Informe de la Sociedad Internacional de Ateroesclerosis:

Recomendaciones generales para el tratamiento de las dislipidemias

Informe completo

Introducción

La Sociedad Internacional de Ateroesclerosis (IAS) ha elaborado una guía para el tratamiento de las dislipidemias, basada en las deliberaciones de su comité, el cual contó con diversa representación internacional. Las recomendaciones se basan en la interpretación de los datos disponibles, aportada por la mayoría de los miembros del comite. El informe fue elaborado de la siguiente manera. El Comité Ejecutivo de la IAS nominó a quince de sus miembros, todos ellos especialistas en el tema y representantes de diferentes regiones del mundo, quienes fueron invitados a formar parte del grupo de autores. Se eligieron preguntas pertinentes relacionadas con los estilos de vida y el tratamiento farmacológico de las dislipidemias, las que fueron compartidas con el grupo. Sus respuestas fueron ordenadas para la deliberación, proceso durante el cual se obtuvieron las recomendaciones más importantes. Antes de cada deliberación, se elaboró una serie de antecedentes para tener una perspectiva más general. Se redactó un borrador y se entregó a todos los miembros del grupo; posteriormente, se incorporaron las respuestas y se redactó un segundo borrador, el que fue compartido nuevamente con los autores de la IAS. Este último también fue entregado al Consejo Ejecutivo de la asociación. Todos los comentarios fueron analizados e incorporados en un borrador final, el que se presentó ante el Comité Ejecutivo de la IAS para su aprobación. Por último, el documento fue entregado a las sociedades que forman parte de la IAS para que las comentaran y obtener su aprobación. Muchos de ellos hicieron acotaciones prácticas que llevaron a elaborar la versión definitiva del documento.

Las recomendaciones reflejan el consenso internacional, y están basadas en tres grandes fuentes de datos: estudios epidemiológicos, estudios genéticos, y estudios clínicos. En los casos correspondientes, las recomendaciones también fueron respaldadas con estudios de patología, farmacológicos, y metabólicos; y estudios clínicos más pequeños, metaanálisis de estudios clínicos, estudios en animales, y de ciencias básicas. Cada tipo de estudio presenta ventajas y debilidades. Los estudios epidemiológicos son de alcance mundial. Una amplia base de datos de investigaciones poblacionales vincula los niveles de colesterol y lipoproteínas a las enfermedades cardiovasculares de origen ateroesclerótico (ECVOA), y la consistencia y solidez de esta relación permite establecer cuáles son los niveles óptimos de colesterol para prevenir dichas enfermedades. Si bien las investigaciones epidemiológicas son susceptibles a factores de confusión, la consistencia de los resultados obtenidos en muchos estudios, permite superar esta desventaja. La epidemiología genética

reduce la interferencia de los factores de confusión al considerar variables únicas: mutaciones genéticas. Aunque escasos, los datos genéticos son altamente informativos cuando se trata de vincular los niveles de colesterol con el riesgo de padecer ECVOA. Por último los estudios clínicos, y especialmente los estudios clínicos aleatorizados (ECA), permiten probar variables únicas, principalmente de farmacoterapia. Es por esto que muchos grupos de autores priorizan los ECA sobre otros tipos de pruebas al elaborar sus guías. Sin embargo, la mayoría de los ECA son estudios farmacológicos. Permitir que los ECA sean la base preponderante en su desarrollo limita el contenido de estas guías a recomendaciones farmacológicas, dado que los ECA de terapias relacionadas con modificaciones a los estilos de vida son escasos. Además, no se han realizado ECA de farmacoterapias en poblaciones suficientemente diversas, y los voluntarios que participan en tales estudios no suelen ser representativos de la población general. Por último, la mayoría de los ECA son patrocinados por la industria farmacéutica; por lo tanto, están diseñados principalmente para obtener el registro sanitario de un medicamento y no para responder preguntas críticas sobre la intervención clínica. El grupo de autores de la IAS reconoce que los ECA contituyen una gran y útil fuente de información, pero también sitúa estos estudios en el contexto de los descubrimientos epidemiológicos y genéticos.

La mayoría de los investigadores en el área del colesterol sostiene que la ateroesclerosis es un problema relacionado principalmente con el estilo de vida, planteamiento que proviene de la epidemiología y no de los ECA. Por lo tanto, la elaboración de guías basadas exclusivamente en ECA de farmacoterapias convertiría al tratamiento farmacológico en una solución a los estilos de vida poco saludables. Si bien en prevención secundaria el tratamiento con fármacos puede ser más efectivo que las modificaciones a los estilos de vida, un paradigma basado en la farmacoterapia puede no ser lo más conveniente para la prevención primaria. Algunos investigadores promueven la utilizacion de fármacos como medida de prevención primaria en salud pública. Este grupo de autores, por el contrario, favorece las intervenciones enfocadas a los estilos de vida con el objetivo de modificar hábitos poco saludables, y reserva el uso de fármacos para los pacientes de mayor riesgo.

Aunque hay pocos ECA, la mayoría de sus resultados coincide con los datos epidemiológicos. Los estudios epidemiológicos muestran que niveles elevados de colesterol plasmático incrementan el riesgo de cardiopatía coronaria (CC), mientras que los niveles bajos coinciden con tasas bajas de CC (Pooling Project Research Group 1978; Stamler et al. De igual manera, los ECA demuestran que el descenso del colesterol plasmático reduce el riesgo de CC y accidentes cerebrovasculares (Lipid Research Clinics Program 1984; Rossouw et al. 1990; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; Shepherd et al. 1995; Lewis et al. 1998; Downs et al. 1998; The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease Study Group 1998; Schwartz et al. 2001; Heart Protection Study Collaborative Group 2002; Serruys et al. 2002; Shepherd et al. 2002; Holdaas et al. 2003; Sever 2003; Colhoun et al. 2004; de Lemos 2004; Grundy et al. 2004; Pedersen et al. 2005; LaRosa et al. 2005; Ray et al. 2005; Amarenco et al. 2006). Estos consistentes hallazgos son la principal base de las guías para el manejo del colesterol.

El panel de autores reconoce que distintas poblaciones pueden diferir entre sí en muchos aspectos importantes. Aunque las recomendaciones fueron elaboradas en la forma más

uniforme posible, fue necesario hacer ciertos ajustes para algunos países o poblaciones específicos.

Otras organizaciones también han elaborado sus propias guías de tratamiento para las dislipidemias. El Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre de los EE. UU. (*National Heart Lung and Blood Institute*) patrocinó un programa nacional de educación sobre el colesterol (NCEP, *National Cholesterol Education Program*). El resultado principal de estos han sido los informes del panel sobre el tratamiento de adultos (ATP, *Adult Treatment Panel*), el último de los cuales es el ATP III (Expert Panel 2001, NCEP 2002). La elaboración del informe ATP IV ha sido suspendida. La Asociación Estadounidense del Corazón (AHA, *American Heart Association*) y la Fundación del Colegio de Cardiología de los EE. UU. (*American College of Cardiology Foundation*) también elaboran sus propias guías; de éstas, las más recientes son las de prevención secundaria (Smith et al. 2011). La Sociedad Europea de Cardiología (ESC, *European Society of Cardiology*) y la Sociedad Europea de Ateroesclerosis (EAS, *European Atherosclerosis Society*) publican guías conjuntas para el tratamiento de las dislipidemias (Catapano 2011). Organismos similares de otros países también han desarrollado sus propias guías para el manejo de los niveles de lípidos y la reducción del riesgo cardiovascular. Todas estas guías se encuentran en el sitio web de la IAS (www.athero.org), proporcionando una gran cantidad de información para las personas interesadas.

Prevención primaria

Introducción

La prevención primaria apunta a prevenir la aparición de nuevos casos de enfermedades cardiovasculares de origen ateroesclerótico (ECVOA), entre ellas las cardiopatías coronarias (CC), accidente cerebrovascular, y otros tipos de aterosclerosis vascular. Las ECVOA son la principal causa de muerte en el mundo (Bonow et al. 2002); es más, la morbimortalidad debido a estas enfermedades aumenta con la urbanización e industrialización de los países (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011). Dado que su prevalencia aumenta también con la edad, el descenso del número de muertes prematuras causadas por infecciones y desnutrición incrementa la prevalencia de las ECVOA en etapas más avanzadas de la vida. Para reducir la carga de ECVOA en el mundo, se debe reducir el número de casos nuevos.

Patogenia de la ateroesclerosis: El desarrollo de ateroesclerosis y, por consiguiente, de ECVOA, parece requerir del aumento del nivel de LDL (NCEP 2002; De Backer et al. 2003; Genest et al. 2003). Las LDL representan más del 75% de las lipoproteínas aterogénicas. El porcentaje restante corresponde al colesterol remanente en lipoproteínas ricas en triglicéridos, el que juega un importante rol cuando el nivel de triglicéridos es elevado. Cuando las LDL penetran la pared arterial, favorecen y dan inicio al desarrollo de ateroesclerosis; de hecho, los niveles elevados de LDL por sí solos puede causar ECVOA. La hipercolesterolemia hereditaria es un buen ejemplo del papel de las LDL (Brown and Goldstein 1976). Quienes padecen hipercolesterolemia hereditaria suelen desarrollar ateroesclerosis prematura y ECVOA clínicas aun cuando no presenten ningún otro factor de riesgo (Goldstein et al. 2001). Esto no ocurre con ningún otro factor de riesgo. En poblaciones con niveles bajos de LDL, la presencia de otros factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, niveles bajos de HDL o diabetes no provoca ECVOA prematuras (Grundy et al. 1990). Estos factores parecen acelerar la aterogenia cuando el nivel de LDL es suficientemente elevado para inducir el desarrollo de ateroesclerosis. Debido a esto, la prevención de las ECVOA debe enfocarse en primera instancia en reducir el nivel de LDL y mantenerlo bajo durante toda la vida. Las LDL promueven el desarrollo de ateroesclerosis de diversas maneras. Después de penetrar la pared arterial, las LDL quedan «atrapadas» y sufren diversas modificaciones, lo que permite su captación por los macrófagos (Tabas et al. 2007). Los macrófagos cargados de lípidos se denominan células espumosas, y la acumulación de estas células en una región determinada conduce a la formación de estrías grasas. Estas últimas activan la proliferación celular del músculo liso, dando lugar a la formación de una capa fibrosa (Wang et al. 2012). La infiltración continua de LDL forma áreas ricas en lípidos en la superficie de las placas fibrosas, las que tienden a romper la superficie de la placa (ruptura de la placa) (Falk et al 2013) Cuando esto ocurre, los contenidos de la placa se liberan y provocan una trombosis. La ruptura de placas y las trombosis en arterias coronarias causan síndromes coronarios agudos (SCA), mientras que la ruptura de placas en la arteria carótida provoca accidentes cerebrovasculares. Todo esto sucede en pacientes con hipercolesterolemia hereditaria, y demuestra cómo los niveles elevados de LDL por sí solos pueden causar ECVOA.

Las LDL son las principales lipoproteínas que transportan el colesterol en circulación; por lo tanto, son las que han concentrado la mayor atención en el campo de la ateroesclerosis. Sin embargo, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) también contienen colesterol y son potencialmente aterogénicas (Chung et al. 1994; Rapp et al. 1994; Havel 2000; Veniant et al. 2000; Twickler et al. 2005; Varbo et al. 2013). El componente aterogénico de las VLDL es su colesterol y no sus triglicéridos. Por lo tanto, su forma más aterogénica son las VLDL parcialmente degradadas, denominadas remanentes, dado que éstas son particularmente ricas en colesterol. Las cualidades aterogénicas de estas lipoproteínas revisten mayor importancia en personas que padecen de hipertrigliceridemia (Jeppesen et al. 1998).

Los factores de riesgo para ECVOA aceleran el proceso descrito. Los *factores de riesgo mayores* son tabaquismo, hipertensión, nivel bajo de C-HDL, y diabetes (NCEP 2002). Estos influyen en una o más etapas de la aterogenia, ya sea para fomentar la formación de placas o causar su ruptura. Los *factores de riesgo emergentes* son aquellos relacionados con la ateroesclerosis o sus complicaciones, aunque el mecanismo por el cual causarían una ECVOA aún no han sido completamente establecidos. Estos factores incluyen condiciones proinflamatorias y protrombóticas, y algunos tipos de dislipidemia. Los *factores de riesgo subyacentes* son las dietas aterogénicas, obesidad, sedentatismo y predisposición genética. Todos estos conducen al desarrollo de los factores de riesgo mayores y los emergentes. La *edad avanzada* suele incluirse como uno de los factores de riesgo mayores, pero la edad en sí misma no provoca ateroesclerosis. Dado que el desarrollo de ateroesclerosis avanza a lo largo de la vida, la edad de una persona suele reflejar su carga ateroesclerótica. Sin embargo, la magnitud de esta carga a una determinada edad varía considerablemente de una persona a otra. Por lo tanto, la edad es un indicador de riesgo poco preciso en las personas.

La prevención primaria tiene por objeto reducir el nivel de colesterol y, al mismo tiempo, disminuir la intensidad de los factores de riesgo que aceleran la condición; es decir, los factores de riesgo mayores y emergentes. El abordaje de la prevención en salud pública consiste en enfocarse a identificar y dar tratamiento a quienes presentan factores de riesgo, especialmente tabaquismo e hipertensión. La prevención primaria fomenta la modificación del estilo de vida para prevenir el desarrollo de factores que aceleran las ECVOA, como también de niveles elevados de C-LDL (Lloyd-Jones et al. 2010). Al identificarse cualquiera de los factores de riesgo mayores, estos también se convierten en objetivos terapéuticos para la intervención clínica.

Clases de lipoproteínas: Las tres grandes clases de lipoproteínas son las LDL, VLDL, y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las VLDL, sintetizadas en el hígado, transportan triglicéridos y colesterol. Un nivel elevado de VLDL implica que también hay hipertrigliceridemia. En clínica, las LDL se identifican como el colesterol-LDL (C-LDL), el que se calcula del siguiente modo: $L = C – H – kT$, donde L es el colesterol LDL, C es el colesterol total, H es el colesterol HDL, T son los triglicéridos, y k es 0,20 si las cantidades se miden en mg/dl y 0,45 si se miden en mmol/l (Friedewald et al. 1972). Las LDL son el producto del catabolismo de las VLDL y abandonan la circulación principalmente debido a su captación por los receptores hepáticos de LDL. Otras lipoproteínas ricas en triglicéridos son los quilomicrones, que transportan los triglicéridos derivados de la grasa aportada por la dieta. Aunque los quilomicrones no parecen ser aterogénicos, sus remanentes pueden

serlo. La suma del C-LDL y el C-VLDL se denomina C-no-HDL (y se calcula del siguiente modo: C-no-HDL = C-total menos C-HDL). Diversos estudios muestran que hay una relación más estrecha entre el C-no-HDL y el riesgo de ECVOA, que entre estas enfermedades y el C-LDL (Cui et al. 2001; Farwell et al. 2005; Ridker et al. 2005; Liu et al. 2006; Holme et al. 2008; Robinson et al. 2009). En este documento, el término «*colesterol aterogénico*» puede aplicarse tanto al C-LDL como al C-no-HDL. Hay que tener en cuenta, además, que la cifra de colesterol total (CT) se emplea a menudo en los algoritmos para calcular el riesgo cardiovascular. El CT es menos confiable como objetivo terapéutico, pero puede utilizarse si no se dispone de los valores de colesterol transportado por las distintas lipoproteínas.

Las HDL derivan de productos liberados durante el catabolismo de los triglicéridos y de componentes sintetizados por el hígado y el intestino. Los datos epidemiológicos sugieren que las HDL podrían otorgar protección contra las ECVOA (Gordon DJ et al. 1989; Fruchart et al. 2008; Chapman et al. 2011). Los niveles bajos de C-HDL están ampliamente reconocidos como un predictor importante del riesgo para ECVOA (NCEP 2002; Catapano et al. 2011; Teramoto et al. 2013). Al mismo tiempo, se han propuesto diversos mecanismos por los cuales niveles elevados de C-HDL protegerían de estas enfermedades (Barter 2011). Actualmente se están realizando estudios clínicos para establecer si los fármacos que elevan las HDL podrían reducir el riesgo de ECVOA. Sin embargo, independientemente del resultado, el nivel de HDL es un indicador potente del riesgo y juega un papel clave en la evaluación del riesgo global.

Influencia de los estilos de vida en las lipoproteínas y el riesgo de ECVOA

La prevalencia de las ECVOA difiere considerablemente entre las diferentes regiones del mundo (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, 2011). Aunque estas diferencias podrían deberse, al menos en parte, a factores genéticos o raciales, la mayoría de los investigadores considera que la influencia de los estilos de vida es predominante (Keys 1980; Stamler 1982; Blackburn et al. 1987; Pietinen et al. 1996; Zhou et al. 2003; Knoops et al. 2004; Menotti et al. 2008; Fung et al. 2009). Esta influencia incluye la composición de la dieta, la ingesta calórica total y el peso corporal, los niveles de actividad física, y el tabaquismo (Lloyd-Jones et al. 2010; Mozaffarian et al. 2011). Los tres primeros afectan los niveles de LDL o de otras lipoproteínas. Si las poblaciones de alto riesgo adoptasen hábitos de vida saludables, es altamente probable que la prevalencia de ECVOA se reduciría.

Lípidos de la dieta: Las grasas de la dieta afectan los niveles de lipoproteínas (Baum et al. 2012). Tanto las dietas ricas en ácidos grasos saturados y ácidos grasos *trans* como la ingesta de altos niveles de colesterol elevan los niveles de C-LDL (NCEP 2002). En las poblaciones que consumen dietas ricas en ácidos grasos saturados y colesterol se registran niveles séricos de colesterol de 10 a 25% más altos que en aquéllas dietas con bajo contenido de estos compuestos (Pietinen et al. 2001; Kok y Kromhout 2004). Los ácidos grasos no saturados (monoinsaturados y poliinsaturados) no elevan los niveles de C-LDL y son una alternativa a los ácidos grasos saturados (Mensink et al. 2003). Las dietas ricas en carbohidratos causarán incrementos leves a moderados de los niveles de VLDL, y por lo

general disminuyen los niveles de HDL. Los ácidos grasos insaturados no afectan los niveles de C-LDL. Además, reemplazar los carbohidratos con ácidos grasos monoinsaturados tiene como ventaja que no reduce los niveles de C-HDL (Grundy 1986). Sin embargo, hay escasa evidencia de que tener niveles más elevados de VLDL y más bajos de C-HDL al mantener una dieta rica en carbohidratos sea aterogénico. De hecho, las poblaciones que consumen dietas bajas en grasas y ricas en carbohidratos suelen tener bajas tasas de ECVOA y de cardiopatías coronarias (CC).

Los estudios epidemiológicos indican que los países donde se registra un alto consumo de grasas saturadas y colesterol presentan una mayor prevalencia de CC (Keys et al. 1984; People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group 1992; Kromhout et al. 2000). Por el contrario, cuando la ingesta de grasas saturadas y colesterol es baja, ya sea debido a una dieta baja en grasas o con alto contenido de grasas insaturadas, las tasas de CC son relativamente bajas. En los ECA donde se han evaluado los efectos de las grasas saturadas e insaturadas en la incidencia de CC, quienes mantuvieron una dieta rica en grasas insaturadas presentaron menos eventos de CC (Dayton et al. 1969; Miettinen et al. 1972; Gordon 1995).

Alimentos cardiosaludables y pautas dietéticas: Se ha determinado que otros componentes de la dieta también influyen en el riesgo de ECVOA, o en la protección contra estas enfermedades. Algunos de éstos son las frutas y verduras, pescados, ácidos grasos n-3, nueces, semillas, el consumo moderado de alcohol, bajo consumo de sodio y mayor consumo de potasio (Jenkins et al. 2000; Kris-Etherton et al. 2008; Banel and Hu 2009; Fraser 2009; Sabaté et al. 2010; Sofi et al. 2010; Mozaffarian et al. 2011; van den Brandt 2011). Específicamente, los datos disponibles indican que aumentar el consumo de algunos alimentos naturales, tales como nueces y maní, legumbres, granos integrales ricos en fibra soluble como avena y cebada, y productos derivados del cacao, como el chocolate, pueden por sí mismos reducir los niveles de colesterol independientemente de la dieta de base (Ros and Hu 2013). Los efectos hipocolesterolemiantes de las semillas pueden deberse, al menos en parte, a su contenido de fibra, pues se ha demostrado que ingerir grandes cantidades de fibra soluble disminuye los niveles de colesterol (Jenkins et al. 1993; Brown et al. 1999). Otra categoría de productos vegetales hipocolesterolemiantes son los esteroles/estanoles de las plantas (Grundy et al. 1969; Miettinen et al. 1995; Gylling y Miettinen 1999; Blair et al. 2000; Katan et al. 2003). El consumo de 2 g diarios de estos productos reduce los niveles séricos de C-LDL en aproximadamente 10%.

