipótesis del c-LDL” como principal causante del riesgo CV, ha hecho cambiar el manejo hacia una postura que busca “*the lower, the better*” (cuanto más bajo, mejor) respecto a los niveles de c-LDL sanguíneo, comprobándose un descenso del 1% de eventos CV cada 1% de reducción del c-LDL, o un 20% de reducción de riesgo de eventos cada 1 mmol/l de c-LDL reducido (2-3 mmol/l para lograr una reducción del 50%)⁽¹⁰⁾.

A su vez, en estos años han surgido numerosos artículos que han ayudado a conocer mejor determinadas patologías, como la hipercolesterolemia familiar (HF) o la diabetes, lo cual ha facilitado la estratificación del riesgo de estos pacientes. Se ha logrado individualizar tanto su pronóstico como su tratamiento, facilitando información acerca de qué niveles de colesterol son los más adecuados para detener o revertir el proceso aterogénico.

Este cambio de paradigma se vio reflejado en una actualización de las guías de tratamiento de las dislipemias, tanto estadounidenses, a finales de 2018, como europeas en septiembre de 2019⁽¹¹⁻¹⁴⁾. El objetivo de este artículo es realizar un análisis comparativo de las principales novedades reflejadas en las mismas.

Tabla 1. Niveles de riesgo cardiovascular propuestos en las guías ESC 2019.

Muy alto	<ul style="list-style-type: none">• ECV documentada, clínicamente o por técnicas de imagen (TC coronaria o ecografía carotídea): cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, revascularización coronaria o arterial.• DM con lesión de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía), DM con tres o más FRCV mayores asociados (tabaquismo, dislipemia e hipertensión), o DM tipo 1 de más de 20 años de duración.• ERC estadio IV (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²).• SCORE calculado ≥ 10%.• HF con ECV o un FRCV mayor asociado.
Alto	<ul style="list-style-type: none">• Un FRCV mayor muy elevado (dislipemia marcada [colesterol total > 310 mg/dl, c-LDL > 190 mg/dl] o hipertensión severa [180/110 mmHg]).• DM con un FRCV de 10 o más años de duración.• ERC estadio III (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²).• SCORE calculado ≥ 5% y < 10%.• HF sin ECV o sin FRCV.
Moderado	<ul style="list-style-type: none">• SCORE calculado ≥ 1% y < 5%.
Bajo	<ul style="list-style-type: none">• SCORE < 1%.

ECV: enfermedad cardiovascular; TC: tomografía computarizada; DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; HF: hipercolesterolemia familiar.

2. Análisis comparativo

a) Estimación del riesgo cardiovascular total y nuevos factores modificadores del riesgo

La estimación del riesgo cardiovascular total (RCVT) es el primer paso a seguir como guía para el tratamiento hipolipemiente.

En el caso de las guías ESC, el sistema utilizado en pacientes > 40 años es el SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), que proporciona una estimación del riesgo de evento CV fatal a los diez años. Esta calculadora está disponible en dos versiones, para alto y bajo riesgo según la zona donde se aplique (por ejemplo, en España se utilizaría la versión de bajo riesgo)⁽¹⁵⁾. No es necesaria en pacientes de muy alto riesgo (siendo este apartado el que ha sufrido una reestructura significativa en las últimas guías) a saber: pacientes con enfermedad CV establecida (con la novedad en las últimas guías de que la documentación de la misma puede ser por pruebas de imagen, y no solo clínica, por ejemplo en el caso de la enfermedad coronaria), enfermedad renal crónica > estadio IIIa, diabetes tipo 2 con daño de órgano diana, más de tres factores de riesgo CV o diabetes tipo 1 de más de 20 años de evolución; o la HF asociada a cualquier otro factor de riesgo⁽¹³⁾. En pacientes < 40 años se proponen como estrategias la estimación de riesgo relativo o la estimación de la edad de riesgo. Una vez realizada esta estimación los pacientes son estratificados en cuatro grupos (tabla 1) según su riesgo (muy alto, alto, moderado y bajo).