Con excepción de los ácidos grasos n-3, ninguno de estos factores ha sido sometido a ECA rigurosos. En el estudio de prevención primaria y secundaria JELIS, conducido en pacientes con hipercolesterolemia, el ácido eicosapentaenoico (AEP) redujo el riesgo de eventos coronarios mayores al combinarlo con una estatina (Yokoyama et al. 2007). Recientemente, un importante ECA, evaluó los efectos de una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra virgen o una combinación de frutos secos —y, por lo tanto, con un alto contenido de grasas insaturadas— sobre el riesgo de CC (Estruch et al. 2013). Los resultados evidenciaron que esta dieta protege contra las ECVOA (Estruch et al. 2013).

Obesidad: El exceso de grasa corporal tiene efectos negativos en todas las lipoproteínas. En algunas personas, la obesidad eleva los niveles de C-LDL, pero lo más habitual es que

incremente las VLDL y disminuya el C-HDL (Wolf and Grundy 1983). Durante los períodos en los que se está bajando de peso, el nivel de C-HDL puede descender, pero normalmente regresa al nivel basal o aumenta por sobre éste en el largo plazo si el peso bajo se mantiene. Además de modificar sus hábitos nutricionales y aumentar su actividad física para mejorar los niveles sanguíneos de lípidos, los pacientes con sobrepeso/obesidad que presentan dislipidemias pueden, de manera simultánea, bajar tales niveles recurriendo a tratamientos farmacológicos para controlar el peso y perder grasa, o a cirugía bariátrica (Bays et al. 2013). Los estudios epidemiológicos muestran que la obesidad constituye un riesgo subyacente para ECVOA (Hubert et al. 1983; Park and Kim 2012). Este riesgo está mediado más que nada por los factores de riesgo mayores, pero es posible que también por los factores de riesgo emergentes.

Poca actividad física: Los estudios epidemiológicos muestran que la poca actividad física está asociada a un mayor riesgo de ECVOA (Thompson et al. 2003). Realizar actividad física en forma regular ayuda a prevenir la obesidad, y además tiene un efecto favorable sobre los niveles de lipoproteínas (Bays et al. 2013). El ejercicio intenso por sí solo parece disminuir los triglicéridos y elevar el C-HDL (Vanhees et al. 2012). Además de sus efectos sobre los niveles de lípidos, la actividad física puede prevenir las ECVOA por diversos mecanismos (Physical Activity Guidelines Advisory Committee 2009; Li y Siegrist 2012).

Síndrome metabólico: Los factores de riesgo inducidos por la obesidad y poca actividad física pueden acumularse y generar un factor de riesgo multiplicativo para ECVOA y diabetes, denominado «síndrome metabólico». Este cuadro engloba dislipidemia aterogénica (nivel de triglicéridos elevado y de C-HDL bajo), hipertensión arterial, hiperglicemia, estado protrombótico y proinflamatorio. El síndrome metabólico afecta a entre 20% y 30% de la población adulta en muchos países, prevalencia que puede ser incluso mayor en algunas poblaciones (Grundy 2008). Recientemente se publicó una guía de consenso para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico (Alberti et al. 2009). Los criterios se exponen en la Tabla 1.

La Tabla 2 detalla los límites específicos de circunferencia de cintura para el diagnóstico de obesidad abdominal recomendados por algunos países. Básicamente, el síndrome metabólico duplica el riesgo de ECVOA (Gami et al. 2007; Mottillo et al. 2010). Todos los factores de riesgo asociados a este síndrome pueden mejorar al intervenir y modificar el estilo de vida, condición de alta relevancia para la práctica clínica (Orchard et al. 2005; Goldberg et al. 2012).

Tabaquismo: Otro frecuente hábito de vida es el consumo de tabaco, en especial fumar cigarrillos. Ésta es una causa importante de ECVOA en todo el mundo; por lo tanto, es necesario establecer prioridad a la prevención o la suspensión del tabaquismo como intervención en el estilo de vida (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011).

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico	
Medición	**Límites categóricos**
Circunferencia de la cintura elevada*	Definiciones específicas por población y país
Triglicéridos elevados (la farmacoterapia para niveles altos de triglicéridos es un indicador alternativo†)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Nivel reducido de C-HDL (la farmacoterapia para niveles bajos de C-HDL es un indicador alternativo†)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en hombres < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres
Hipertensión arterial (la farmacoterapia antihipertensiva en pacientes con antecedentes de hipertensión es un indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mmHg
Glucemia en ayunas elevada‡ (la farmacoterapia hipoglicemiante es un indicador alternativo)	≥ 100 mg/dl

C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad
*Hasta disponer de más datos, se sugiere utilizar los puntos de corte propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, *International Diabetes Federation*) para individuos no europeos y los de la IDF o la Asociación Estadounidense del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre de los EE. UU. (AHA/NHLBI) para los de origen europeo.
†Los fármacos más utilizados para la hipertrigliceridemia y niveles bajos de C-HDL son los fibratos y el ácido nicotínico. Puede inferirse que un paciente tratado con uno de estos fármacos es portador de hipertrigliceridemia y C-HDL bajo. El consumo de altas dosis de ácidos grasos n-3 hace sospechar hipertrigliceridemia.
‡La mayoría de los diabéticos tipo 2 presentará síndrome metabólico según estos criterios.

Tabla 2: Valores límite de circunferencia de la cintura recomendados por diferentes entidades para diagnosticar obesidad abdominal			
		Cintura recomendada	
Población	Entidad (referencia)	Hombres	Mujeres
Caucasoides	IDF (Alberti et al. 2005)	≥ 94	≥ 80
Caucásicos	OMS (Organización Mundial de la Salud 2000)	≥ 94 cm (riesgo aumentado)	≥ 80 cm (riesgo aumentado)
		≥ 102 cm (riesgo aun mayor)	≥ 88 cm (riesgo aun mayor)

Estados Unidos	AHA/NHLBI (ATP III*) (NCEP 2002)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canadá	Health Canada (Health Canada 2003; Khan et al. 2006)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europeos	Asoc. cardiovasculares europeas (Graham et al. 2007)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asiáticos (incluidos japoneses)	IDF (Alberti et al. 2005)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Asiáticos	OMS (Hara et al. 2006)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses	Sociedad Japonesa de la Obesidad (Oka et al. 2008)	≥ 85 cm	≥ 90 cm
China	Grupo de trabajo colaborativo (*Cooperative Task Force*, Zhou 2002)	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Medioriental, mediterráneo	IDF (Alberti et al. 2005)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Africano subsahariano	IDF (Alberti et al. 2005)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Centro y sudamericanos	IDF (Alberti et al. 2005)	≥ 90 cm	≥ 80 cm

*Las guías recientes de la AHA/NHLBI para el síndrome metabólico señalan que la circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥80 en mujeres incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes, e identifica estos valores como puntos de corte opcionales para personas o poblaciones que presentan resistencia a la insulina (Grundy et al. 2005; NIH 1998; WHO 2000; Meath Canada 2003; Khan et al. 2006; Graham et al. 2007; Hara et al. 2006; Oka et al. 2008; Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan; Japan Society for the Study of Obesity 2002; Zhou et al. 2002; Alberti et al. 2005).

Fármacos hipolipemiantes y riesgo de ECVOA

Las *estatinas* son potentes fármacos hipolipemiantes. Bloquean la síntesis de colesterol en el hígado y aumentan el número de receptores de LDL, que eliminan estas lipoproteínas de la circulación. Las estatinas también reducen el nivel de VLDL, las otras lipoproteínas aterogénicas. Estos fármacos reducen el nivel de C-LDL en 25 a 55%. Una gran cantidad de información obtenida en distintos ECA demuestra que las estatinas disminuyen el riesgo de ECVOA tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (Grundy et al. 2004; Cholesterol Treatment Trialists' [CITT] Collaboration et al. 2010, 2012). En ECA de 5 años de duración, disminuyeron el riesgo de ECVOA en 25 a 45%, y se estima que el tratamiento a largo plazo lo reduciría aun más (Law et al. 2003). Las estatinas son el tratamiento farmacológico de primera línea tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.

Además, se ha demostrado que estos fármacos son seguros para la mayoría de los pacientes (Pasternak et al. 2002; McKenney et al. 2006; LaRosa et al. 2013). No causan hepatopatías, cataratas, ni accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. En raros casos, los pacientes experimentan daño muscular que se caracteriza por elevaciones considerables de la creatina fosfo-kinasa, rabdomiólisis, hemoglobinuria e insuficiencia renal aguda. Es más probable que esto ocurra en personas con patologías médicas complejas y/o que se encuentran polimedicados. Algunos fármacos que predisponen a estos efectos adversos son ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos y algunos antimicóticos. La asociación de una estatina con gemfibrozilo, presenta una mayor probabilidad de inducir miopatías en comparación a otros fibratos.

El efecto secundario más frecuente de las estatinas son las mialgias. Hasta un 10% de los pacientes que estan en tratamiento con estatinas refieren presentar dolores musculares, debilidad muscular y otros síntomas (Bruckert et al. 2005; Rosenbaum et al. 2012), debido a lo cual algunas personas no logran o no desean continuar su tratamiento con estos fármacos. El grado en el que las mialgias se deban efectivamente a las estatinas está aún en discusión (Thompson et al. 2003; Parker et al. 2013). Si los pacientes que padecen mialgias están en tratamiento con estatinas, se debe buscar alternativas para reducir sus niveles de LDL al valor adecuado. Algunas opciones son intensificar las terapias dirigidas a modificar el estilo de vida, o recurrir a otros fármacos hipolipemiantes. En algunos pacientes, las estatinas pueden causar un aumento moderado del nivel de transaminasas. Si bien esto no es un signo definitivo de hepatotoxicidad, podría ser necesario chequear la función hepática (Bader 2010). En el último tiempo, el uso de estatinas se ha vinculado a la aparición de diabetes (Sattar et al. 2010; Preiss et al. 2011). El riesgo parece ser pequeño, su relevancia clínica es cuestionable, y el beneficio obtenido al reducirse el riesgo de ECVOA lo compensa absolutamente. La mayoría de los casos de diabetes parecen presentarse en pacientes que ya padecían intolerancia a la glucosa. En ocasiones, algunos pacientes refieren que han presentado alteraciones cognitivas con el uso de estatinas (Wagstaff et al. 2003; Golomb et al. 2008; Rojas-Fernandez et al. 2012). La probabilidad de presentar estos efectos secundarios sugiere que el tratamiento con estatinas requiere considerar sus riesgos y beneficios. Afortunadamente, el riesgo de efectos secundarios graves es bajo, mientras que el beneficio para los pacientes en riesgo de ECVOA puede ser de gran magnitud.
La *ezetimiba* es otro fármaco hipolipemiante, que bloquea la absorción intestinal de colesterol. Esto produce una reducción moderada del nivel de C-LDL (de 15 a 25%) (Bays

et al. 2001). Este fármaco parece seguro, pero su seguridad y eficacia como monoterapia para reducir la incidencia de ECVOA no han sido comparadas con placebo en ningún ECA. En consecuencia, su uso se fundamenta en su capacidad para bajar los niveles de LDL. Se utiliza como hipolipemiante en pacientes con intolerancia a las estatinas, y también en combinación con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia hereditaria. Además, puede administrarse con estatinas para obtener niveles muy bajos de C-LDL en pacientes de muy alto riesgo (Cannon et al. 2008). Recientemente, se demostró que la combinación de ezetimiba y simvastatina disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con nefropatía crónica (Baigent et al. 2011).

Los *fibratos* son, principalmente, reductores de los niveles de triglicéridos, lo cual también reduce los niveles de C-VLDL. La experiencia clínica respalda su utilidad en el tratamiento de hipertrigliceridemia grave para prevenir el desarrollo de pancreatitis aguda. También han sido probados en muchos ECA de prevención de cardiopatías coronarias (CC). Un metaanálisis de estos estudios muestra una reducción de aproximadamente 10% en la morbilidad asociada a estas enfermedades (Jun. et al. 2010); sin embargo, la mortalidad total no se redujo. En otro metaanálisis de pacientes con hipertrigliceridemia se observó una reducción de aproximadamente 25% del riesgo de CC (Lee et al. 2011). Sumado a lo anterior, los ECA han mostrado que la monoterapia hipolipemiante con fibratos, específicamente el gemfibrozilo, disminuye el nivel de riesgo (Frick et al. 1987; Rubins et al. 1999). Por lo tanto, estos fármacos son una alternativa para quienes no toleran las estatinas. Administrar una combinación de una estatina + un fibrato es atractivo en el caso de hiperlipidemias mixtas, debido a que tiene un efecto favorable sobre el patrón de las lipoproteínas; sin embargo, no se ha comprobado mediante ECA que agregar un fibrato a una estatina mejore la reducción del riesgo. Es necesario realizar estudios clínicos específicamente dirigidos a demostrar la eficacia del tratamiento combinado con fibratos en pacientes con hiperlipidemias mixtas.

El *ácido nicotínico* reduce los triglicéridos de manera efectiva, incrementa moderadamente los niveles de C-HDL, y reduce moderadamente los niveles de C-LDL. En un estudio de prevención secundaria, este fármaco redujo los eventos de CC y la mortalidad total (Canner et al. 1986, 2005). Sumado a esto, los estudios de imagenes muestran que la combinación de ácido nicotínico con una estatina reduce la ateroesclerosis subclínica (Brown et al. 2001; Taylor et al. 2005). Sin embargo, en dos ECA secundarios de gran envergadura el agregar ácido nicotínico al tratamiento con estatinas en dosis máxima no incrementó la reducción de la incidencia de eventos de ECVOA (AIM-High investigators 2011, HPS II THRIVE 2013). Es conocido que el ácido nicotínico tiene varios efectos secundarios. Entre ellos, cabe destacar que en el estudio HPS II THRIVE la combinación de este fármaco y simvastatina se acompañó de un mayor riesgo de miopatías en la población china (HPS2-THRIVE 2013). Por otra parte, en el caso de pacientes con intolerancia a las estatinas, la combinación de ácido nicotínico + ezetimiba puede reducir los niveles de C-LDL de manera efectiva (Jelesoff et al. 2006), lo que representa una alternativa al tratamiento con estatinas, pero con una reducción del riesgo no comprobada.

Colesterol-LDL y colesterol no-HDL como principales objetivos terapéuticos

Antecedentes: La mayoría de las guías para el manejo de las dislipidemias reconocen las LDL como las principales lipoproteínas aterogénicas y, en consecuencia, identifican al C-LDL como principal objetivo terapéutico (NCEP 2002; Catapano et al. 2011). Sumado a esto, fuertes evidencias indican que las VLDL son tan aterogénicas como las LDL (NCEP 2002; Varbo et al. 2013). En consecuencia, podría afirmarse que combinar las LDL con las VLDL convierte al C-no-HDL en un mejor blanco terapéutico en pacientes dislipidémicos. Dado que la apolipoproteína B (apo B) es la apolipoproteína más abundante en las LDL y las VLDL, algunos investigadores proponen usar la apo B total como alternativa al C-no-HDL (Barter et al. 2006). Los estudios citados por estos investigadores sugieren que la apo B total (o el número de partículas de la lipoproteína) tiene una mayor correlación con el riesgo de ECVOA que el nivel de C-LDL (Lamarche et al. 1996; Moss et al. 1999; Walldius et al. 2001; Blake et al. 2002; Rosenson et al. 2002; Talmud et al. 2002; Corseti et al. 2004; Jiang et al. 2004; Shai et al. 2004; St-Pierre et al. 2005), y otros informes sugieren que la apo B tiene una mejor correlación con el riesgo de padecer estas enfermedades que el C-no-HDL (Sniderman et al. 2010, 2011, 2012). Por lo tanto, algunos especialistas sostienen que la apo B total es el objetivo más indicado para las terapias hipolipemiantes. Otros informes sugieren que el C-no-HDL iguala o supera la potencia predictiva de la apo B (Ridker et al. 2005; Boekholdt et al. 2012; Robinson et al. 2012). Por lo tanto, aunque la apo B total fuese un mejor predictor que el C-no-HDL, la diferencia sería discreta. Sumado a esto, un reciente análisis de estudios con estatinas, demostró que los niveles de C-no-HDL bajo tratamiento, están asociados de manera más consistente al riesgo de eventos de ECVOA en el futuro, en comparación a los niveles de apo B o C-LDL (Boekholdt et al. 2012). En el mismo análisis, la protección que otorgan las estatinas contra la formación de ateroesclerosis se explicó mayoritariamente por el C-no-HDL, y no por la apo B o el C-LDL (Boekholdt et al. 2012). Estos hallazgos favorecen el uso del C-no-HDL por sobre el C-LDL como blanco terapéutico. Otras razones para otorgar una mayor relevancia al C-no-HDL son su menor costo en comparación a medir los niveles de apo B, y además esta medición no requiere de ayuno, a diferencia de la medición de C-LDL.

Con respecto al C-HDL, los estudios epidemiológicos muestran que sus niveles tienen una asociación inversa al riesgo de ECVOA (Gordon et al. 1989). Estos estudios sugieren que el HDL podría tener un efecto protector. Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el riesgo de ECVOA está modulado por los niveles de C-HDL incluso cuando el tratamiento con estatinas ha reducido los niveles de C-LDL a menos de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) (Barter et al. 2007). Sin embargo, no hay pruebas de que aumentar los niveles de C-HDL reduzca el riesgo de ECVOA; por lo tanto, las actuales guías de tratamiento no sitúan la concentración de C-HDL como objetivo farmacoterapéutico primario. A pesar de eso, sí apoyan intensificar las intervenciones dirigidas a modificar el estilo de vida, con el fin de elevar las concentraciones de C-HDL.

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: Debido a motivos históricos y conceptuales, la mayoría de los autores señaló al C-LDL como objetivo principal de la intervención clínica para reducir el riesgo de ECVOA. El C-no-HDL (que engloba todas las lipoproteínas aterogénicas) fue considerado un objetivo igualmente importante en pacientes con o sin hipertrigliceridemia. De hecho, muchos miembros del grupo sostuvieron que se debería reemplazar el C-LDL por el C-no-HDL como principal objetivo terapéutico. Otros consideraron que la apo B es atractiva como alternativa al C-no-HDL; sin embargo,

reconocieron que medir los niveles de apo B supone un costo mayor. La mayoría estimó que la superioridad de la apo B sobre el C-no-HDL no es suficiente para justificar su medición rutinaria para la evaluación del riesgo o como objetivo terapéutico (Ramjee et al. 2011). Aun queda por definir cuál sería el nivel óptimo de apo B para la prevención primaria. Un estudio señala que en pacientes de alto riesgo que no reciben tratamiento, un nivel de apo B < 90 mg/dl es aproximadamente equivalente a un nivel de C-LDL < 100 mg/dl y a un nivel de C-no-HDL < 130 mg/dl. Sin embargo, durante el tratamiento con estatinas es necesario bajar el nivel de C-no-HDL a < 100 mg/dl o reducir el de C-LDL a < 70 mg/dl para poder mantener un nivel objetivo de apo B < 90 mg/dl de manera constante (Ballantyne et al. 2008). El ultimo problema de utilizar la apo B en el manejo clínico de rutina es la falta de estandarización (Grundy et al. 2011). Dado que la apo B se mide con un inmunoensayo, las técnicas de medición son inconsistentes. Por último, el grupo de autores sostuvo que un bajo nivel de C-HDL es un factor de riesgo mayor y recomendó su inclusión dentro de las evaluaciones del riesgo global. Además, se lo consideró un objetivo terapéutico razonable de las intervenciones dirigidas a cambiar el estilo de vida, pero no de la farmacoterapia.

Recomendación: Dado que las LDL son las lipoproteínas más aterogénicas, se acepta el C-LDL como objetivo principal de las terapias hipolipemiantes. No obstante, usar el C-no-HDL es una alternativa y tiene importantes ventajas. Entre ellas, se destaca su inclusión de remanentes de VLDL ricos en colesterol aterogénico, y el que su medición no requiera de ayuno. Por lo tanto, en este documento el término «*colesterol aterogénico*» puede aplicarse tanto al C-LDL como al C-no-HDL. Creemos que, en el futuro, las guías reemplazarán el C-LDL con el C-no-HDL como principal blanco terapéutico. La apo B total es un objetivo opcional, pero no se recomienda como objetivo terapéutico principal, dado que sus problemas de costo, falta de estandarización y falta de consenso con respecto a su uso no lo permiten. Un bajo nivel de C-HDL también es un objetivo terapéutico, pero principalmente a través de intervenciones dirigidas a modificar el estilo de vida. Dado que el C-HDL está relacionado de manera inversa e independiente al riesgo de ECVOA, es de utilidad como componente de la evaluación del riesgo global.

Otras mediciones de lípidos en prevención primaria

Antecedentes: Otras mediciones de lípidos actúan como predictores de ECVOA, o son potenciales objetivos terapéuticos. Algunas de ellas son los triglicéridos, las subfracciones de lipoproteínas, la relación colesterol total/C-HDL, la relación triglicéridos/C-HDL, la lipoproteína (a) (Lp[a]), y la fosfolipasa A(2) asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2). La hipertrigliceridemia es un predictor de riesgo positivo para ECVOA (Austin 1991; Assmann et al. 1996; Jeppesen et al. 1998; Iso et al. 2001); sin embargo, salvo en casos de hipertrigliceridemia grave, no es un objetivo terapéutico directo. Esta condición está asociada a niveles elevados de C-no-HDL y, para efectos de la predicción del riesgo, se engloba en estos últimos. Las partículas pequeñas y densas de LDL probablemente pueden predecir el riesgo de ECVOA (Austin et al. 1988; Gardner et al. 1996; St-Pierre et al. 2001; Blake et al. 2002; Kuller et al. 2002; Rosenson et al. 2002). Aunque no puede negarse que son predictores positivos, las partículas pequeñas de LDL a menudo aumentan al existir mayores niveles de C-no-HDL; por lo tanto, el tratamiento efectivo de este último probablemente es suficiente. La relación colesterol total/C-HDL ya había sido propuesta

como predictor para cardiopatías coronarias (CC) por investigadores del estudio Framingham (Castelli et al. 1992). La relación apo B/apo A1 también ha demostrado ser un predictor sólido para CC (Yusuf et al. 2004; O'Donnell et al. 2010). Tanto el colesterol total como el C-HDL forman parte de la evaluación del riesgo global de Framingham; por lo tanto, la capacidad predictiva de la relación no aporta nada nuevo a la evaluación del riesgo. Hasta ahora la calificación del riesgo de Framingham no ha incorporado las apolipoproteínas ni sus relaciones. Si bien se ha demostrado que la relación triglicéridos/C-HDL se correlaciona con la resistencia a la insulina y el riesgo de ECVOA (McLaughlin et al. 2003; Bhalodkar et al. 2006; Bittner et al. 2009; Hadaegh et al. 2009; Gasevic et al. 2012; Kang et al. 2012), su mayor utilidad radica en su inclusión dentro del síndrome metabólico. El nivel elevado de Lp(a) se asocia de manera importante a un mayor riesgo de ECVOA; por lo tanto, la Lp(a) podría ser de cierta utilidad para evaluar el riesgo (Nordestgaard et al. 2010). Sin embargo, a excepción de un modesto efecto del ácido nicotínico, en la actualidad no se dispone de fármacos que reduzcan sus niveles de manera efectiva. La Lp-PLA2 es una enzima proinflamatoria que se expresa en las placas ateroescleróticas. Un metaanálisis colaborativo de 32 estudios prospectivos mostró que esta enzima tiene una correlación positiva con el riesgo de ECVOA (Lp-PLA2 et al. 2010). Sin embargo, en la actualidad su uso como predictor de estas enfermedades no ha sido establecido,

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: El grupo reconoció que hay muchos otros factores de riesgo lipídicos con capacidad predictiva para ECVOA. Sin embargo, hasta ahora estos factores no han sido incorporados a las herramientas estándar de evaluación del riesgo, como la calificación del riesgo de Framingham. Por lo tanto, su utilidad es limitada o incierta. Además, su medición aumenta el costo de las evaluaciones rutinarias del riesgo. En consecuencia, no pueden recomendarse para este tipo de análisis. En algunos casos y por indicación de especialistas en lípidos, algunos de estos exámenes pueden proporcionar información útil. Por ejemplo, los autores reconocieron que la Sociedad Europea de Ateroesclerosis (EAS, *European Atherosclerosis Society*) recomienda hacer evaluaciones para detectar niveles elevados de Lp(a) en quienes tienen riesgo moderado-alto o alto de ECVOA, y que en algunos pacientes, se puede recurrir al tratamiento con ácido nicotínico.

Recomendaciones: Medir los niveles de triglicéridos en ayuno es útil para calcular los niveles de C-LDL, y la presencia de hipertrigliceridemia respalda el uso del C-no-HDL como objetivo terapéutico. Determinar el nivel de lipoproteínas pequeñas y densas también es una opción, pero el C-no-HDL engloba gran parte de su utilidad predictiva o terapéutica. La relación colesterol total/C-HDL no aporta nada nuevo a la evaluación del riesgo global, dado que ya forma parte de este último. De manera similar, la relación triglicéridos/C-HDL forma parte del síndrome metabólico. Un nivel elevado de Lp(a) aumenta el riesgo en pacientes que ya tienen múltiples factores de riesgo; por lo tanto, su presencia sugiere la necesidad de controlarlos con un tratamiento más intenso, especialmente el colesterol aterogénico. Un nivel elevado de Lp-PLA2 parece ser un predictor para ECVOA, pero en la actualidad su medición no está disponible en todo el mundo.

Factores de riesgo emergentes no lipídicos

Antecedentes: Existen una serie de factores de riesgo denominados «emergentes» para ECVOA (Ridker 2007; Casas et al. 2008; Catapano et al. 2011; Davidson et al. 2011). Algunos de ellos son la proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno, insulina plasmática, Lp-PLA2, homocisteína, y microalbuminuria. De éstos, la PCR es lo que ha recibido más atención, dado que su capacidad predictiva es indudable. Algunos investigadores sostienen que un nivel elevado de PCR sugiere la necesidad de tratar con estatinas a una persona con un riesgo limítrofe (Wilson et al. 2008). El algoritmo de riesgo de Reynolds (http://www.reynoldsriskscore.org/) utiliza la PCR junto con otros factores de riesgo para calcular el riesgo absoluto (Cook et al. 2012). Otros investigadores plantean que la utilidad de los factores de riesgo emergentes para la evaluación del riesgo global es escasa (Emerging Risk Factors Collaboration 2012). Argumentan que, aun cuando la predicción de riesgo con la PCR (u otros biomarcadores de riesgo) sea positiva, el número de personas que se beneficiarían con su medición es demasiado pequeño y no justifica la inversión necesaria para convertirlas en exámenes de rutina (Emerging Risk Factors Collaboration 2012).

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: De todos los factores de riesgo no lipídicos, se decidió que sólo la PCR amerita ser incluida en los algoritmos de evaluación del riesgo. No hubo consenso respecto de su valor, pero se reconoció que un nivel elevado de PCR está asociado a un mayor riesgo de ECVOA. Medir la PCR es una alternativa en pacientes de riesgo moderado, como guía para el tratamiento de reducción del riesgo. En caso de medirse el nivel de PCR, se recomienda utilizar la calificación del riesgo de Reynolds.

Recomendaciones: La medición de la PCR es una alternativa en pacientes con un riesgo de por vida moderado. Si se utiliza este indicador, la herramienta de evaluación del riesgo más aceptable es la calificación del riesgo de Reynolds.

Identificación de personas con riesgo de ECVOA

Evaluación del riesgo a corto plazo con los factores de riesgo mayores: La mayoría de las guías ajustan la intensidad del tratamiento hipolipemiante (y los objetivos de C-LDL) según el riesgo absoluto a corto plazo, determinado por los factores de riesgo mayores y la edad. Para efectos de prevención primaria, se definen varias categorías de riesgo. La mayoría de los algoritmos calculan el riesgo a 10 años para CC o ECVOA. En los EE. UU., la incidencia de ECVOA es aproximadamente un tercio mayor que la de CC (2012 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book) (http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm). Aunque las categorías de riesgo varían un poco entre las diferentes guías, el riesgo a 10 años suele dividirse en tres categorías: alto, intermedio, y bajo. Las guías de la ATP III definieron *riesgo alto* como un riesgo a 10 años para CC > 20%, *riesgo intermedio* de 5 a 20%, y *riesgo bajo* < 5%. El riesgo intermedio fue subdividido en *riesgo moderado-alto* (10 a 20 %) y *riesgo moderado* (2 o más factores de riesgo o ~ 5 a 9%). La EAS/ESC (Catapano et al. 2011) clasifica el riesgo de acuerdo al riesgo a 10 años para enfermedad cardiovascular fatal: *muy alto* (> 10%), *alto* (5 a 10%), *moderado* (intermedio) (≥ 1% y < 5%), y *bajo* (< 1%). La clasificación de riesgo alto de la EAS/ESC corresponde aproximadamente a un riesgo a 10 años para eventos de ECVOA de 15 a 30%. La *Fifth Joint Task Force* de la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica propone una evaluación

del riesgo similar (Perk et al. 2012). Guías canadienses recientes definieron las categorías de riesgo en función del riesgo a 10 años para CC: alto, ≥ 20%; intermedio, de 10 a 19%; y bajo, < 10%. Las guías de Brasil utilizaron la misma clasificación, y otros países proponen categorías similares, pero no idénticas. Las guías de Australia plantearon las siguientes categorías de riesgo para CC: alto, > 15%/5 años (>~ 30%/10 años); moderado, 10 a 15%/5 años (~ 20 a 30%/10 años); y bajo, < 10%/5 años (<~ 20%/10 años). Las guías japonesas definieron tres categorías de riesgo a 10 años para muerte debido a CC: alto, > 2,0%; moderado, 0,5 a < 2,0%; y bajo, < 0,5%.
Las guías de la ATP han utilizado el algoritmo de riesgo de Framingham para clasificar el riesgo de CC «duras» (infarto de miocardio y muerte debido a enfermedad coronaria) (NCEP 2002). En la ilustración 1 se muestra la prevalencia de tres categorías de riesgo a 10 años para CC (>20%; 10-19%; y <10%) por edad en los EE. UU.

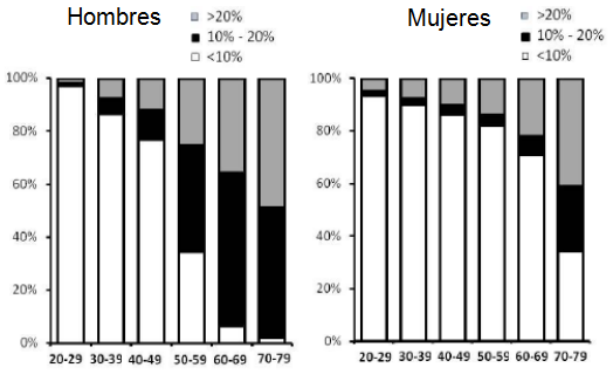


Ilustración 1: Riesgo a 10 años para CC por década de edad, basado en los datos del estudio NHANESIII. Los niveles de riesgo son: alto (> 20%), intermedio (10-20%), y bajo (< 10%). (Modificación de Ford et al. 2004).

La EAS/ESC emplea un algoritmo denominado SCORE para determinar el riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) fatal. En Europa también se utiliza el algoritmo de riesgo PROCAM (Assmann et al. 2007). Este último es parecido al algoritmo de Framingham, pero está ajustado para la población europea (http://www.chd-taskforce.de). Se ha cuestionado si la calificación de Framingham y SCORE sobreestiman el riesgo para CC (Ramsay et al. 2011). Dado que las tasas de CC ha descendido en las poblaciones de mayor riesgo, se trata de una inquietud razonable. Los datos disponibles indican que la calificación de Framingham sobreestima el riesgo en mucho países (ver más abajo).

Evaluación del riesgo con factores de riesgo mayores + emergentes: Como se ha señalado, se han estudiado una serie de factores de riesgo emergentes lipídicos y no lipídicos. Es sorprendente que pocos estudios intentaron incorporarlos a la evaluación del riesgo global (que incluye los factores de riesgo mayores). El síndrome metabólico es una excepción, ya que incluye tanto factores de riesgo mayores como emergentes. En las poblaciones estadounidenses, los pacientes con síndrome metabólico parecen tener un riesgo moderado-alto de padecer CC (Lorenzo et al. 2007). De hecho, se observa que las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico tienen un riesgo mayor al indicado por la calificación de Framingham (Pelletier P et al. 2009). Varios autores han destacado que es necesario incorporar el síndrome metabólico a la evaluación del riesgo global (Patt et al. 2003; Correll et al. 2006; Jaumdally et al. 2006; Arsenault et al. 2009). Los investigadores del estudio Framingham, además, han informado que el avance a un nivel de riesgo más elevado es mayor en quienes tienen síndrome metabólico en comparación a los que no lo padecen (Franco et al. 2009). Por lo tanto, la presencia de síndrome metabólico podría implicar un mayor riesgo de por vida para una determinada calificación del riesgo de

Framingham a 10 años. Es decir, es poco convincente que la calificación del riesgo de Framingham englobe totalmente el riesgo asociado al síndrome metabólico. Además, es probable que el síndrome metabólico sea un mejor predictor de diabetes tipo 2 que la calificación del riesgo de Framingham (Wannamethee 2008; Wannamethee et al. 2005), herramienta que no considera el nivel de triglicéridos.

PROCAM, otra forma de evaluación de riesgo, sí incluye el nivel de triglicéridos en la evaluación del riesgo global (http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html) (Assmann et al. 2002). Los investigadores de PROCAM han informado que la calificación de Framingham sin ajustar sobreestima el riesgo en poblaciones europeas (Hense HW et al. 2003). Al parecer existe una cierta discrepancia entre las poblaciones de algunos países europeos y las de los Estados Unidos.

Las partículas pequeñas de LDL están asociadas al riesgo de ECVOA (Gardner et al. 1996; Austin et al. 1988; Arai et al. 2013), relación que ha sido examinada por los investigadores de Framingham en su población (Kathiresan et al. 2006) quienes encontraron que los pacientes con síndrome metabólico tienen un mayor número de partículas de LDL pequeñas, y que el número de partículas aumenta al existir un mayor número de componentes de este síndrome, principalmente las alteraciones de triglicéridos y C-HDL. Si bien el nivel elevado de partículas de LDL pequeñas identificaba con una alta sensibilidad al síndrome metabólico, no se asoció a una mayor tasa de eventos de ECV en quienes presentaban este síndrome. Los investigadores no intentaron integrar el número de partículas de LDL a la calificación del riesgo de Framingham.

Por último, ha habido gran interés en integrar el nivel de PCR a la evaluación del riesgo de Framingham. Una sugerencia ha sido utilizarla para decidir si indicar o no fármacos hipocolesterolemiantes al registrarse una calificación del riesgo de Framingham determinada. Los investigadores de Framingham consideran que este enfoque es promisorio (Wilson et al. 2008); sin embargo, la inclusión de los valores de PCR en los análisis multivariados para crear una herramienta de evaluación del riesgo que incorpore esta medición podría ser más promisorio aún. La calificación del riesgo de Reynolds es el mejor ejemplo de este enfoque (Cook et al. 2012), (http://www.reynoldsriskscore.org/).

En resumen, combinar los factores de riesgo emergentes con los factores de riesgo mayores en el cálculo del riesgo es una medida que tiene futuro. Sin embargo, hasta ahora no hay consenso sobre la mejor manera de unir estos dos tipos de factores de riesgo. En consecuencia, mientras no haya consenso, es preferible usar algoritmos que incorporan solamente los factores de riesgo mayores. Eso no resta mérito a la utilidad del síndrome metabólico como predictor a largo plazo para ECVOA y diabetes tipo 2. La calificación del riesgo de Reynolds es una opción para quienes deseen incluir el valor de PCR en la evaluación del riesgo.

Evaluación del riesgo con exámenes de imagen de placas de ateroma: Un enfoque promisorio para mejorar la evaluación del riesgo es recurrir a pruebas de imagen de placas de ateroma. La medición del calcio en arterias coronarias (CAC) es la más utilizada (Groenlandia et al. 2007). Hay una correlación estrecha entre la presencia de CAC y la carga de placas en las arterias coronarias (Rumberger et al. 1994, 1995; Budoff et al. 1996;

Guerci et al. 1997; Schmermund et al. 1998). Otro método es la ecografía carotídea, pero tiene menor capacidad predictiva para eventos de CC que la CAC (O'Leary et al. 1999; Folsom et al. 2008; Nambi et al. 2010). Sin embargo, las imágenes obtenidas por ecografía carotídea u otras técnicas pueden servir para identificar a personas con alto riesgo de accidente cerebrovascular (Wardlaw et al. 2009; U-King-Im et al. 2009). Estos métodos pueden ser una guía útil para la prevención de accidentes cerebrovasculares. Casi no hay duda de que la CAC mejora la capacidad predictiva al combinarla con la calificación del riesgo de Framingham (Grundy 1999; Greenland et al. 2004; Sung et al. 2008; Elias-Smale et al. 2010; Okwuosa et al. 2011; Tota-Maharaj et al. 2012; Yeboah et al. 2013Youssef et al. 2013).

Según un informe reciente de un comité de expertos, la medición de CAC puede utilizarse como adyuvante a la calificación por factores de riesgo en pacientes de riesgo intermedio (moderado a moderado-alto) (Greenland et al. 2007). En estos pacientes, la medición de CAC podría servir como guía para definir la intensidad de la terapia con estatinas. Sin embargo, la prueba de CAC no está ampliamente disponible, es relativamente costosa, y la mayoría de los médicos no comprende bien su uso correcto para la evaluación del riesgo. Por lo tanto, no se ha convertido en parte de la evaluación rutinaria del riesgo.

Evaluación del riesgo a largo plazo: Evaluar el riesgo a 10 años como único indicador de riesgo presenta ciertas dificultades, dado que la prevención primaria tiene por objeto reducir el riesgo de por vida y no solamente a 10 años. Los cálculos del riesgo a 10 años, lógicamente, subestiman el riesgo de por vida, salvo en la población anciana. A raíz de esto, ha surgido un interés creciente en calcular el *riesgo de por vida* (Lloyd-Jones et al. 2004; Pencina et al. 2007, 2009; Hippisley-Cox et al. 2010 Berry et al. 2012), encabezado por Donald Lloyd-Jones (Lloyd-Jones et al. 1999,2003, 2004, 2006, 2007; Marma 2010, Allen et al. 2012; Berry et al. 2012; Wilkins et al. 2012; Karmali y Lloyd-Jones 2013). Un informe original de Lloyd-Jones et al. (2006) se basó en los datos del estudio Framingham. Los factores de riesgo incluyeron el colesterol total, la presión arterial sistólica, el tabaquismo, y la diabetes. Se identificaron cuatro niveles de riesgo según el nivel de colesterol y la presión arterial. El tabaquismo y la diabetes fueron denominados factores mayores de riesgo. Los eventos de ECVOA se definieron como la presentación de infarto de miocardio, insuficiencia coronaria, muerte debido a cardiopatías coronarias, angina de pecho, accidente cerebrovascular aterotrombótico, claudicación intermitente, u otras muertes de origen cardiovascular.

A partir de ahora, esta herramienta de evaluación del riesgo se denominará *algoritmo de Lloyd-Jones/Framingham* (Tabla 3).

Tabla 3: Algoritmo de riesgo de Lloyd-Jones/Framingham			
Factor de riesgo	**Menor***	**Moderado***	**Mayor**
Colesterol (mg/dl)	180-199	200-239	≥ 240
Presión arterial sistólica (mmHg)	120-139	140-159	≥ 160
Tabaquismo	0	0	+++
Diabetes	0	0	+++

* El término «menor» se refiere al concepto *no deseado* y «moderado» se refiere al concepto *elevado*, utilizados por Lloyd-Jones et al. (2006).