En general, este apartado no ha sufrido grandes cambios. Sí se presenta como novedad en 2019 la extensión de la escala hasta pacientes de 70 años, confirmando que en prevención primaria la edad constituye un claro factor de riesgo para presentar enfermedad CV⁽¹⁶⁾. Llama la atención la falta de precisión al estratificar el riesgo individual de un paciente en el sistema SCORE a pesar de las continuas actualizaciones, no siendo posible calcular el riesgo individual en pacientes diabéticos o con HF⁽¹⁶⁾.

Existen problemas añadidos al hecho de utilizar un único sistema de estratificación de riesgo. Por ejemplo, se ha demostrado que en el caso de la población española, la escala SCORE sobreestima el riesgo en su versión de bajo riesgo, que traería como consecuencia el sobretratamiento y consumo de recursos innecesarios⁽¹⁷⁾. Tomando en cuenta estas dificultades, las guías ofrecen una serie de factores modificadores (situación social precaria, estrés psicosocial, enfermedad renal o inactividad física, entre otros), que aumentan el riesgo CV de forma aditiva.

Las guías ACC/AHA del año 2018 proponen como herramienta fundamental para estratificar el riesgo en su población la calculadora ASCVD Risk Estimator Plus, ofreciendo resultados según perfil individual, riesgo estimado a diez años y riesgo a lo largo de la vida, distribuyéndose en cuatro categorías: riesgo bajo (< 5%), riesgo límite (5%-7,4%), riesgo intermedio (7,5%-19,9%) y riesgo alto (> 20%). Añaden como novedad una categoría de muy alto riesgo para aquellos pacientes que han tenido más de una patología CV relacionada con aterosclerosis, o los que han tenido una, pero además po-

Tabla 2. Objetivos de tratamiento propuestos en las guías ESC 2019.

Tabaquismo	No exposición al tabaco.	
Dieta	Baja en grasas saturadas, rica en productos integrales, vegetales, fruta y pescado.	
Actividad física	De 3,5 a 7 horas de actividad física semanal moderada, o 30-60 minutos diarios.	
IMC	IMC 20-25 kg/m ² . Cintura: hombres < 94 cm y mujeres < 80 cm.	
Presión arterial	< 140/90 mmHg.	
c-LDL*	Muy alto riesgo o prevención secundaria	< 55 mg/dl y ↓ 50% respecto a niveles basales.
	Alto riesgo	< 70 mg/dl y ↓ 50% respecto a niveles basales.
	Moderado riesgo	< 100 mg/dl.
	Bajo riesgo	< 116 mg/dl.
TG	No existe un objetivo, aunque niveles < 150 mg/dl indican un riesgo cardiovascular menor.	
Diabetes	HbA1c < 7%.	

* Para no-HDL colesterol añadir 30 mg/dl, para apo B añadir 10 mg/dl.
 IMC: índice de masa corporal; c-LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos.

seen múltiples condiciones de alto riesgo. La aparición de factores intensificadores, tanto en situaciones de alto riesgo, como en otras situaciones, por ejemplo, la diabetes, es un punto en común y novedoso también en estas guías.

En ambas guías aparece la introducción de las técnicas de imagen CV como factor modificador del riesgo o reclasificadores en pacientes asintomáticos con un riesgo intermedio o límite (ACC/AHA) o bajo, o intermedio (ESC). En el caso de las guías estadounidenses se incluye el calcio coronario medido mediante el score de Agatston a través de la tomografía computarizada (TC), y en las guías europeas se incluye la visualización de enfermedad coronaria multivasa, con estenosis > 50% de dos o más vasos principales en la TC. También la ecografía vascular carotídea o femoral ha surgido como herramienta para evaluar la carga de enfermedad arteriosclerótica⁽¹⁸⁻²³⁾. Obtener un resultado de alto riesgo en dichas pruebas (Agatston score > 100 o alto nivel de placas ateroscleróticas en la ecografía) supondría un dato a favor para iniciar tratamiento hipolipemiante en estos pacientes, dado el beneficio demostrado en reducir eventos CV, como se observó en el ensayo HOPE-3⁽²⁴⁾.

b) Lípidos y lipoproteínas

Uno de los resultados obtenidos de los ensayos con i-PCSK9 es, como comentamos previamente, la consolidación del c-LDL como principal lipoproteína causante de la placa de ateroma que origina la enfermedad CV. Si bien en la mayoría de los indivi-

duos es un equivalente de lo que sería el colesterol no-HDL o la concentración de apo B, existen determinadas situaciones, como la obesidad, la diabetes, la hipertrigliceridemia o los niveles bajos de c-LDL, en las que puede subestimarse la cantidad de colesterol transportado por c-LDL y la concentración total de moléculas apo B y, por lo tanto, el riesgo CV. En estas situaciones ha aumentado el grado de recomendación (a clase I) de las últimas guías de la ESC en relación con la medida de apo B, dada la elevada prevalencia de sesgo en la medición del c-LDL, presente hasta en un 20% de los pacientes⁽²⁵⁾.

Debe también destacarse el papel relevante que le otorgan las últimas guías de la ESC a la lipoproteína (a), después de los resultados obtenidos en el estudio ODISEY OUTCOMES⁽⁶⁾. Se considera la necesidad de realizar una medición de esta lipoproteína (recomendación clase IIa), ya que aquellos individuos con niveles elevados (> 180 mg/dl) tendrían un riesgo similar a los pacientes con HF heterocigota⁽²⁶⁻²⁹⁾.

c) Objetivos de tratamiento

Una de las principales y más controvertidas novedades de las guías ESC, ha sido el cambio en los objetivos de c-LDL propuestos, sobre todo en pacientes con enfermedad CV y coronaria establecida (tabla 2). Fundamentándose en los resultados obtenidos en los ensayos con i-PCSK9, FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, los pacientes de muy alto riesgo según el sistema de estratificación SCORE en prevención primaria o las situaciones previa-

mente comentadas, definidas como de muy alto riesgo, deberían presentar niveles de c-LDL inferiores a 55 mg/dl, e incluso menores de 40 mg/dl en pacientes con enfermedad CV establecida si presentan de forma precoz (en los siguientes dos años) un nuevo episodio CV, independientemente del territorio afectado. Los pacientes de riesgo alto pasan a tener un objetivo de c-LDL de 70 mg/dl^(5,6).

Pero no solo importa el nivel de c-LDL alcanzado, sino también la rapidez en conseguir el mismo. En los pacientes que han sufrido cardiopatía isquémica, se recomienda alcanzar los niveles objetivo en un período de cuatro a seis semanas desde el inicio de la terapia hipolipemiante, escalando si fuese necesario a i-PCSK9. En pacientes que han presentado un evento CV en tratamiento con dosis máximas de estatinas en combinación con ezetimibe, se recomienda el inicio de i-PCSK9 durante el ingreso hospitalario.

Si bien en los ensayos clínicos de i-PCSK9 la reducción marcada de c-LDL (la media de c-LDL al final del ensayo FOURIER era de 29 mg/dl y en el ODISEY OUTCOMES de 53 mg/dl a los 48 meses) es la que ha llevado a proponer estos niveles, surgen algunas dudas a la hora de su implementación: en primer lugar, el efecto a largo plazo de estos fármacos, tanto a nivel de descenso mantenido del colesterol como a nivel de efectos adversos, ya que ninguno de los dos ensayos ha tenido un tiempo de seguimiento mayor de tres años^(5,6). Aunque existen ensayos de seguridad (a nivel cognitivo en el estudio EBBINGHAUS) actualmente son escasos y la información es limitada⁽³⁰⁾. En segundo lugar, a pesar de los buenos resultados obtenidos en el descenso de eventos clínicos duros (reducción de hasta el 15% en un combinado de muerte CV, infarto agudo de miocardio, angina, revascularización o ictus), queda la duda de si es necesario un mayor tiempo de seguimiento para demostrar disminución de mortalidad CV como objetivo aislado. Por último, es fundamental considerar el aspecto fármaco-económico.