La Tabla 4 expone una estimación de la morbilidad total por ECV de los 50 a los 80 años de edad, basándose en los cuatro factores de riesgo definidos en el estudio del corazón de Framingham (Lloyd-Jones et al. 2006).

Tabla 4: Riesgo de morbilidad por ECV a la edad de 80 años		
Factor de riesgo	**Hombres**	**Mujeres**
Ninguno	5%	8%
≥ 1 menor	25%	10%
≥ 1 moderado	38%	22%
1 mayor	45%	25%
≥2 mayores	60%	45%

Una potencial desventaja de este algoritmo es que se basa en el riesgo calculado a partir de los 50 años de edad. Sin embargo, es razonable suponer que los factores de riesgo de una persona (además de su edad) se mantendrán constantes entre la mediana y la tercera edad. Por lo tanto, basar el cálculo del riesgo a largo plazo considerando los 50 años de edad como inicio debiera proporcionar una estimación bastante certera del riesgo absoluto a largo plazo.

En una publicación más reciente de la iniciativa *Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project* (Berry et al. 2012), se estimó la mortalidad por ECV a partir de los 55 y hasta los

80 años de edad, basándose en los mismos cuatro factores de riesgo especificados en el algoritmo de riesgo de Lloyd-Jones/Framingham.

En otro predictor del riesgo a largo plazo del estudio de Framingham, los investigadores (Pencina et al. 2009) relacionaron el número de factores de riesgo mayores con el riesgo de morbimortalidad debido a ECV a 10 y 30 años en hombres y mujeres de 45 años de edad. Este algoritmo es similar al desarrollado por Lloyd-Jones et al. (2006).

Otro predictor de riesgo para calcular el riesgo de por vida de ECVOA es el modelo QRISK (Hippisley-Cox et al. 2008; Hippisley-Cox et al. 2010; Collins y Altman 2012). Este modelo fue creado a partir de un estudio prospectivo de cohortes que incorporó datos obtenidos de 563 consultorios de medicina general en el Reino Unido entre 1994 y 2010. El estudio incluyó una muestra de 2.343.759 sujetos para la derivación, y de 1.267.159 para la validación. Las mediciones incluyeron tabaquismo, etnia, presión arterial sistólica, relación colesterol total/C-HDL, índice de masa corporal (IMC), y antecedentes de CC en parientes de primer grado menores de 60 años. Se definió ECV como cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, e isquemia transitoria. La calculadora del riesgo de por vida QRISK2 está disponible en www.qrisk.org/lifetime/. La ventaja de esta calculadora es que diferencia por grupo étnico o por lo menos, por grupo étnico representado en el Reino Unido.

Calibración de la evaluación del riesgo: Los factores de riesgo afectan el riesgo total de manera diferente a distintas poblaciones. Esto se debe a las diferencias en el riesgo poblacional basal, que puede definirse como el riesgo inherente de una población determinada más allá de los factores de riesgo tradicionales. El riesgo poblacional basal probablemente depende de varios factores. En un esfuerzo por ajustar la calificación del riesgo según las diferentes poblaciones, los investigadores del estudio de Framingham y otros investigadores han intentado recalibrar la calificación de Framingham para distintas poblaciones (Laurier et al. 1994; Liao et al. 1999; Menotti et al. 2000; D'Agostino et al. 2001; Thomsen et al. 2001; Diverse Population Collaborative Group 2002; Brindle et al. 2003; Empana et al. 2003; Hense et al. 2003; Marrugat et al. 2003; Liu et al. 2004; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration et al. 2007; Eichler et al. 2007; Chow et al. 2009; Marques-Vidal et al. 2009; Rodondi et al. 2012). La tabla 5 proporciona los coeficientes de recalibración obtenidos a partir de los datos disponibles. En Estados Unidos, D'Agostino et al. (2001) determinaron que la calificación de Framingham entregaba una predicción similar para el riesgo de CC en blancos y negros. Sin embargo, el algoritmo sobreestimó el riesgo en japoneses-americanos. Asimismo, diversos estudios mostraron que esta herramienta sobreestimó el riesgo en varios países europeos y China. La herramienta estimó correctamente el riesgo en poblaciones de la India rural, pero lo subestimó en los de zonas urbanas. También predijo correctamente el riesgo en otras poblaciones asiáticas, predominantemente coreanos (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration et al. 2007). Al compararla con la calificación QRISK, la fórmula de Framingham suele sobreestimar el riesgo (Hippisley-Cox et al. 2008; Collins and Altman 2012). Estas observaciones destacan la importancia de recalibrar la calificación de Framingham para decidir quién es un buen candidato para farmacoterapia hipocolesterolemiante. Al utilizar uno de los algoritmos de evaluación del riesgo a largo plazo basado en las calificaciones del riesgo de Framingham,

se puede aproximar el riesgo absoluto multiplicando el riesgo estimado por el coeficiente de recalibración (Tabla 5).

Las poblaciones de algunos países (p. ej., Italia, China y Japón) parecen tener un riesgo basal inusualmente bajo (Menotti et al. 1993; Campbell et al. 1998; Yokokawa et al. 2011). Esto podría deberse, al menos en parte, a que en toda su vida presentan niveles relativamente bajos de C-LDL, pero probablemente existan otros factores escasamente definidos que expliquen el bajo riesgo de esta población. En los países asiáticos, la hipertensión parece ser el factor de riesgo dominante, y la incidencia de accidentes cerebrovasculares es comparable a la de CC (Singh et al. 2000). Sin embargo, todos los factores mayores de riesgo contribuyen a aumentar el riesgo y ameritan un manejo clínico proporcional a su gravedad.

Tabla 5: Coeficientes de recalibración para cardiopatías coronarias del estudio del corazón de Framingham				
Referencia	**Cohorte**	**Hombres**	**Mujeres**	**Combinados**
Eichler et al. (2007)	Italia			0,37
	Escocia			0,91
	Alemania			0,43
	Francia			0,41
	Reino Unido			0,76
	Irlanda			0,76
	Australia			0,90
	Nueva Zelanda			1,15
Murrugat et al. (2003)	Noreste de España			0,37
Marques-Vidal et al. (2009) (2009)	Suiza	0,48	0,44	
Brindle et al. (2003)	Gran Bretaña	0,57		
Chow et al. (2009)	India rural	1,0	0,8	
	India urbana	1,81	1,54	
Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2007)	«Asiáticos» (gran cantidad de coreanos)	1,02	0,96	
Liu et al. (2004)	China	0,36		
D'Agostino et al. (2001)	Japoamericanos	0,50		
	Indígenas de EE. UU.	0,80	0,70	

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: En lo que respecta a la prevención primaria, el grupo de autores, en general favoreció el cambio hacia una predicción del riesgo de por vida (a largo plazo) para la intervención clínica sobre los niveles de C-LDL (y las lipoproteínas aterogénicas). Se pueden utilizar a lo menos cuatro algoritmos: dos de Framingham, el de la iniciativa *Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project*, y el QRISK. La posibilidad del cálculo de QRISK "*on line*" y su especificidad étnica lo hace una atractiva alternativa. El comité identificó las siguientes categorías de riesgo para ECVOA hasta la edad de 80 años. Los resultados evaluados son aquellos definidos por el estudio Framingham (infarto de miocardio, insuficiencia coronaria, muerte debido a cardiopatías coronarias, angina de pecho, accidente cerebrovascular aterotrombótico, claudicación intermitente, u otras muertes de origen cardiovascular). La utilización del QRISK podría

sub-predecir estos *"outcomes"* dado que este algoritmo incluye menos criterios de valoración que el de Framingham.

Los autores destacaron que, si las proyecciones del riesgo absoluto no están ajustadas a las distintas poblaciones, los cálculos del riesgo absoluto pueden ser cuestionadas. Los estudios de Framingham realizados en diferentes poblaciones muestran claramente que el impacto relativo de los factores de riesgo en el riesgo absoluto es altamente consistente. Dado que la evaluación del riesgo empleada en Europa está basada en la mortalidad por ECV, los resultados obtenidos por Berry et al. (2012) podrían emplearse para fijar la siguiente clasificación del riesgo de mortalidad por ECV a largo plazo: riesgo bajo (< 10%), riesgo moderado (10 a 15%), riesgo moderado-alto > 15 a 29%, y riesgo alto (≥ 30%). Sin embargo, el grupo de autores de la IAS prefiere utilizar el total de datos sobre ECV del estudio Framingham para calcular el riesgo a largo plazo (Lloyd-Jones et al. 2006). Siempre se debe prestar atención al manejo de los factores de riesgo en sí mismos, ya que éstos empeoran el riesgo de ECVOA. Esto es especialmente cierto para los factores de riesgo presentes en adultos jóvenes, ya que los algoritmos estándar de riesgo subestiman el impacto a largo plazo de los factores mayores de riesgo en esta población. De hecho, todos los factores de riesgo que aceleran la ateroesclerosis —ya sea tabaquismo, hipertensión, o diabetes—ameritan intervención clínica, sin importar la edad del sujeto. Esto aplica también a los niveles elevados de C-LDL. Una vez que se inicie la intervención, el riesgo global se modificará; por lo tanto, los cálculos del riesgo global no son constantes. Por ejemplo, el tratamiento de cualquier factor de riesgo ocasionará una mejoría de este, lo que podría convertir a una persona a una categoría de riesgo más baja. Se tiende a encasillar a las personas basándose en una única evaluación del riesgo. El hecho de que la categoría de riesgo pueda variar de acuerdo a los cambios en los factores de riesgo, refleja las debilidades de la evaluación del riesgo global para definir la condición de riesgo real de una persona. Una ventaja del algoritmo QRISK es que permite ajustar el riesgo absoluto basándose en los cambios de un factor de riesgo determinado.

Recomendación: Para efectos de prevención primaria, el riesgo de ECVOA a la edad de 80 años puede estratificarse en alto (≥ 45%), moderado-alto (30 a 44%), moderado (15 a 29%), y bajo (< 15%) (Tabla 6).

Tabla 6: Riesgo a largo plazo para ECVOA a la edad de 80 años (a partir de los 50 años)	
Categoría de riesgo a largo plazo	**Riesgo absoluto para ECVOA**
Bajo	< 15%
Moderado	15-30%
Moderado-alto	30-44%
Alto	≥ 45%

Se dispone de cuatro herramientas de evaluación del riesgo (ver más arriba). Tres de ellas calculan el riesgo a largo plazo para morbilidad por ECV (Lloyd-Jones et al. 2006; Pencina et al. 2009; QRISK) y la otra calcula el riesgo de mortalidad por ECV (Berry et al. 2012). La ventaja del QRISK es que diferencia por grupo étnico (por lo menos para el Reino Unido), y podría ser confiable para la totalidad de Europa Occidental. El cálculo del riesgo a largo plazo con Framingham permite recalibrar el riesgo para muchos países. Por lo tanto, para estimar el riesgo absoluto de ECVOA a la edad de 80 años en distintas poblaciones del mundo, la IAS recomienda utilizar el algoritmo de Lloyd-Jones/Framingham (Lloyd-Jones et al. 2006). En este caso, el riesgo calculado deberá recalibrarse con los coeficientes fijados al comparar las cifras nacionales con las estimaciones de Framingham. Si no se dispone de valores para la recalibración, tal vez sea más prudente enfocar el tratamiento en los factores de riesgo individuales.

Valores óptimos de C-LDL (o C-no-HDL) en prevención primaria

Antecedentes: ¿Qué constituye un valor óptimo de C-LDL (o C-no-HDL) para prevenir de por vida las ECVOA? Dado que los ECA de hipocolesterolemiantes no han sido diseñados específicamente para evaluar la eficacia en distintos valores objetivo de C-LDL (o C-no-HDL), algunos investigadores consideran que no es posible determinar cuáles son los valores óptimos de C-LDL para prevenir de por vida las ECVOA. Por lo tanto, hay quienes proponen eliminar los objetivos de C-LDL de las recomendaciones terapéuticas (Hayward et al. 2010). Se pueden usar muchos datos para obtener rangos óptimos de colesterol. Estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones muestran que el riesgo de CC desciende progresivamente hasta llegar a un nivel de aproximadamente 150 mg/dl (3,9 mmol/l) de colesterol (Stamler et al. 1986; Law et al. 1994) (Ilustración 2). En la población general, un colesterol total de 150 mg/dl corresponde a un C-LDL de aproximadamente 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (o C-no-HDL de 130 mg/dl (3,4 mmol/l) (NCEP 2002).

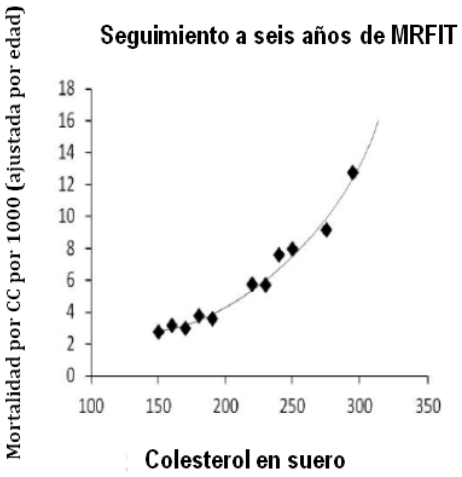


Ilustración 2: Mortalidad por ECV en el estudio MRFIT después de 6 años de seguimiento. La ilustración muestra la relación curvilínea entre los niveles de colesterol en suero y la mortalidad por CC (de Stamler et al. 1986).

Además, estudios genéticos muestran que algunas mutaciones que causan niveles de por vida de C-LDL de aproximadamente 100 mg/dl (2,6 mmol/l) se asocian a tasas muy bajas de CC (Cohen et al. 2006; Kathiresan 2008; Ference et al. 2012) (Figua 3). En tercer lugar, se ha demostrado en estudios clínicos que disminuir los niveles de C-LDL cercanos o bajo 100 mg/dl (2,6 mmol/l) en el transcurso de 5 años reduce considerablemente los eventos de ECVOA en prevención primaria (Figura 4). Basándose en estas pruebas, el ATP III (Expert Panel 2001) definió un nivel de C-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) como óptimo, y el de 100 a 129 mg/dl como cercano a óptimo.

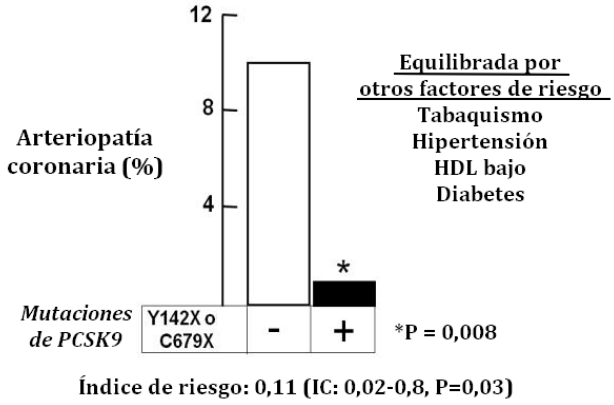
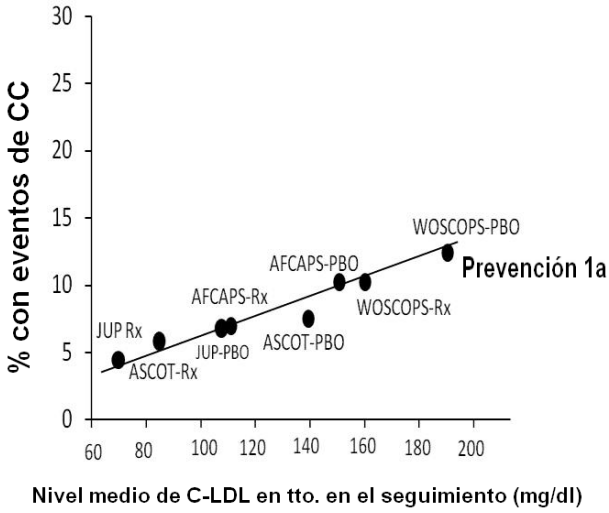


Ilustración 3: Beneficio de por vida de niveles bajos de LDL en pacientes con y sin mutaciones en el PCSK9. Aquellos con mutaciones (+) registraron bajos niveles de LDL (< 100 mg/dl), y quienes no las tenian (-) presentaron niveles más elevados (138 mg/dl). Sin considerar las mutaciones, los otros factores de riesgo de los pacientes —tabaquismo, hipertensión, HDL bajo y diabetes— fueron similares. Aquellos con mutaciones prácticamente no desarrollaron CC, mientras que aquellos sin mutación presentaron la prevalencia esperada de estas enfermedades (modificado de Cohen et al. 2006).

Ilustración 4: Relación entre los niveles de C-LDL y la prevalencia de CC en estudios clínicos aleatorios. Se muestran los resultados obtenidos con placebo (PBO) versus bajo tratamiento (Rx) en los



estudios WOSCOPS, AFCAPS-TexCAPS, ASCOT y JUPITER. Aunque el descenso del C-LDL a cerca de 70 mg/dl parece reducir aun más el riesgo, comparado con un nivel de 100 mg/dl, el beneficio absoluto es leve (información resumida de los principales estudios de prevención primaria).

La mayoría de los datos sobre niveles óptimos de C-LDL proviene de poblaciones de mayor riesgo. Algunas poblaciones de menor riesgo podrían tolerar niveles más elevados de C-LDL sin grandes problemas. En el estudio de los siete países (*Seven Countries Study*), por ejemplo, el riesgo basal varió considerablemente entre un país y otro. Las tasas de CC fueron mucho más elevadas en EE. UU. y el norte de Europa en comparación a Japón y el sur de Europa (Menotti et al. 1993). Las menores tasas de CC en estas últimas regiones fueron tal vez debidas, al menos en parte, a la menor presencia de factores de riesgo para ECVOA o, en el caso de Japón, a factores raciales y ambientales. Independientemente de la causa, las poblaciones de bajo riesgo podrían ser capaces de mantener el nivel de C-LDL cercano al óptimo sugerido por la ATP III (100-129 mg/dl; 2,6-3,4 mmol/l) sin que las tasas de ECVOA se incrementen (Teramoto et al. 2013).

Más allá del concepto de valor óptimo de C-LDL, los comités responsables de distintas guías han fijado objetivos de C-LDL según la categoría de riesgo. Para efectos de prevención primaria, el ATP III (NCEP 2002) fijó un objetivo de C-LDL en tratamiento de < 160 mg/dl (4,1 mmol/l) para personas de riesgo bajo; de < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) para sujetos de riesgo moderado o moderado-alto; y de < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) para pacientes de alto riesgo. Para los japoneses, cuyo riesgo poblacional es menor, las guías nacionales establecieron tres objetivos de C-LDL según la categoría de riesgo: < 160 mg/dl (riesgo bajo), < 140 mg/dl (riesgo moderado a moderado-alto), y < 120 mg/dl (riesgo alto) (Teramoto et al. 2013). En el año 2004, un subgrupo del ATP III (Grundy et al. 2004) modificó el objetivo de C-LDL para sujetos de riesgo moderado-alto, a < 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Las guías de la EAS/ESC (Catapano et al. 2011) recomiendan que el objetivo de C-LDL sea < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) para sujetos de riesgo alto y < 115 mg/dl (3,0 mmol/l) para sujetos de riesgo moderado (intermedio). Recientemente, guías canadienses recomendaron un objetivo de C-LDL de < 80 mg/dl (2,0 mmol/l) para pacientes de riesgo moderado-alto o alto (Anderson et al. 2013); sin embargo, estas guías tienden considerablemente a favorecer la farmacoterapia y no discuten los beneficios relativos de fijar distintos niveles objetivo de C-LDL para la prevención primaria.

Es importante establecer la distinción entre niveles óptimos y objetivos terapéuticos. Para efectos de prevención primaria, lo primero se refiere a niveles que minimizan el riesgo de ECVOA de por vida, y lo segundo se refiere a concentraciones que aportan una reducción aceptable del riesgo en cualquier nivel de riesgo. El concepto de niveles óptimos hace hincapié en estrategias para mantener concentraciones bajas de colesterol durante toda la vida. Los objetivos terapéuticos están dirigidos a las personas que ya se ubican en un nivel de riesgo definido. Los datos epidemiológicos y genéticos disponibles apoyan una concentración < 100 mg/dl como nivel óptimo de C-LDL. Los datos obtenidos en ECA respaldan este valor, aunque los estudios no fueron diseñados para probar y fijar objetivos terapéuticos específicos. Las guías nacionales de distintos países han fijado diversos objetivos de C-LDL para la prevención primaria en personas con diferentes niveles de

riesgo. Para las personas de alto riesgo —por ejemplo, en prevención secundaria o en prevención primaria de alto riesgo—, es posible que los objetivos terapéuticos sean incluso inferiores a los niveles óptimos para la prevención de por vida (Anderson et al. 2013). Por el contrario, es posible que se fijen objetivos menos que óptimos debido al costo de los fármacos, ya que en algunos países no resultaría práctico apuntar a niveles óptimos aunque éstos sean deseables.