d) Terapia farmacológica

Si algo tienen en común las últimas guías publicadas a nivel europeo y estadounidense, es el papel principal que otorgan a las terapias con ezetimibe e i-PCSK9. Si bien en el caso de las guías de la ESC de 2016 ya se mencionaban ambas como una alternativa, en esta ocasión se presentan con el máximo grado de recomendación para las situaciones previamente comentadas⁽¹²⁾. La adición de estos tratamientos supone un descenso adicional de 15% del c-LDL en el caso de ezetimibe y de 25% en el caso de los i-PCSK9, sumado al 50% de reducción que puede obtenerse con un tratamiento óptimo a máximas dosis de estatinas de alta potencia. La combinación de los tres me-

dicamentos podría alcanzar una reducción de 85% en los niveles de c-LD⁽¹³⁾. El papel de otros tratamientos utilizados en la década previa, como fibratos o resinas de intercambio, pasa a ser secundario, debido a las dificultades en su uso: mala tolerancia clínica con un perfil de efectos adversos notorio y en ocasiones sinérgico con el de las estatinas (como puede ser la rabdomiólisis en el caso de los fibratos) y evidencia científica mucho menos potente que la de los grandes ensayos con ezetimibe e i-PCSK9.

Hay una mención específica con respecto a los conocidos efectos adversos de las estatinas en las guías de la ESC. Se realiza una clara distinción entre la miopatía por estatinas, con una afectación orgánica clara del músculo, y lo que se denomina *statin-associated muscle symptoms* (SAMS), entendiéndose por tal, síntomas musculares que no tendrían una explicación orgánica. Esto se debe a la aparición de estudios ciegos en los que se demostró que la aparición de molestias musculares no era superior en los pacientes tratados con estatinas⁽³¹⁻³³⁾.

En las guías ESC se mencionan otras terapias novedosas, aunque algunas ya mencionadas en anteriores versiones, de las que se necesitan más estudios que aporten evidencia para su uso, como serían los inhibidores de la CEPT (proteína transportadora de ésteres de colesterol), la lomitapida, el mipomersen, el ácido bempedoico o el inclisiran.

Con respecto a otros trastornos de los lípidos, aumenta el grado de recomendación (hasta clase IIa) para el uso de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de hipertrigliceridemias persistentes a pesar del tratamiento con estatinas⁽³⁴⁾.

e) Cambios en situaciones y enfermedades especiales

Hipercolesterolemia familiar: la HF es uno de los puntos quizá más discordantes entre ambas guías. Si bien en las guías estadounidenses la sitúan como condición de alto riesgo, se necesitan otros factores accesorios para situarla como de muy alto riesgo. Tiene, además, niveles de c-LDL objetivos mayores que en las guías europeas, donde solo con un factor de riesgo adicional se debería potenciar al máximo la prevención en estos pacientes y conseguir objetivos por debajo de 55 mg/dl⁽³⁵⁾.

Diabetes mellitus: al igual que ocurre con la HF, las guías ESC estratifican con un mayor nivel de riesgo a estos pacientes, exigiéndoles niveles objetivos de c-LDL más bajos. Además, existe la particularidad de que el c-LDL no se comporta de la misma manera que en individuos no diabéticos. Se ha demostrado que estas partículas tienen un comportamiento más aterogénico. Por este motivo, se recomienda la monitorización del colesterol no-HDL o del total de apo B sérico,

ya que pueden ayudar a objetivar y determinar mejor el riesgo aterogénico. Por último, se añade la recomendación de intensificar adecuadamente la terapia con estatinas hasta la dosis máxima tolerada, previo al inicio de terapia combinada, primero con ezetimibe y posteriormente con i-PCSK9⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Ancianos: ambas guías coinciden en que en los pacientes mayores de 75 años el beneficio clínico es dudoso, y debe valorarse según la situación de riesgo individual, y otros factores como la polifarmacia o la enfermedad renal crónica.

3. Conclusiones

El tratamiento de las dislipemias ha sufrido importantes cambios en la última década, principalmente debido a la aparición de grandes ensayos clínicos con inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) e i-PCSK9. El tratamiento dirigido, adecuando la intensidad de la terapia hipolipemiente según la cuantificación del riesgo CV individualizado, es el objetivo principal en años venideros de acuerdo a la evidencia científica actual.

Juan Diego Sánchez Vega,

<https://orcid.org/0000-0003-1541-2895>

José Luis Zamorano Gómez,

<https://orcid.org/0000-0002-0487-1749>

4. Bibliografía

1. **Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al.** Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
2. **He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, et al.** Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104(3):401-9. doi:10.1016/j.diabres.2013.12.033
3. **Davidson M, Armani A, McKenney J, Jacobson T.** Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99(6A):3C-18C.
4. **Cannon C, Blazing M, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489
5. **Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy SA, et al.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664
6. **Schwartz G, Steg P, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, Diaz R, et al.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
7. **Davignon J.** Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1):III39-43. doi:10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a
8. **Ginsberg H, Elam M, Lovato L, Crouse J, Leiter L, Linz P, et al.** Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17):1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282
9. **Boden W, Probstfield J, Anderson T, Chaitman B, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al.** Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(24):2255-67. doi:10.1056/NEJMoa1107579
10. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
11. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.** 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(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
12. **Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al.** 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(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
13. **Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
14. **Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Gui-

- delines. *Circulation* 2019; 139(25):e1082-143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
15. **Cooney M, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al.** Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(10):1093-103. doi: 10.1177/2047487315588390
 16. **Cooney M, Dudina A, Graham I.** Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(14):1209-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020
 17. **Baena-Díez J, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, et al.** Validity assessment of low-risk score function and score function calibrated to the spanish population in the FRESKO cohorts. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed)* 2018; 71(4):274-82. doi: 10.1016/j.rec.2017.03.030
 18. **Mortensen M, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha M, Sandfort V, et al.** Statin Trials, Cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(2 Pt 1):221-30. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029
 19. **Lin J, Evans C, Johnson E, Redmond N, Coppola E, 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(3):281-97. doi: 10.1001/jama.2018.4242
 20. **Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos M, Silleesen H, Muntendam P, et al.** Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(11):1065-74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.017
 21. **McDermott M, Kramer C, Tian L, Carr J, Guralnik J, Polonsky T, et al.** Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(9):1003-12. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.012
 22. **Silleesen 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(9):1042-50. doi: 10.1093/ehjci/jex239
 23. **Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff J, et al.** Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in symptomatic 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(16):1986-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehq235
 24. **Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al.** Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(21):2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176
 25. **Ference B, Kastelein J, Ray K, Ginsberg H, Chapman M, Packard C, et al.** Association of triglyceride-lowering *LPL* variants and LDL-C-lowering *LDLR* variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019; 321(4):364-73. doi: 10.1001/jama.2018.20045
 26. **van der Valk F, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul J, et al.** Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016; 134(8):611-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838
 27. **Clarke R, Peden J, Hopewell J, Kyriakou T, Goel A, Heath S, et al.** Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009; 361(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604
 28. **O'Donoghue M, Fazio S, Giugliano R, Stroes E, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al.** Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019; 139(12):1483-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184
 29. **Burgess S, Ference B, Staley J, Freitag D, Mason A, Nielsen S, et al.** 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(7):619-27. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470
 30. **Giugliano R, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al.** Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017; 377(7):633-43. doi: 10.1056/NEJMoa1701131
 31. **Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al.** 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 double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389(10088):2473-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9
 32. **Davidson M, Clark J, Glass L, Kanumalla A.** Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):32C-43C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.008
 33. **Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B.** Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19(6):403-14.

34. **Stroes E, Susekov A, de Bruin T, Kvarnström M, Yang H, Davidson M.** Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(2):321-30. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.012
35. **Landmesser U, Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh G, et al.** 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(29):2245-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehw480
36. **Taskinen M, Borén J.** New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239(2):483-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039
37. **Taskinen M, Borén J.** Why Is Apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep.* 2016; 18(10):59. doi: 10.1007/s11883-016-0614-1
38. **Ray K, Colhoun H, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt D, Bittner V, et al.** 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; 7(8):618-28. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5
39. **Giugliano R, Cannon C, Blazing M, Nicolau J, Corbalán R, Špinar J, et al.** 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(15):1571-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950