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: La mayor parte del grupo de autores de la IAS estuvo a favor de fijar la concentración de < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) de C-LDL (o de C-no-HDL < 130 mg/dl [3,4 mmol/l) como valor óptimo para la prevención primaria. Esto se basó en la información de estudios epidemiológicos y genéticos, a la que se agregaron los datos, aunque escasos, de los ECA. Sin embargo, esto no descarta que sea aceptable lograr niveles de C-LDL cercanos al óptimo en quienes tienen bajo riesgo de por vida, ya sea por la ausencia de otros factores de riesgo o debido a que pertenecen a una población de bajo riesgo. Tampoco descarta la fijación de objetivos de colesterol aun más bajos en pacientes que tienen un riesgo acumulado alto, como hacen algunas guías nacionales (Anderson et al. 2013).

Recomendación: El nivel óptimo de C-LDL para la prevención primaria de por vida es < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (o de C-no-HDL < 130 mg/dl). Alcanzar estos niveles es particularmente deseable en las poblaciones de alto riesgo. Alcanzar niveles de C-LDL cercanos al óptimo (100-129 mg/dl [2,6-3,3 mmol/l]) (o de C-no-HDL < 130-159 mg/dl [3,4-4,1 mmol/l]) puede ser aceptable en poblaciones de bajo riesgo o en sujetos sin otros factores de riesgo. Por diversos motivos, la IAS ha preferido no establecer «objetivos terapéuticos» específicos para las lipoproteínas aterogénicas. En su lugar, identifica los valores óptimos y plantea de manera general que la intensidad del tratamiento hipolipemiante deberá ajustarse dependiendo del riesgo a largo plazo. Dada la gran variedad de circunstancias que influyen en el uso de tratamientos hipolipemiantes, estas guías delegan la decisión sobre la intensidad del tratamiento al juicio del médico clínico y a las recomendaciones nacionales.

Terapia con estatinas versus tratamientos para lograr los objetivos de C-LDL

Antecedentes: Algunos grupos están en desacuerdo con el uso de objetivos de C-LDL, debido a que los niveles especificados no contarían con el respaldo de datos de estudios clínicos aleatorizados (ECA) (Hayward et al. 2012). Ellos sostienen que los objetivos de C-LDL debieran ser eliminados, y que las decisiones referentes al uso de fármacos hipocolesterolemiantes debieran basarse únicamente en el riesgo estimado.

Los ECA de fármacos diferentes de las estatinas se consideran insuficientes para constituir la base de las recomendaciones (Ledford 2013).

Otra perspectiva plantea lo siguiente: La introducción de las estatinas ha ocasionado una «crisis» en las estrategias preventivas. En la actualidad, las estatinas son económicas y, en su mayoría, seguras. ¿No sería mejor ignorar los factores relacionados con el estilo de vida, y en su lugar administrar estatinas a casi toda la población (Wald and Law 2003)? Esta idea se conoce como el enfoque de la «polipildora», ya que involucra fármacos que reducen

tanto los niveles de LDL como la presión arterial (Lonn et al. 2010; Elley et al. 2012; Wald et al. 2012). El uso de polipildoras como medida de salud pública sigue siendo una posibilidad para el futuro. Se han iniciado estudios preliminares para evaluar esta estrategia (Indian Polycap Study (TIPS) et al. 2009; PILL Collaborative Group 2011); sin embargo, aún es demasiado pronto para saber si la población y los profesionales médicos aceptarán este modo de tratamiento. Algunos de los problemas pendientes son su costo, los efectos colaterales, y la adherencia a largo plazo. La idea de la polipidora resta importancia a los beneficios de la intervención para modificar el estilo de vida, y muchos investigadores del área de las enfermedades ateroescleróticas no comparten el pesimismo respecto de la eficacia de estas últimas intervenciones.

Una opinión común es que las estatinas reducen el riesgo a través de múltiples mecanismos (acciones pleiotrópicas) (Mihos et al. 2010; Ma and Ma 2011; Porter and Turner 2011; Davignon 2012). Sin embargo, su principal mecanismo de acción es la reducción de las LDL (y las lipoproteínas aterogénicas). ECA conducidos con estatinas muestran que el descenso de las ECVOA es proporcional al descenso del nivel de LDL (Baigent et al. 2005 (Ilustración 5). Las estatinas parecen ser similares a otros fármacos hipolipemiantes, y sólo se diferencian debido a su potencia. Otros fármacos hipocolesterolemiantes y médidas dietéticas reducen el riesgo en magnitudes similares para un grado determinado de disminución del colesterol LDL (Ilustración 6). La estrecha relación existente entre los descensos del nivel de LDL y la disminución del riesgo de ECVOA permite definir niveles óptimos de C-LDL. Asimismo, esta relación justifica el definir la eficacia del tratamiento en términos de los niveles de C-LDL obtenidos.

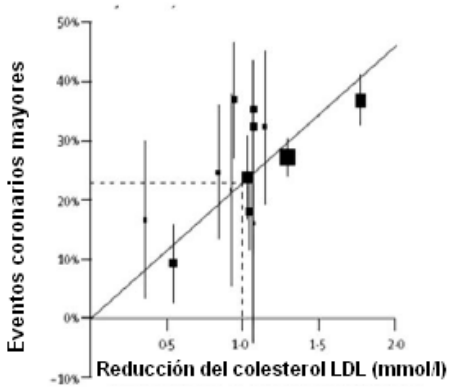


Ilustración 5: Resultados obtenidos por la iniciativa *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*. Los datos muestran que una reducción absoluta del nivel de C-LDL produce una disminución constante del riesgo de eventos coronarios mayores, con todos los niveles absolutos de C-LDL. (de Baigent et al. 2005)

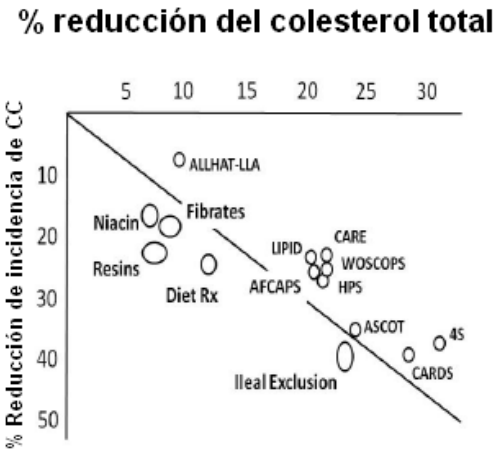


Ilustración 6: Comparación de la reducción porcentual del colesterol total y la reducción porcentual de la incidencia de CC. Los datos fueron resumidos de distintos ECA de estatinas y terapias hipocolesterolemiantes que no usaron estatinas (NCEP 2002; Rossouw et al. 1990; Gordon 1995).

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: La mayoría de los autores de la IAS estuvo a favor de definir la eficacia terapéutica en función de la respuesta de los niveles de lipoproteínas y la comparación con los niveles óptimos de colesterol aterogénico. El grupo concluyó que adoptar el uso de la polipidora como medida de salud pública es aún prematuro.

Recomendaciones: Los niveles de colesterol aterogénico son claves para definir la eficacia de un tratamiento en las guías para el manejo clínico del colesterol. La terapia con estatinas sin duda representa la primera línea de tratamiento cuando el riesgo es lo suficientemente elevado para requerir fármacos hipocolesterolemiantes.

Recomendaciones de las IAS para las modificaciones al estilo de vida

El primer objetivo de la intervención sobre el estilo de vida es disminuir los niveles de colesterol aterogénico. Secundariamente, se busca también reducir otros factores de riesgo. El grupo de autores de la IAS hace las siguientes recomendaciones para intensificar la intervención dirigida a modificar el estilo de vida en la práctica clínica.

Grasas que elevan el C-LDL: Disminuir la ingesta de ácidos grasos saturados a < 7% de las calorías totales o, al menos, a < 10%. Limitar la ingesta de ácidos grasos *trans* a < 1% de las calorías totales (o más) y la del colesterol dietético a < 200 mg/día.

Otros componentes de la dieta: Asegurar una ingesta relativamente alta de frutas, verduras y fibra. Reemplazar el exceso de ácidos grasos saturados con carbohidratos complejos, ricos en fibra (especialmente granos integrales) y ácidos grasos mono y poliinsaturados. Los últimos pueden consumirse en aceites vegetales y nueces. Consumir pescados ricos en ácidos grasos omega-3. Consumir alimentos con bajo contenido de sodio y ricos en potasio. Restringir el consumo de carnes procesadas, bebidas endulzadas con azúcares, dulces, postres de cereales, y alimentos de pastelería. Si se consumen bebidas alcohólicas, se aconseja no exceder 2 vasos/copas al día en el caso de hombres o 1 diaria en el caso de mujeres.

Como suplemento dietético para contribuir al descenso del C-LDL se puede considerar el consumo de 2 g por día de esteroles/estanoles de plantas y de 10 a 25 g por día de fibra soluble o viscosa. Varios países restringen la cantidad de esteroles/estenoles de plantas autorizada como suplemento nutritivo, debido a la incertidumbre sobre sus potenciales beneficios versus posibles efectos secundarios. Sin embargo, si son accesibles, estas sustancias son un complemento útil para disminuir el C-LDL por medio de la alimentación.

Grasa total: La IAS recomienda flexibilidad en la ingesta de grasa total, dependiendo de las preferencias culturales: las alternativas son una ingesta baja (20 a 25% del total de calorías diarias o incluso menor), como es típico en algunas islas del Pacífico, o una ingesta más elevada, del 30 a 35% o incluso más, de las calorías totales, como es típico en los países mediterráneos. Cualquier ingesta de grasa que supere los límites recomendados para grasas saturadas y ácidos grasos *trans* deberá ser en forma de ácidos grasos insaturados. Además, independiente del contenido total de grasa, la dieta deberá cubrir las necesidades de nutrientes y aportar las calorías suficientes para mantener un peso corporal saludable.

Calorías totales: Uno de los objetivos ideales de los cambios a la dieta es lograr y mantener un peso deseable, el que puede determinarse ya sea por el índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de la cintura. La Organización Mundial de la Salud define dos categorías de sobrepeso/obesidad: IMC de 25 a 29,9 kg/m^2 (sobrepeso), y ≥ 30 kg/m^2 (obesidad) (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/). Sin embargo, en algunas poblaciones, como las de Asia del sur, se recomienda utilizar límites de IMC más bajos para el diagnóstico de sobrepeso/obesidad (Misra et al. 2009). Para individuos del sur de Asia, el IMC corporal normal se definió como 18 a 22,9 kg/m^2, sobrepeso como 23 a 24,9 kg/m^2, y obesidad como ≥ 25 kg/m^2. Estos umbrales pueden aplicarse a otras zonas de Asia. Si los sujetos obesos no logran alcanzar un IMC normal, es deseable que pierdan un 10%

de su peso corporal. Se ha demostrado que esto último disminuye el riesgo de diabetes y mejora la condición del síndrome metabólico en pacientes prediabéticos (Eriksson and Lindgarde 1997; Pan et al. 1997; Tuomilehto et al. 2001; Knowler et al. 2002; Orchard et al. 2005; Goldberg et al. 2012).

Un indicador alternativo de obesidad es la circunferencia de la cintura. Como ya se ha indicado, los umbrales de circunferencia de la cintura que definen la obesidad abdominal difieren para distintos países.

De ser posible, contar con la participación de un nutricionista para optimizar la pérdida de peso corporal.

Actividad física: Practicar aproximadamente 30 minutos al día de ejercicio de intensidad moderada. El ejercicio deberá ser aeróbico, a un 40 a 75% de la capacidad aeróbica, 5 a 7 días a la semana durante 30 a 60 minutos al día. Se aconseja a quienes intentan perder peso que aumenten gradualmente la cantidad de ejercicio (por ej. 250 a 300 minutos/semana o > 2000 kcal/semana de ejercicio en momentos de ocio) (American College of Sports Medicine 2013).

Síndrome metabólico: El síndrome metabólico es un factor de riesgo multiplicativo para ECVOA y diabetes tipo 2 (Grundy 2007). Esta condición es cada vez más frecuente a nivel mundial (Grundy 2008) y, en esencia, duplica el riesgo de ECVOA (Gami et al. 2007; Mottillo et al. 2010). La detección de este síndrome debiera formar parte de la práctica clínica habitual (Alberti et al. 2009). El tratamiento de pacientes con síndrome metabólico debe incluir una intervención dirigida a intensificar los cambios de estilo de vida, con hincapié en la pérdida de peso y el aumento del ejercicio.

Consumo de tabaco: El objetivo de la intervención clínica es abandonar por completo el tabaco. Las tasas de abandono están relacionadas con la intensidad del apoyo psicológico. Algunos componentes de la orientación psicológica efectiva para los fumadores son la entrega de herramientas para la resolución de problemas y el apoyo social. Otras prácticas más intensas son las entrevistas motivacionales, la evaluación de la voluntad de cambio, la derivación a clínicas especializadas en la supresión del tabaquismo, las líneas directas de apoyo telefónico, y la farmacoterapia. Muchos países cuentan con guías nacionales detalladas, o bien éstas pueden obtenerse en internet.

Consejos prácticos para un estilo de vida saludable: El Comité de Nutrición de la Asociación Estadounidense del Corazón (2006) ha elaborado una tabla de recomendaciones para un estilo de vida saludable. En la Tabla 7 se resumen estas recomendaciones.

Tabla 7: Consejos prácticos para un estilo de vida saludable

(Comité de Nutrición de la Asociación Estadounidense del Corazón, 2006)

- Limitar la ingesta de grasas saturadas al 7% del total de calorías, de grasas *trans* al 1% de las calorías, y de colesterol a 300 mg al día:
  - eligiendo carnes magras y vegetales como alternativas;
  - seleccionando productos lácteos libres de grasas (descremados), con 1% de grasa, y bajos en grasas; y
  - minimizando la ingesta de grasas parcialmente hidrogenadas.
- Saber cuántas calorías necesita para lograr y mantener un peso saludable.
- Saber cuál es el contenido calórico de los alimentos y bebidas que consume.
- Llevar un registro de su peso, actividad física e ingesta calórica.
- Preparar y comer porciones más pequeñas.
- Llevar un registro del tiempo que pasa frente a una pantalla (p. ej., ver televisión, navegar por internet, jugar en el computador) y, en lo posible, reducirlo.
- Incorporar movimiento físico a las actividades habituales.
- No fumar ni consumir productos de tabaco.
- Si bebe alcohol, hacerlo moderadamente (no más de 1 vaso/copa al día en el caso de mujeres, o 2 en el caso de hombres).
- Elección y preparación de alimentos:
  - Usar la etiqueta de información nutricional y lista de ingredientes para elegir qué alimentos comprar.
  - Comer frutas y verduras frescas, congeladas y enlatadas, sin salsas ricas en calorías ni azúcar o sal adicional.
  - Reemplazar los alimentos ricos en calorías por frutas y verduras.
  - Aumentar la ingesta de fibra, comiendo legumbres, productos de grano integral, frutas y verduras.
  - Usar aceites vegetales líquidos en lugar de grasas sólidas.
  - Limitar el consumo de bebidas y alimentos con alto contenido de azúcar añadida. Algunos tipos comunes de azúcares agregadas son la sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, dextrosa, jarabes de maíz, jugos de frutas concentrados, y miel. Algunos investigadores sostienen que la ingesta de grandes cantidades de fructosa es un factor de riesgo para desarrollar hígado

graso y diabetes tipo 2.

  - Elegir alimentos elaborados con granos integrales. Algunos tipos comunes de granos integrales son trigo integral, avena, centeno, cebada, maíz, palomitas de maíz, arroz integral, arroz silvestre, alforfón (o trigo sarraceno), tritical, bulgor, mijo, quinoa, y sorgo.
  - Reducir el consumo de pasteles y productos de pastelería ricos en calorías (p. ej., panecillos, rosquillas).
  - Elegir leche y productos lácteos libres de grasa o bajos en grasas.
- Reducir la ingesta de sal:
  - comparando el contenido de sodio de productos similares (p. ej., diferentes marcas de salsa de tomates) y eligiendo el que tiene menos sal;
  - eligiendo las versiones bajas en sodio de productos procesados, como cereales y productos de pastelería; y
  - limitando el uso de algunos condimentos (p. ej., salsa de soya, ketchup).
- Usar cortes de carne magros y sacar la piel de las aves antes de comer.
- Consumir pescado, en especial pescado azul (o aceitoso), al menos 2 veces a la semana.
- Limitar el consumo de carnes procesadas ricas en grasas saturadas y sodio.
- Preparar el pescado, la carne y las aves a la parrilla, al horno, o en la parrilla del horno.
- Incorporar sustitutos vegetales de carne a sus recetas favoritas.
- Incentivar el consumo de frutas y verduras enteras en lugar del jugo.

(Comité de Nutrición de la Asociación Estadounidense del Corazón, 2006)

Recomendaciones de fármacos hipocolesterolemiantes de la IAS

Cuando se decide comenzar a indicar fármacos hipolipemiantes, las *estatinas* son la primera línea de tratamiento. La estatina elegida dependerá de la disponibilidad y el costo. Se debe indicar una dosis de estatina que permita obtener niveles óptimos de colesterol aterogénico. Existen varias alternativas para pacientes con intolerancia a las estatinas: cambiar a una estatina diferente, reducir la dosis de estatina, administrarla cada dos días, usar otros medicamentos (ezetimiba, resinas fijadoras de ácidos biliares, ácido nicotínico)

por sí solos o en combinación con otros, e intensificar los cambios de estilo de vida. La politerapia, es decir, la administración de estatina + otro fármaco hipocolesterolemiante (ezetimiba y/o resina fijadora de ácidos biliares), es una alternativa razonable en pacientes con hipercolesterolemia grave.

Formas específicas de dislipidemia en prevención primaria

Los autores de la IAS elaboraron las siguientes recomendaciones consensuadas para casos especiales.

Los *niveles muy altos de C-LDL* constituyen una condición de más alto riesgo y ameritan un tratamiento hipolipemiante más intenso. Cerca de 1 de 500 pacientes tiene hipercolesterolemia de origen monogénico. La mayoría de estos pacientes presenta una mutación en uno de tres genes: receptores de LDL (hipercolesterolemia hereditaria); PCSK-9; o apolipoproteína B. Dado que los pacientes con hipercolesterolemia hereditaria tienen un riesgo alto de por vida, deben recibir tratamiento hipocolesterolemiante efectivo desde temprana edad (National Institute for Health and Clinical Excellence 2008; Daniels et al. 2011; Goldberg et al. 2011; Watts et al. 2011). Los otros casos de hipercolesterolemia grave probablemente tendrán un origen poligénico. En algunos pacientes con hipercolesterolemia grave, la combinación de cambio de estilo de vida y tratamiento con estatinas puede ser insuficiente para obtener concentraciones óptimas de C-LDL. En estos casos, la politerapia farmacológica (p. ej., estatina + ezetimiba y/o resinas fijadoras de ácidos biliares y/o ácido nicotínico) puede ser eficaz. En pacientes con niveles de C-LDL extremadamente altos (p. ej., personas con hipercolesterolemia hereditaria homocigota), puede ser necesario recurrir a aféresis de LDL para retrasar la aterogénesis (Thompson 2010; Stefanutti et al. 2013). Por último, recientemente la FDA aprobó el uso de lomitapida y mipomersen en los EE. UU. como medicamento adyuvante a la dieta y la farmacoterapia convencional en casos de hipercolesterolemia hereditaria grave. Ambos fármacos inhiben la síntesis de lipoproteínas que contienen colesterol aterogénico.

Hipertrigliceridemia: Los datos obtenidos en estudios de observación sugieren fuertemente que la hiperlipidemia mixta (C-LDL elevado + C-VLDL elevado) aumenta el riesgo en mayor magnitud que un nivel elevado de C- LDL por sí solo (Frick et al. 1987; Wiesbauer et al. 2009). El tratamiento de la hiperlipidemia se simplifica al convertir el C-no-HDL en objetivo terapéutico, principalmente cuando el nivel sérico de triglicéridos es < 500 mg/d (5,7 mmol/l). El nivel óptimo C-no-HDL para la prevención primaria será < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Las estatinas reducen el C-no-HDL con la misma efectividad con la que reducen el C-LDL; no obstante, no está claro si la combinación de estatinas con fibratos o ácido nicotínico es eficaz en prevención primaria.

Los pacientes con hipertrigliceridemia grave (TG > 500 mg/dl; 5,7 mmol/l) tienen mayor riesgo de padecer pancreatitis aguda (Murphy et al. 2013), el que aumenta a la par con el nivel de triglicéridos. La experiencia clínica muestra que el uso de fibratos o ácido nicotínico en pacientes con hipertrigliceridemia grave disminuye el riesgo de pancreatitis aguda. Consumir grandes cantidades de ácidos grasos omega-3 es una alternativa a la farmacoterapia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave.

Cómo ajustar la intensidad de la terapia hipocolesterolemiante al riesgo absoluto

Antecedentes: Tal como se ha mencionado, algunos investigadores sostienen que las decisiones sobre el tratamiento hipolipemiante deben basarse únicamente en el cálculo del riesgo para ECVOA; por lo tanto, los niveles de C-LDL no debieran considerarse al inicio ni durante el tratamiento (Hayward et al. 2006; Krumholz and Hayward 2010; Hayward et al. 2011). Con este criterio, es el riesgo el que se convierte en el objetivo terapéutico. Una opinión alternativa es que la causa subyacente de ECVOA es el aumento del colesterol aterogénico. De ser cierto, la intensidad del tratamiento debe tomar en cuenta los niveles de este tipo de colesterol. En consecuencia, idealmente todas las personas que no padecen ECVOA lograrían niveles óptimos de colesterol aterogénico. La mayoría de las personas de poblaciones de alto riesgo tienen niveles de colesterol aterogénico superiores al óptimo; por lo tanto, administrar algún tipo de intervención hipocolesterolemiante beneficiaría a la mayoría de ellas. Diversos factores de costo, beneficio y seguridad influyen en la decisión de bajar o no el colesterol a niveles óptimos. Las opciones terapéuticas son la modificación del estilo de vida y la administración de fármacos hipocolesterolemiantes (estatinas u otros). La mayoría de los investigadores concuerda en que el primer escalón terapéutico es la intervención dirigida a modificar el estilo de vida, necesaria a nivel universal para maximizar la disminución del riesgo; sin embargo, algunas personas también necesitarán farmacoterapia para alcanzar los niveles óptimos de colesterol aterogénico. Cuando ya se ha decidido administrar farmacoterapia, el objetivo debiera ser alcanzar concentraciones óptimas de este tipo de colesterol. A continuación recordamos brevemente las consideraciones para cada categoría de riesgo.

Para efectos prácticos, riesgo alto puede definirse como uno de los siguientes: (a) riesgo de ECVOA ≥ 45% hasta la edad de 80 años, (b) diabetes más otros factores de riesgo (Solano and Goldberg 2006), (c) hipercolesterolemia hereditaria (Civeira 2004), y posiblemente nefropatía crónica (Polonsky and Bakris 2012). Para la prevención primaria, las guías actuales coinciden en que se debe reducir los niveles de colesterol al rango óptimo en las personas de riesgo alto (Grundy et al. 2004; Catapano et al 2011; Anderson et al. 2013). Aunque la farmacoterapia puede ser necesaria para obtener niveles óptimos de colesterol aterogénico, intensificar las intervenciones en el estilo de vida permitirá utilizar dosis más bajas y reducirá el riesgo por mecanismos adicionales a la reducción del colesterol.

El riesgo moderado-alto puede definirse como: (a) riesgo de ECVOA de 30 a 44% hasta los 80 años, (b) diabetes sin otros factores de riesgo (Adler 2008; Wannamethee et al. 2011), (c) nefropatía (Tonelli et al. 2012), y (d) síndrome metabólico en las poblaciones de mayor riesgo (Lorenzo et al. 2007; Hoang et al. 2008). Para las personas de riesgo moderado-alto, varias guías apoyan la disminución del colesterol aterogénico al rango óptimo; es decir, a un valor de C-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (Grundy et al. 2004; Catapano et al. 2011, Anderson et al. 2013). Estas guías permiten el uso de fármacos hipocolesterolemiantes en combinación con terapias que apuntan a modificar el estilo de vida para lograr tal objetivo. A pesar de esto, el uso de fármacos hipocolesterolemiantes en personas de riesgo moderado-alto para obtener un nivel bajo de C-LDL no es un tratamiento aceptado universalmente (Teramoto et al. 2007). En algunos países, el uso de fármacos en esta categoría de riesgo es considerado demasiado costoso para el sistema de atención sanitaria.

Riesgo moderado se define como riesgo de ECVOA de 15 a 29% hasta la edad de 80 años. Por lo general, para esta categoría de riesgo se aconseja intensificar la intervención en el estilo de vida. No hay consenso sobre la recomendación de fármacos hipocolesterolemiantes. Algunos investigadores se oponen al tratamiento con estatinas en sujetos de menor riesgo (Mascitelli and Goldstein2012; Newman et al. 2012). Sin embargo, un metaanálisis reciente de varios ECA sugiere que su uso en personas de riesgo moderado puede reportar beneficios (Cholesterol Treatment Trialists' [CITT] Collaboration et al. 2012), los que podrían incrementarse con el tratamiento a largo plazo (Brown and Goldstein 2006; Steinberg and Grundy 2012). Para resolver esta pregunta de manera satisfactoria, se necesitaría realizar un estudio clínico (Domanski et al. 2011). Un factor a considerar en personas de riesgo moderado es su nivel basal de colesterol aterogénico. Hay consenso casi universal de que los sujetos con concentraciones muy elevadas de C-LDL (> 190 mg/dl) deben recibir farmacoterapia, para reducirlas cuanto sea posible (NCEP 2002; Catapano et al. 2011). Para quienes tienen niveles altos de C-LDL (160-190 mg/dl), la farmacoterapia hipocolesterolemiante es razonable. Sin embargo, aún no hay certeza de que el tratamiento con estatinas en sujetos de riesgo moderado con niveles de C-LDL marginalmente elevados (130 a 159 mg/dl) sea necesario, pues si bien estos fármacos podrían reducir los niveles en cierta medida, la intensificación de los cambios de estilo de vida debiera tener un efecto similar.

Algunos investigadores han cuestionado si las estatinas disminuyen el riesgo en mujeres sin ECVOA, y destacan que no reducen la mortalidad total (Walsh and Pignone 2004; Kendrick 2007; Bukkapatnam 2010). Sin embargo, incluso los informes que señalan que el tratamiento hipolipemiante no reduce la mortalidad por ECVOA, indican que la morbilidad disminuye. Las evidencias de la reducción de la morbilidad por ECVOA con el uso de estatinas se han visto respaldadas por el estudio JUPITER y el subsiguiente metaanálisis de todos los estudios de prevención primaria realizados en mujeres (Ridker et al. 2008; Mora et al. 2010). Basándose en los datos obtenidos en ECA, es razonable indicar el mismo tratamiento a mujeres y hombres, siempre que se encuentren en las mismas categorías de riesgo.

También se debe analizar la indicación de estatinas en personas mayores (> 65 años). Existen pocas herramientas para evaluar el riesgo en esta población. Un enfoque razonable es calcular el riesgo a 10 años con la calificación de Framingham (recalibrada para el país). La calculadora en línea (http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp?usertype=prof) calcula el riesgo para cardiopatías coronarias «duras» (infarto de miocardio y muerte de origen coronario). El resultado puede aumentarse en aproximadamente un tercio para obtener el riesgo de ECVOA. El resultado proporcionará un cálculo aproximado de la categoría del riesgo a largo plazo, y debiera ayudar a tomar una decisión sobre el uso de estatinas. Datos obtenidos en ECA muestran que el tratamiento con estatinas reducirá el riesgo de ECVOA en personas más añosas. (Shepherd et al. 2002).

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: El grupo de autores de la IAS apoya los esfuerzos por obtener niveles óptimos de colesterol aterogénico en prevención primaria. Sin embargo, su intensidad debe tomar en cuenta el riesgo a largo plazo, el costo de la intervención, y la seguridad. Los autores hicieron hincapié en que todas las personas de riesgo deberían recibir intervención para intensificar el cambio de estilo de vida. En

general, el uso de estatinas debiera reservarse para personas de riesgo alto o moderado-alto. No obstante, la aplicación criteriosa de intervenciones para modificar el estilo de vida, sumada a la disponibilidad de estatinas genéricas, permitirá que la mayoría de los pacientes alcancen niveles óptimos de C-LDL de manera económica. La decisión de administrar estatinas en sujetos de riesgo moderado se basará en el juicio del médico y las recomendaciones nacionales. Su uso debe considerarse en el caso de personas con concentraciones altas o muy altas de C-LDL. Si están en la misma categoría de riesgo, las mujeres deben recibir el mismo tratamiento que los hombres. Se ha demostrado que la terapia con estatinas disminuye el riesgo en personas mayores; por lo tanto, si su riesgo es moderado-alto o alto, no se les debe excluir de este tratamiento. No obstante, se debe aplicar el criterio médico al tomar decisiones farmacoterapéuticas en esta población. A menudo, las personas mayores están en tratamiento con varios fármacos, por lo que deben considerarse los costos y posibilidades de que ocurran interacciones farmacológicas (Grundy 2006).

Recomendaciones: La medida ideal para reducir el riesgo a largo plazo de ECVOA en prevención primaria es reducir el nivel de colesterol ateroesclerótico a valores óptimos. Se deben considerar varios factores al decidir qué valor se desea alcanzar. La primera línea terapéutica es la intervención dirigida a modificar el estilo de vida; sin embargo, dependiendo de la categoría de riesgo, puede ser necesario administrar farmacoterapia. En la Tabla 8 se presentan recomendaciones generales para ajustar la intensidad del tratamiento según el riesgo absoluto.

Tabla 8: Recomendaciones de la IAS para la terapia hipocolesterolemiante según los diferentes niveles de riesgo

Riesgo a la edad de 80 años	**Bajo** (< 15%)	**Moderado** (15-29%)	**Moderado-alto** (30-44%)	**Alto** (> 45%)
Intensidad terapéutica		Moderada	Moderada-alta	Alta
Tratamiento específico	Recomendaciones de salud pública[a]	MEV[b] + HIPO[c] opcional[d]	MEV[b] + HIPO[c] considerar[e]	MEV[b] + HIPO[c] indicada[f]

[a] Las personas con bajo riesgo de ECVOA deben tratarse siguiendo las recomendaciones nacionales para la población general. Para los cambios de estilo de vida, dichas recomendaciones deberán ajustarse a las de la IAS.
[b] MEV = Máximo nivel en los cambios de estilo de vida.
[c] HIPO = Fármacos hipocolesterolemiantes, generalmente una estatina.
[d] Fármacos hipocolesterolemiantes generalmente reservados para pacientes con niveles elevados de colesterol aterogénico.
[e] El tratamiento con estatinas está ampliamente recomendado en esta categoría de riesgo, aunque no es aceptado en muchos países por consideraciones de costo. De administrarse

fármacos, la dosis será la adecuada para lograr los valores óptimos de colesterol aterogénico.
[f] El tratamiento con fármacos hipocolesterolemiantes está habitualmente indicado en esta categoría. La dosis será la adecuada para obtener valores óptimos de colesterol aterogénico.

Manejo de factores de riesgo no lipídicos en prevención primaria

Todos los factores de riesgo mayores ameritan atención clínica. Los factores de riesgo no lipídicos aceleran el desarrollo de placas, o causan predisposición a eventos trombóticos. La terapia hipocolesterolemiante reduce el riesgo de ECVOA incluso cuando existen todos los otros factores de riesgo, hecho que explica el concepto de tratar el «riesgo» disminuyendo los niveles de LDL. Sin embargo en prevención primaria, tratar los factores de riesgo no lipídicos solamente reduciendo el nivel de LDL no tiene los mismos beneficios que tratar además los otros factores de riesgo mayores. Por ejemplo, usar fármacos hipocolesterolemiantes para tratar el tabaquismo o la hipertensión en adultos jóvenes es un manejo inadecuado.

El *tabaquismo* es un factor de riesgo mayor para ECVOA, pero también tiene muchos otros efectos adversos (p. ej., cáncer pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otros tipos de cáncer). La Organización Mundial de la Salud (OMS) presenta un panorama sombrío de las enfermedades provocadas por el tabaco a nivel mundial (Nota descriptiva de la OMS N°339, mayo 2012) (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html). El tabaco mata a aproximadamente 6 millones de personas cada año. El tabaco mata a hasta la mitad de quienes lo consumen. Hay aproximadamente mil millones de fumadores en el mundo, y la mayoría de ellos vive en países de ingresos bajos o medios. El consumo de productos de tabaco está aumentando a nivel mundial. Por lo tanto, el abordaje clínico del riesgo cardiovascular debe hacer hincapié en medidas para dejar de fumar o prevenir el consumo de tabaco. Detener el consumo de tabaco debiera ser una parte integral de las intervenciones para intensificar el cambio de estilo de vida.

Hipertensión: La hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor para cardiopatías coronarias, accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas, e insuficiencia renal (http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html). La hipertensión causa aproximadamente el 13% de las muertes a nivel mundial (7,5 millones de muertes al año), y se presenta en aproximadamente el 40% de las personas mayores de 25 años. Casi mil millones de personas padecen hipertensión no controlada. De los factores de riesgo mayores para ECVOA, la hipertensión es la principal causante de discapacidad (Ezzati et al. 2002). Los factores vinculados al estilo de vida (obesidad, ingesta de grandes cantidades de sal, consumo de alcohol) contribuyen de manera importante al desarrollo de la hipertensión; sin embargo, una vez que la hipertensión aparece, a menudo puede controlarse con el uso criterioso de antihipertensivos de bajo costo.

La *diabetes* está reconocida ampliamente como un factor que contribuye de manera importante al desarrollo de ECVOA. Según cifras de la OMS, 347 millones de personas padecen esta enfermedad, y en el año 2004 causó la muerte de 3,4 millones de personas. La mayoría de los casos de diabetes se encuentran en países de ingresos bajos y medios, pero también en los países de altos ingresos que tienen una prevalencia elevada de obesidad. Las proyecciones de la OMS señalan que la prevalencia de diabetes aumentará en 2/3 en los próximos 20 años. El aumento de la glicemia predispone a enfermedades microvasculares, en especial insuficiencia renal y ceguera, y hay pruebas contundentes de que la hiperglicemia acelera el desarrollo de ateroesclerosis o subyace a la presentación de eventos de ECVOA. En la mayoría de los casos, la diabetes es de tipo 2 y a menudo está acompañada de otros factores de riesgo cardiovascular. La combinación de hiperglicemia y otros factores de riesgo suele considerarse una condición de alto riesgo para ECVOA. El riesgo asociado a la diabetes tipo 2 se aproxima al de ECVOA ya establecidas (NCEP 2002) en algunas poblaciones, pero no en todas. Si bien la hiperglicemia puede ser un factor de riesgo por sí misma, no puede identificarse universalmente como equivalente de riesgo para cardiopatías coronarias (CC). Al asociarse a otros factores de riesgo, el riesgo claramente se incrementa. Dado que la relación entre diabetes y ECVOA es compleja, se hace dificil simplificarlas para diferentes poblaciones a nivel mundial. Hasta ahora, son pocos los datos que respaldan la noción de que tratar la hiperglicemia reduciría el riesgo de ECVOA macrovasculares (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al. 2008; Skyler et al. 2009). Pese a ello, controlar la glicemia disminuirá el desarrollo de enfermedades microvasculares. La manera más efectiva de reducir los eventos de ECVOA en pacientes diabéticos es el uso de fármacos hipolipemiantes (Jellinger et al. 2012). Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen mayor riesgo de padecer ECVOA (Orchard et al. 2006). Las guías actuales recomiendan que los diabéticos tipo 1, con factores de riesgo similares a los diabéticos tipo 2 deben recibir igualmente tratamiento con fármacos hipocolesterolemiantes (American Diabetes Association 2012).

La *nefropatía crónica* está asociada a una mayor probabilidad de presentar eventos de ECVOA, y por lo general se la considera una condición de más alto riesgo (Tonelli et al. 2012). Hay cierta incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento con estatinas para disminuir este riesgo; sin embargo, un estudio clínico reciente mostró claramente el beneficio de administrar terapia hipolipemiante intensiva a quienes padecen esta enfermedad (Baigent et al. 2011). Dos metaanálisis recientes respaldan el valor del tratamiento con estatinas en pacientes con nefropatía crónica (Barylski et al. 2013; Hou et al. 2013), pero su utilidad en pacientes sometidos a hemodiálisis es incierta. Por ejemplo, en el estudio 4D, el tratamiento con atorvastatina no exhibió beneficios para pacientes diabéticos hemodializados (Wanner et al. 2005). Sin embargo, es posible que este informe no tenga la última palabra, ya que otro estudio sugirió que las estatinas serían de utilidad en casos de nefropatía en etapa terminal (Baigent et al. 2011).

Prevención secundaria

La prevención secundaria incorpora a todos los pacientes con ECVOA ya declarada. Estas condiciones incluyen antecedentes de cardiopatía coronaria (CC), accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, arteriopatía carotídea, y otras formas de vasculopatías ateroescleróticas.

Cómo identificar los niveles óptimos de colesterol aterogénico en prevención secundaria

Antecedentes: Una gran cantidad de datos obtenidos en ECA muestran que, en pacientes con ECVOA, el tratamiento con estatinas reduce los eventos cardiovasculares recurrentes (NCEP 2002; Grundy et al. 2004; Smith et al. 2011; Baigent et al. 2005; Cholesterol Treatment Trialists' [CTT] Collaboration et al. 2010). La iniciativa CTT consistió principalmente de estudios de prevención secundaria (Ilustración 5). La relación entre los niveles de C-LDL y la incidencia de CC se resume en la Ilustración 7. A raíz de esto, algunos investigadores afirman que el uso de estatinas en prevención secundaria no debiera considerar los niveles basales de colesterol aterogénico ni los objetivos terapéuticos. Sin embargo, la mayor parte de los datos respalda la opinión de que el mayor beneficio del tratamiento con estatinas se obtiene mediante la reducción del C-LDL (o del C-no-HDL). ECA previos de estatinas mostraron que el riesgo de CC disminuye considerablemente cuando los niveles de C-LDL descienden a valores de 100 a 125 mg/dl (Sacks et al. 2000).

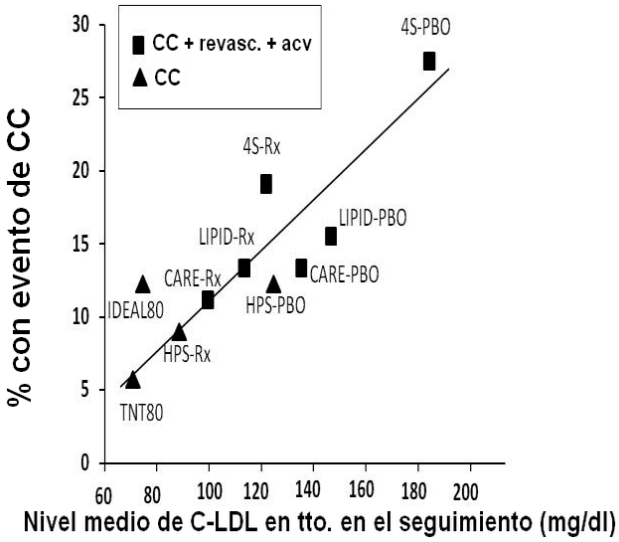


Ilustración 7: Relación entre la reducción del C-LDL y el % de CC en estudios de prevención secundaria. Los hallazgos muestran que hay una relación constante, incluso con niveles de C-LDL < 80 mg/dl Rx = grupo en tratamiento; PBO = grupo de placebo. 80 = 80 mg de atorvastatina. Basándose en estos datos, un nivel óptimo de C-LDL en prevención secundaria debe ser cercano o inferior a 70 mg/dl (Información obtenida de estudios de prevención secundaria).

Otros ECA más recientes reportaron que reducir los niveles de C-LDL a valores promedio de 70-80 mg/dl produce un descenso adicional en la incidencia de CC (Heart Protection Study, 2002; LaRosa et al. 2005, 2007; Pedersen et al. 2005; Cannon et al. 2004, 2005, 2006). Estos resultados se resumen en las Ilustraciones 8 a 10.

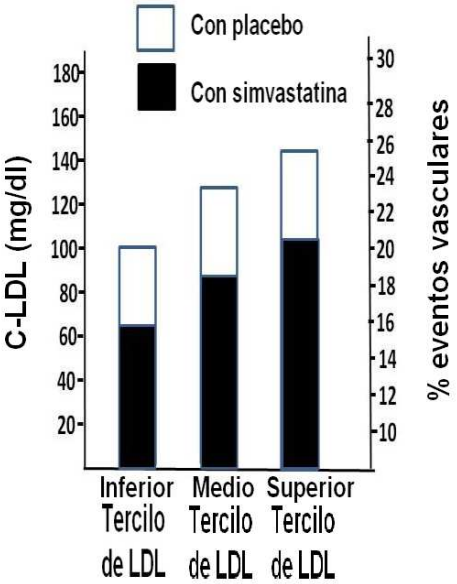


Ilustración 8: Reducción del riesgo con simvastatina en 3 niveles de C-LDL basal en el Estudio de Protección del Corazón (*Heart*

Protection Study). La altura total de las barras representa el nivel de C-LDL y el % de eventos vasculares con placebo por tercilo de C-LDL. La altura de las barras negras representa los niveles de C-LDL y el % de eventos vasculares con simvastatina. En el tercilo inferior, iniciar el tratamiento con simvastatina en un nivel basal de 100 mg/dl redujo el C-LDL a cerca de 60 mg/dl, y produjo un correspondiente % menor de eventos vasculares. Este hallazgo respalda la decisión de fijar < 70 mg/dl como nivel óptimo de C-LDL en prevención secundaria (del *Heart Protection Study*, 2002).

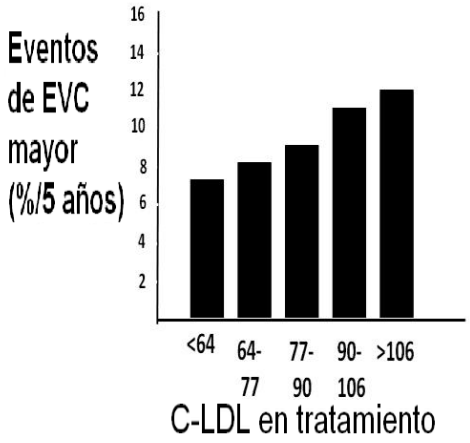


Ilustración 9: Análisis de subgrupos del estudio TNT. Se muestra el % de eventos de ECV mayor para los diferentes niveles de C-LDL bajo tratamiento. El porcentaje más bajo de eventos se registró en los pacientes que alcanzaron niveles de C-LDL < 70 mg/dl. Este hallazgo respalda la fijación de < 70 mg/dl como nivel óptimo de C-LDL en prevención secundaria (de LaRosa et al. 2007).

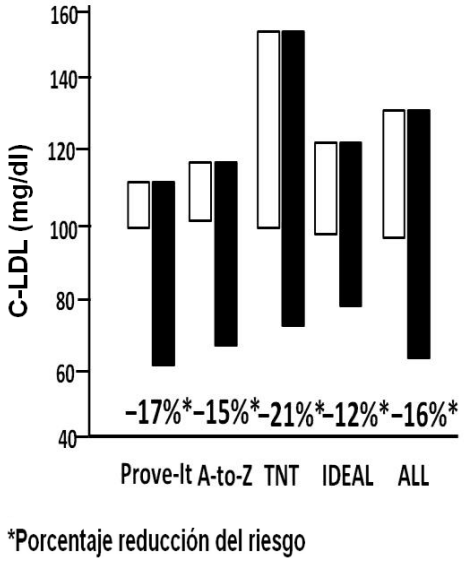


Ilustración 10: Metaanálisis de ECA con altas dosis de estatinas en comparación con dosis moderadas. Niveles de C-LDL bajo tratamiento obtenidos con dosis moderadas (barras blancas) y dosis altas (barras negras). Se muestra la reducción porcentual del riesgo con dosis altas versus dosis moderadas en cada estudio. Todos *(all)*, incluye los resultados promedio del metaanálisis. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis altas de estatinas (modificado a partir de Cannon et al. 2006).

Es importante señalar que algunos pacientes con síndromes coronarios agudos tienen niveles basales de C-LDL inferiores a 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (Sachdeva et al. 2009). El Estudio de Protección del Corazón (2002) mostró que este tipo de pacientes resultan beneficiados al empezar un tratamiento con estatinas aunque ya tengan niveles bajos de C-LDL. Otro estudio demostró que disminuir estos niveles a valores muy bajos redujo significativamente los accidentes cerebrovasculares (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL] Investigators 2006). En ninguno de estos estudios hubo evidencia de que niveles muy bajos de C-LDL produzcan eventos adversos.

En resumen, los datos que respaldan un valor más bajo de C-LDL como valor óptimo en prevención secundaria provienen de estudios clínicos realizados en pacientes con ECVOA: TNT, IDEAL, PROVE-IT, HPS y sus análisis por subgrupo. Todos estos estudios coinciden en que «menos es mejor» cuando se trata de niveles de C-LDL. Ya que el riesgo de eventos futuros y muerte es alto en pacientes con ECVOA, lo más prudente es favorecer una estrategia más agresiva. En general, los fármacos hipocolesterolemiantes son seguros; por lo tanto, es más riesgoso indicar un tratamiento insuficiente que uno excesivo. Si no se

puede identificar un nivel óptimo de C-LDL, se tendrá que decidir si el tratamiento hipolipemiante debiera ser más o menos intenso.

Con el fin de determinar si otros objetivos lipídicos podrían ser superiores al nivel de C-LDL para predecir eventos de ECVOA en prevención secundaria, investigadores de los estudios TNT e IDEAL compararon la relación entre la ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas y sus niveles bajo tratamiento de C-LDL, C-no-HDL y apo B, como también la relación entre tales eventos y el índice de colesterol total/HDL, de colesterol LDL/HDL, y de apolipoproteína B/A-I (Kastelein et al. 2008). En este estudio, los niveles bajo tratamiento de C-no-HDL y apo B se asociaron de manera más estrecha a los resultados cardiovasculares que los niveles de C-LDL. Estos datos respaldaron el uso de los niveles de C-no-HDL o apo B como objetivo terapéutico en prevención secundaria. Un metaanálisis de mayor envergadura dio prioridad al C-no-HDL por sobre la apo B como objetivos terapéuticos en prevención secundaria (Boekholdt et al. 2012).

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: El grupo de autores tiene claridad de que, en la opinión de algunos investigadores, los pacientes con ECVOA deben recibir tratamiento con altas dosis de estatinas, sin importar las concentraciones de C-LDL (Ledford 2013). El argumento a favor de esta recomendación es que los ECA no han identificado un nivel óptimo de C-LDL para la prevención secundaria; sin embargo, los autores de la IAS no estuvieron de acuerdo con este razonamiento. Al contrario, encontraron pruebas convincentes en distintos ECA y en los análisis de subgrupos de ECA para establecer que el nivel óptimo de C-LDL se sitúa en el rango de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) o inferior. En el futuro, los ECA que se realicen con fármacos hipolipemiantes altamente eficaces podrían evidenciar un rango óptimo aun más bajo. Por ahora, el valor cercano a < 70 mg/dl como nivel óptimo de C-LDL parece aceptable. Sumado a esto, el grupo de autores estableció que el nivel óptimo de C-no-HDL sería < 100 mg/dl. Los autores están conscientes de que Ballantyne et al. (Ballantyne et al. 2013) señalaron que los niveles de C-no-HDL de 90 mg/dl bajo tratamiento corresponden a niveles de C-LDL de 70 mg/dl, pero en estudios epidemiológicos de gran magnitud las concentraciones de C-no-HDL suelen ser 30 mg/dl más altas que las de C-LDL. Es más, el C-no-HDL es más útil en pacientes con hipertrigliceridemia. En esta población, la probabilidad es que el diferencial entre el C-LDL y el C-no-HDL sea algo mayor que el observado por Ballantyne et al. (Ballantyne et al. 2013) en todos los pacientes. En este último estudio, el diferencial entre el C-LDL y el C-no-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia dio un promedio de 24 mg/dl.

Recomendación: Los niveles óptimos de C-LDL y C-no-HDL en prevención secundaria son < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) y < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), respectivamente.

Fármacos hipocolesterolemiantes en prevención secundaria

Antecedentes: Los ECA proporcionan pruebas contundentes de que las estatinas son la primera línea de tratamiento en prevención secundaria. Las altas dosis de estatinas, que produjeron la mayor disminución de LDL, proporcionaron las mayores reducciones del riesgo. Aunque los datos de los ECA respaldan el valor de < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) como nivel óptimo de C-LDL para la prevención secundaria, estos estudios mostraron que la

mayoría de los pacientes que recibieron altas dosis de estatinas no pudieron alcanzar este nivel. La Ilustración 11 es un ejemplo de los estudios de TNT e IDEAL. En ella se aprecia que es necesario administrar medicamentos adyuvantes a fin de obtener un nivel óptimo de C-LDL para la prevención secundaria.

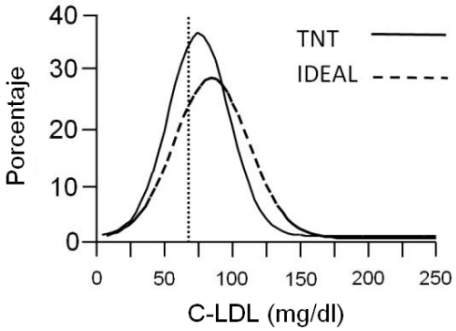


Ilustración 11: Distribución de los niveles de C-LDL bajo tratamiento en pacientes con altas dosis de atorvastatina (80 mg/día) en los estudios TNT e IDEAL. La mayoría de los pacientes no pudo alcanzar un nivel de C-LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) (LaRosa et al. 2005; Pedersen et al. 2005).

Hay cinco clases de fármacos hipolipemiantes que pueden utilizarse como posible adyuvante al tratamiento con estatinas: resinas fijadoras de ácidos biliares, ezetimiba, ácido nicotínico, fibratos y ácidos grasos n-3. De estos, el ácido nicotínico es el único que se ha probado como adyuvante a la terapia con dosis máximas de estatina en prevención secundaria. En los estudios AIM-HIGH y HPS-2 THRIVE, agregar ácido nicotínico a la terapia con dosis máximas de estatina no produjo una reducción adicional del riesgo de eventos de ECVOA. Sin embargo, cabe señalar que en algunos estudios, el combinar estatinas con ácido nicotínico tuvo un efecto favorable en ateroesclerosis subclínica, sin embargo los estudios de resultados clínicos no han logrado evidenciar una reducción de los eventos clínicos. Aunque las resinas fijadoras de ácidos biliares reducen los eventos de cardiopatía coronaria (CC) en pacientes con niveles muy altos de C-LDL (Lipid Research Clinics Program 1984), no han sido probadas como adyuvantes a la terapia con dosis máximas de estatina. Actualmente, el estudio IMPROVE-IT (Cannon et al. 2008) está probando la ezetimiba como adyuvante a las dosis altas de estatina; sin embargo, sus resultados aún no han sido informados. Hace poco se informó que la reducción del riesgo de ECVOA con la combinación de estatina + fenofibrato no superó a la obtenida con una estatina por sí sola en pacientes diabéticos (ACCORD Study Group et al. 2010). Sin embargo, un análisis de subgrupo de este estudio sugirió que disminuiría el riesgo en pacientes con hipertrigliceridemia y bajos niveles de C-HDL (Elam et al. 2011). El metaanálisis de subgrupos de otros estudios de fibratos sugiere que estos fármacos reducen el riesgo de eventos de ECVOA en pacientes con hipertrigliceridemia y niveles bajos de C-HDL (Lee et al. 2011). En un estudio de prevención secundaria con un gran número de pacientes, agregar ácidos grasos n-3 a la terapia de estatina (además de la terapia efectiva para los otros factores de riesgo) no fue suficiente para generar una reducción acumulativa de los eventos de ECVOA (Kromhout et al. 2010). Sumado a ello, en el estudio ORIGIN añadir un complemento diario de 1 g de ácidos grasos n-3 no redujo la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo de este tipo de eventos (ORIGIN Trial Investigators 2012). Por otro lado, el estudio JELIS evidenció que administrar ácido eicosapentaenoico (AEP) como adyuvante tiene efectos beneficiosos en prevención secundaria (Yokoyama et al. 2007).

Deliberaciones del grupo de autores de la IAS: El grupo de autores de la IAS reconoció que no hay datos que respalden una disminución acumulativa del riesgo al añadir un segundo fármaco hipocolesterolemiante a la terapia con dosis máximas de estatina. Es más: si se considera la relación curvilínea entre el nivel de C-LDL y el riesgo de CC, se desconoce cuánto beneficio adicional se puede obtener al disminuir los niveles de C-LDL a valores muy por debajo de 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Los malos resultados al combinar ácido nicotínico con altas dosis de estatina para reducir los eventos de ECVOA en los estudios AIM-HIGH (AIM-HIGH investigators 2011) y HPS2-THRIVE constituyen una lección importante. Por otra parte, la mayoría de los autores del grupo de la IAS considera que si las estatinas por sí solas no bastan para obtener un nivel de C-LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l), se justifica añadir un segundo fármaco hipocolesterolemiante. Dos estudios clínicos recientes han puesto en duda los beneficios de añadir ácidos grasos n-3 como complemento dietético (Kromhout et al. 2010; ORIGIN Trial Investigators 2012).

Recomendaciones: Cuando no se logra el objetivo de C-LDL de < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) administrando las dosis máximas de estatina, se debiera considerar el uso de una resina fijadora de ácido biliar o ezetimiba como adyuvante para alcanzar dicho nivel. Si los niveles de C-no-HDL y triglicéridos se mantienen elevados cuando se alcance el objetivo de C-LDL, se puede considerar añadir un fibrato, ácido nicotínico, o altas dosis de ácidos grasos n-3 para disminuir los triglicéridos. Cualquiera sea el tratamiento adyuvante a las estatinas, debe tenerse presente que su eficacia para reducir el riesgo no ha sido documentada en los ECA de politerapia. Además, las dosis bajas de ácidos grasos n-3 no parecen disminuir el riesgo en la prevención secundaria de rutina.

Tratamiento de factores de riesgo no lipídicos en prevención secundaria

Dado que las ECVOA son una condición de múltiples factores, la terapia preventiva debe abordar todos los factores de riesgo. La Asociación Estadounidense del Corazón y la Fundación del Colegio de Cardiología de los EE. UU. (Smith et al. 2011) han publicado la guía inclusiva más reciente para la prevención secundaria. Hace poco, estas guías han sido avaladas por la Federación Mundial del Corazón (*World Heart Federation*). Las recomendaciones para la hemoglobina A1C han sido modificadas recientemente por la Asociación Estadounidense de la Diabetes (*American Diabetes Association*) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for Study of Diabetes*) (Inzucchi et al. 2012, 2012).

*Tabaquismo:*El objetivo es el cese completo, sin exposición al humo de tabaco ambiental.

*Presión arterial:*Se debiera reducir a < 149/90 mmHg.

Actividad física: Al menos 30 minutos, 7 días a la semana (mínimo 5 días a la semana).

Control del peso: Lograr un índice de masa corporal de 18,5 a 24,9 kg/m^2.

Diabetes mellitus tipo 2: Lograr un nivel de hemoglobina A1C apropiado para la condición clínica del paciente.

Antiagregantes plaquetarios/anticoagulantes: Se recomienda una dosis de 75 a 162 mg diarios de aspirina para todos los pacientes con arteriopatía coronaria, a menos que esté contraindicada. Para otros antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, consulte las guías nacionales.

*Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona:*Consulte las guías nacionales.

Beta-bloqueadores: Consulte las guías nacionales.

Vacuna contra la gripe: Los pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares deberían vacunarse contra la gripe todos los años.

Consideraciones adicionales: Se debe identificar y tratar la depresión. Emplear rehabilitación cardíaca cuando sea necesario.

Referencias bibliográficas

ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP.. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74. Erratum in N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1748.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

Adler AI. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. Diabet Med. 2008 Aug;25 Suppl 2:41-6.

AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011;365:2255-67. Epub 2011 Nov 15.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome–a new worldwide definition. Lancet. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059-62.

Allen N, Berry JD, Ning H, Van Horn L, Dyer A, Lloyd-Jones DM. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project. Circulation. 2012;125:37-44.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-59.

American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 9th Edition. In: Whaley M, ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.

American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation. 2006 Jul 4;114(1):82-96.

Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. JAMA. 1987;257:2176-80.

Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, Francis GA, Poirier P, Lau DC, Grover S, Genest J Jr, Carpentier AC, Dufour R, Gupta M, Ward R, Leiter LA, Lonn E, Ng DS, Pearson GJ, Yates GM, Stone JA, Ur E. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2013 Feb;29(2):151-67.

Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamato Y. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. J Atheroscler Thromb. 2013 Feb 22;20(2):195-203.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. J Epidemiol Community Health. 2007 Feb;61(2):115-21.

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation. 2002;105:310-15.

Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Eur J Clin Invest. 2007;37:925-32.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol. 1996;77:1179-84.

Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arterioscler Thromb. 1991 Jan-Feb;11(1):2-14.

Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA. 1988;260:1917-21.

Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity. Am J Gastroenterol. 2010;105:978-80.

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 Oct 8;366(9493):1267-78.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; 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(9784):2181-92.

Ballantyne CM, Pitt B, Loscalzo J, Cain VA, Raichlen JS. Alteration of relation of atherogenic lipoprotein cholesterol to apolipoprotein B by intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome (from the Limiting UNdertreatment of lipids in ACS With Rosuvastatin [LUNAR] Trial). Am J Cardiol. 2013 Feb 15;111(4):506-9.

Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. J Am Coll Cardiol. 2008 Aug 19;52(8):626-32

Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. Am J Clin Nutr. 2009;90:56-63.

Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, deGraaf J, Durrington PN, Faergeman O, Frohlich J, Furberg CD, Gagne C, Haffner SM, Humphries SE, Jungner I, Krauss RM, Kwiterovich P, Marcovina S, Packard CJ, Pearson TA, Reddy KS, Rosenson R, Sarrafzadegan N, Sniderman AD, Stalenhoef AF, Stein E, Talmud PJ, Tonkin AM, Walldius G, Williams KM. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. J Intern Med. 2006;259:247-58.

Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. Atheroscler Suppl. 2011Nov;12(3):267-70.

Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med. 2007;357:1301-10.

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 Jun;72:35-44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007. Epub 2013 Mar 28.

Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, Whelan J, Ramsden CE, Block RC. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. J Clin Lipidol. 2012;6:216-34.

Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, Lebeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP; Ezetimibe Study Group.

Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. ClinTher. 2001;23:1209-30. Erratum in: ClinTher. 2001; 23:1601.

Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton P, Abate N, Aronne L, Brown WV, Gonzalez-Campoy M, Jones S, Kumar R, La Forge R, Samuel V. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2013; in press.

Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2012;366:321-9.

Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. Am J Cardiol. 2006 Apr 1;97(7):1007-9.

Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, Bairey-Merz CN, Sopko G. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart J. 2009 Mar;157(3):548-55.

Blackburn H, Watkins LO, Agras WS, Carleton RA, Falkner B. Primary prevention of coronary heart disease. Circulation. 1987 Jul;76(1 Pt 2):I164-7.

Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. Am J Cardiol 2000;86:46-52.

Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration, and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. Circulation. 2002;106:1930-39.

Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KMA, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJP. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B Levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. JAMA. 2012;307:1302-9.

Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. Circulation. 2002;106:1602-5.

Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. BMJ. 2003 Nov 29;327(7426):1267.

Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ.. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. 2001;345:1583-92.

Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. N Engl J Med. 1976 Jun 17;294(25):1386-90.

Brown MS, Goldstein JL. Biomedicine. Lowering LDL—not only how low, but how long? Science. 2006; 311(5768):1721-3.

Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis Am J Clin Nutr 1999;69:30-42.

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 Dec;19(6):403-14.

Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. Circulation. 1996;93:898-904.

Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. Prev Cardiol. 2010 Spring;13(2):84-90.

Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. Am J Cardiol. 1998 Nov 26;82(10B):18T-21T.

Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W.. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol. 1986;8:1245-55.

Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol. 2005;95:254-7.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-504. Epub 2004 Mar 8. Erratum in: N Engl J Med. 2006;354:778.

Cannon CP. The IDEAL cholesterol: lower is better. JAMA. 2005;294:2492-4. Erratum in: JAMA. 2005;294:2973.

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 Aug 1;48(3):438-45.

Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, Strony J, Musliner TA, McCabe CH, Veltri E, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators.

Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008;156:826-32.

Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. J Intern Med. 2008 Oct;264(4):295-314. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02015.x.

Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol. 1992 Jan-Mar;2(1-2):23-8.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). 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). Atherosclerosis. 2011;217:3-46.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF for the 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;332:1345-1361.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81. Epub 2010 Nov 8.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581-90. Epub2012 May 17.

Chow CK, Joshi R, Celermajer DS, Patel A, Neal BC. Recalibration of a Framingham risk equation for a rural population in India. J Epidemiol Community Health. 2009 May;63(5):379-85.

Chung BH, Tallis G, Yalamoori V, Anantharamaiah GM, Segrest JP. Liposome-like particles isolated from human atherosclerotic plaques are structurally and compositionally similar to surface remnants of triglyceride-rich lipoproteins. Arterioscler Thromb. 1994;14:622-35.

Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004 Mar;173(1):55-68.

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;354:1264-72.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.

Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. BMJ. 2012 Jun 21;344:e4181.

Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, Rossouw JE, Wassertheil-Smoller S, Ridker PM. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk

scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. Circulation. 2012 Apr 10;125(14):1748-56.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry. 2006 Apr;67(4):575-83.

Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, Sparks CE. Apolipoprotein B determines risk for recurrent coronary events in postinfarction patients with metabolic syndrome. Atherosclerosis 2004;177:367-73.

Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. Arch Intern Med. 2001;161:1413-19.

D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001 Jul 11;286(2):180-7.

Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5(3), S30-S37.

Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, Brown AS, Brown WV, Cromwell WC, Goldberg RB, McKenney JM, Remaley AT, Sniderman AD, Toth PP, Tsimikas S, Ziajka PE, Maki KC, Dicklin MR. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. J Clin Lipidol. 2011 Sep-Oct;5(5):338-67.

Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. Br J Clin Pharmacol. 2012 Apr;73(4):518-35.

Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ, Tomiyasu U. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation. 1969;40(suppl II):II1-II62.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.

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; 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;292:1307-16.

Diverse Population Collaborative Group. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? Heart. 2002;88(3):222-8.

Domanski M, Lloyd-Jones D, Fuster V, Grundy S. Can we dramatically reduce the incidence of coronary heart disease? Nat Rev Cardiol. 2011 Nov 1;8(12):721-5.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279:1615-22.

Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. Am Heart J. 2007 May;153(5):722-31, 731.e1-8.

Elam M, Lovato LC, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. Curr Opin Lipidol. 2011;22:55-61.

Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, Steyerberg EW, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. J Am Coll Cardiol. 2010 Oct 19;56(17):1407-14.

Elley CR, Gupta AK, Webster R, Selak V, Jun M, Patel A, Rodgers A, Thom S. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One. 2012;7(12):e52145.

Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med. 2012 ;367:1310-20.

Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J; PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. Eur Heart J. 2003 Nov;24(21):1903-11.

Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. Diabetologia. 1997;34:891-8.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303. Epub 2013 Feb 25.

Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for “obesity disease” in Japan. Circ J. 2002;66:987-92.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002 Nov 2;360(9343):1347-60.

Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013 Mar;34(10):719-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411. Epub 2012 Dec 13.

Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for a first nonfatal myocardial infarction. Am J Cardiol. 2005;96:1129-34.

Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. 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;60:2631-39.

Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy RP, Watson KE, Burke GL. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Arch Intern Med. 2008 Jun 23;168(12):1333-9.

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol. 2004 May 19;43(10):1791-6.

Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009 Nov 17;120(20):1943-50.

Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? Am J Clin Nutr. 2009 May;89(5):1607S-12S.

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 Nov 12;317(20):1237-45.

Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2008;102:1K-34K.

Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. Circulation. 2009 Mar 3;119(8):1093-100.

Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 30;49(4):403-14.

Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA. 1996;276:875-81.

Gasevic D, Frohlich J, Mancini GB, Lear SA. The association between triglyceride to high-density-lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in a multiethnic primary prevention cohort. Metabolism. 2012 Apr;61(4):583-9.

Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Working group on hypercholesterolemia and other dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. Can Med Assoc J. 2003;169:921-4.

Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. World Health Organization, Geneva 2011.

Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011;5(3):133-40

Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2077-90.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2001:2863-914.

Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. Am J Cardiovasc Drugs. 2008;8(6):373-418.

Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, ed. Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1995: 333-48; NCEP, 2002.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation. 1989;79:8-15.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Atherosclerosis. 2007;194:1-45.

Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS, Harrington RA, Abrams J, Anderson JL, Bates ER, Grines CL, Hlatky MA, Lichtenberg RC, Lindner JR, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ Jr, Stein JH, Tracy CM, Vogel RA, Wesley DJ; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computer Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computer Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). Circulation. 2007 Jan 23;115(3):402-26. Epub 2007 Jan 12. PubMed PMID: 17220398.

Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA. 2004 Jan 14;291(2):210-5.
Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. N Engl J Med. 1986 Mar 20;314(12):745-8.
Grundy SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. Am J Cardiol. 1999 May 15;83(10):1455-7.

Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nat Rev Drug Discov. 2006 Apr;5(4):295-309.

Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb;92(2):399-404.

Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008Apr;28(4):629-36.

Grundy SM, Ahrens EH Jr, Davignon J. The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. J Lipid Res. 1969 May;10(3): 304-15.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertens JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections arrear in Circulation. 2005; 112:3297 and Circulation. 2005;112:e298]. Circulation. 2005:112:2735-52.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110:227-39. Review. Erratum in: Circulation. 2004;110:763.

Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tershakovec AM. Comparisons of apolipoprotein B levels estimated by immunoassay, nuclear magnetic resonance, vertical auto profile, and non-high-density lipoprotein cholesterol in subjects with hypertriglyceridemia (SAFARI Trial). Am J Cardiol. 2011 Jul 1;108(1):40-6.

Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assmann G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J. 1990 May;11(5):462-71.

Guerci AD, Spadaro LA, Popma JJ, Goodman KJ, Brundage BH, Budoff M, Lerner G, Vizza RF. Relation of coronary calcium score by electron beam computed tomography to arteriographic findings in asymptomatic and symptomatic adults. Am J Cardiol. 1997;79:128-33.

Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake. Metabolism. 1999;48:575-80.

Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009 Jul;19(6):401-8. doi: 10.1016/j.numecd.2008.09.003. Epub 2008 Dec 16.

Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. Diabetes Care. 2006;29:1123-24.

Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. Curr Opin Lipidol. 2000 Dec;11(6):615-20.

Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann Intern Med 2006;145:520-30.

Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med. 2010 Jan 19;152(2):69-77. doi: 10.1059/0003-4819-152-2-201001190-00004. Erratum in: Ann Intern Med. 2011 Jun 21;154(12):848.

Health Canada. Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults. Ottawa, Canada: Health Canada Publications Centre; 2003. Publication ID No. 4645. ISBN 0-662-33431-0.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.

Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J. 2003;24:937-45.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008 Jun 28;336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25. Epub 2008 Jun 23.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using Q Research database. BMJ. 2010;341:c6624.

Hoang KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza MG, Wong ND. Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolic syndrome in the U.S. Diabetes Care. 2008 Jul;31(7):1405-9.

Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo controlled trial. Lancet 2003;361:2024-31.

Holme I, Aastveit AH, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). J Intern Med. 2008 Jul;264(1):30-8.

Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney

disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2013 Jun;34(24):1807-17. doi: 10.1093/eurheartj/eht065. Epub 2013 Mar 6.

HPS II THRIVE. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630.

HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013 May;34(17):1279-91.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983 May;67(5):968-77. PubMed PMID: 6219830.

Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet. 2009;373 (9672):1341-51.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79. doi: 10.2337/dc12-0413. Epub 2012 Apr 19.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012 Jun;55(6):1577-96.

Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. Am J Epidemiol. 2001 Mar 1;153(5):490-9.

Jaumdally JR, Lip GY, Varma C. Traditional risk factors for coronary atherosclerosis in Indo Asians: the need for a reappraisal. Curr Pharm Des. 2006;12(13):1611-21.

Jelesoff NE, Ballantyne CM, Xydakis AM, Chiou P, Jones PH, Guyton JR. Effectiveness and tolerability of adding ezetimibe to niacin-based regimens for treatment of primary hyperlipidemia. Endocr Pract. 2006;12:159-64.

Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract 2012;18(Suppl 1):1-78.

Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, Augustin LS, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. 2000;11:49-56.

Jenkins DJ, Wolever TM, Rao AV, Hegele RA, Mitchell SJ, Ransom TP, Boctor DL, Spadafora PJ, Jenkins AL, Mehling C, et al. Effect on blood lipids of very high intakes of fiber in diets low in saturated fat and cholesterol. N Engl J Med. 1993 Jul 1;329(1):21-6.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Circulation. 1998 Mar 24;97(11):1029-36.

Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1991-7.

Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1875-84.

Kang HT, Yoon JH, Kim JY, Ahn SK, Linton JA, Koh SB, Kim JK. The association between the ratio of triglyceride to HDL-C and insulin resistance according to waist circumference in a rural Korean population. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Dec;22(12):1054-60.

Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Adding a life-course perspective to cardiovascular-risk communication. Nat Rev Cardiol 2013 Feb;10(2):111-5. doi: 10.1038/nrcardio.2012.185. Epub 2013 Jan 8.

Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. Circulation. 2008;117:3002-9.

Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc. 2003 Aug;78(8):965-78.

Kathiresan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2299-300.

Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation. 2006 Jan 3;113(1):20-9.

Kendrick M. Should women be offered cholesterol lowering drugs to prevent cardiovascular disease? No. BMJ. 2007 May 12;334(7601):983.

Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. Proc Nutr Soc. 2006 Feb;65(1):35-41.

Keys A, ed. Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts; 1980.

Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med. 1984;13:141-54.

Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, Leiter LA, Lewanczuk RZ, Schiffrin EL, Hill MD, Arnold M, Moe G, Campbell TS, Herbert C, Milot A,Stone JA, Burgess E, Hemmelgarn B, Jones C, Larochelle P, Ogilvie RI, Houlden R, Herman RJ, Hamet P, Fodor G, Carruthers G, Culleton B, Dechamplain J, Pylypchuk G, Logan AG, Gledhill N, Petrella R, Tobe S, Touyz RM; Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part II – therapy. Can J Cardiol. 2006;22:583-93.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA. 2004 Sep 22;292(12):1433-9.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.

Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis—epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. Eur J Nutr. 2004 Mar;43Suppl 1:I/2-5. Review. PubMed PMID: 15052492.

Kris-Etherton PM, Hu F, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. J Nutr. 2008;138:1746S-51S.

Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. Collaborators (73). n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med. 2010 Nov 18;363(21):2015-26.

Kromhout D, Bloemberg B, Feskens E, Menotti A, Nissinen A. Saturated fat, vitamin C and smoking predict long-term population all-cause mortality rates in the Seven Countries Study. Int J Epidemiol. 2000;29:260-5.

Krumholz HM, Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. BMJ. 2010 Jul 28;341:c3531.

Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, Siscovick D, Freedman DS, Kronmal R. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1175-80.

Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ et al. Apoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a 5 year follow-up of men in the Québec Cardiovascular Study. Circulation. 1996;94:273-8.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-35.

LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). Am J Cardiol. 2007;100:747-52.

LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. Am J Cardiol. 2013 Apr 15;111(8):1221-9.

Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV METRA Group. J Clin Epidemiol. 1994;471:1353-64.

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003 Jun 28;326(7404):1423

Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ. 1994;308:367-72.

Ledford H. Cholesterol limits lose their luster. Revised guidelines for heart health are set to remove from target-based approach. Nature. 2013;494:410-1.

Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011;217:492-8.

Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Ann Intern Med. 1998;129:681-9.

Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Environ Res Public Health. 2012;Feb,9(2):391-407.

Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Sutkowski MB. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. Am Heart J. 1999;137:837-45.

Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984;251:351-64.

Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. JAMA. 2004 Jun 2;291(21):2591-9.

Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. Am J Cardiol. 2006;98:1363-68.

Lloyd-Jones DM, Dyer AR, Wang R, Daviglus ML, Greenland P. Risk factor burden in middle age and lifetime risks for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry). Am J Cardiol. 2007;99:535-40.

Lloyd-Jones DM, Hong, Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK , Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; on behalf of the American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. Circulation. 2010;121:586-613.

Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation. 2006;113:791-8. Epub 2006 Feb 6.

Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, Levy D. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. Am J Cardiol. 2004;94:20-4.

Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Leip E, Beiser A, D'Agostino RB, Cleeman JI, Levy D. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. Arch Intern Med 2003;163:1966-72.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106:3068-72.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet. 1999;353:89-92.

Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. Circulation. 2010 Nov 16;122(20):2078-88.

Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. Diabetes Care. 2007 Jan;30(1):8-13.

Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Ballantyne C, Cannon CP, Criqui M, Cushman M, Hofman A, Packard C, Thompson SG, Collins R, Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. Lancet. 2010 May 1;375(9725):1536-44.

Ma S, Ma CC. Recent development in pleiotropic effects of statins on cardiovascular disease through regulation of transforming growth factor-beta superfamily. Cytokine Growth Factor Rev. 2011 Jun;22(3):167-75.

Marma AK, Berry JD, Ning H, Persell SD, Lloyd-Jones DM. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:8-14.

Marques-Vidal P, Rodondi N, Bochud M, Chiolero A, Pécoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Firmann M, Waeber G, Vollenweider P. Predictive accuracy of original and recalibrated Framingham risk score in the Swiss population. Int J Cardiol. 2009 Apr 17;133(3):346-53.

Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cordón F, Ramos R, Sala J, Masiá R, Kannel WB. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health. 2003 Aug;57(8):634-8.

Mascitelli L, Goldstein MR. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Lancet. 2012 Nov 4;380(9856):1816.

McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med. 2003 Nov 18;139(10):802-9.

McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National

Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):89C-94C.

Menotti A, Keys A, Kromhout D, Blackburn H, Aravanis C, Bloemberg B, Buzina R, Dontas A, Fidanza F, Giampaoli S, et al. Inter-cohort differences in coronary heart disease mortality in the 25-year follow-up of the Seven Countries Study. Eur J Epidemiol. 1993 Sep;9(5):527-36.

Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, Nedeljkovic S, Adachi H. Homogeneity in the relationship of serum cholesterol to coronary deaths across different cultures: 40-year follow-up of the Seven Countries Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Dec;15(6):719-25.

Menotti A, Puddu P E, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function based coronary chart with risk function from an Italian population study. Eur Heart J 2000;21:365-370.

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 May;77(5):1146-55. PubMed PMID: 12716665.

Miettinen M, Karvonen MJ, Turpeinen O, Elosuo R, Paavilainen E. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart-disease and other causes: a twelve-year clinical trial in men and women. Lancet. 1972;2:835-8.

Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med. 1995;333:1308-12.

Milhos CG, Salas MJ, Santana O. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in cardiovascular disease: a comprehensive review. Cardiol Rev. 2010 Nov-Dec;18(6):298-304.

Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D, Joshi SR, Sadikot S, Gupta R, Gulati S, Munjal YP; Consensus Group. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for Asian Indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. J Assoc Physicians India. 2009 Feb;57:163-70.

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 Mar 9;121(9):1069-77.

Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. Circulation. 1999;99:2517-22.

Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010 Sep 28;56(14):1113-32.

Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. Circulation. 2011;123:2870-91.

Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. JAMA Intern Med. 2013 Jan 28;173(2):162-4.

Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 13;55(15):1600-7.

National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care. NICE Clinical Guideline 71: Identification and management of familial hypercholesterolaemia (2008).

National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in Obes Res 1998;6:464]. Obes Res. 1998;6(suppl2):51S-209S.

NCEP. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-421.

Newman DH, Saini V, Brody H, Brownlee S, Hoffman JR, Redberg RF, Roberts BH. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1814.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoglu L, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010 Dec;31(23):2844-53

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and

intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010 Jul 10;376(9735):112-23.

Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tanii H, Miyamoto S, Asano A, Hagishita T, Mori M, Moriuchi T, Kobayashi M, Katsuda S, Kawashiri MA, Nohara A, Takeda Y, Mabuchi H, Yamagishi M.. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. Diab Res Clin Pract. 2008;79:474-81.

Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Bild DE, Burke GL, Eng J, Lloyd-Jones DM. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. J Am Coll Cardiol. 2011 May 3;57(18):1838-45.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):14-22. PubMed PMID: 9878640.

Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2006 Nov;29(11):2528-38.

Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med. 2005 Apr 19;142(8):611-9.

ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):309-18.

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20:537-44.

Park YS, Kim JS. Obesity phenotype and coronary heart disease risk as estimated by the Framingham risk score. J Korean Med Sci. 2012 Mar;27(3):243-9. doi: 10.3346/jkms. 2012.27.3.243. Epub 2012 Feb 23. PubMed PMID: 22379333; PubMed Central PMCID: PMC3286769.

Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation. 2013 Jan 1;127(1):96-103.

Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol. 2002 Aug 7;40(3):567-72.

Patt MR, Yanek LR, Moy TF, Becker DM. Assessment of global coronary heart disease risk in overweight and obese African-American women. Obes Res. 2003 May;11(5):660-7.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen 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;294:2437-45. Erratum in: JAMA. 2005;294:3092.

Pelletier P, Lapointe A, Laflamme N, Piché ME, Weisnagel SJ, Nadeau A, Lemieux S, Bergeron J. Discordances among different tools used to estimate cardiovascular risk in postmenopausal women. Can J Cardiol. 2009 Dec;25(12):e413-6.

Pencina MJ, D'Agostino RB, Beiser AS, Cobain MR, Vasan RS. Estimating lifetime risk of developing high serum total cholesterol: adjustment for baseline prevalence and single-occasion measurements. Am J Epidemiol. 2007;165:464-72. Epub 2006 Nov 20.

Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009;119:3078-84. Epub 2009.

Peoples Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the Peoples Republic of China: baseline report from the P.R.C.-U.S.A. [Collaborative Study]. Circulation. 1992;85:1083-96.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, 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. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012:33;1635-701.

Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A. Executive summary. Nutr Rev. 2009 Feb;67(2):114-20.

Pietinen P, Lahti-Koski M, Vartiainen E, Puska P. Nutrition and cardiovascular disease in Finland since the early 1970s: a success story. J Nutr Health Aging. 2001;5(3):150-4. Review. PubMed PMID: 11458284.

Pietinen P, Vartiainen E, Seppänen R, Aro A, Puska P. Changes in diet in Finland from 1972 to 1992: impact on coronary heart disease risk. Prev Med. 1996 May-Jun;25(3):243-50.

PILL Collaborative Group, Rodgers A, Patel A, Berwanger O, Bots M, Grimm R, Grobbee DE, Jackson R, Neal B, Neaton J, Poulter N, Rafter N, Raju PK, Reddy S, Thom S, Vander Hoorn S, Webster R. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. PLoS One. 2011;6 (5):e19857.

Polonsky TS, Bakris GL. Chronic kidney disease: a coronary heart disease equivalent? Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):783-5.

Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. J Chronic Dis. 1978 Apr;31(4):201-306.

Porter KE, Turner NA. Statins and myocardial remodelling: cell and molecular pathways. Expert Rev Mol Med. 2011 Jul 1;13:e22.

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011 Jun 22;305(24):2556-64.

Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. J Am Coll Cardiol. 2011 Jul 26;58(5):457-63.

Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, Papacosta AO, Thomas MC, Wannamethee SG. Prediction of coronary heart disease risk by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 201;18:186-93.

Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, Kotite L, Kunitake ST, Havel RJ, Kane JP. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunoadsorption from human atherosclerotic plaque. Arterioscler Thromb. 1994;14:1767-74.

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;46:1405-10.

Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. J Am Coll Cardiol. 2007 May 29;49(21):2129-38. Epub 2007 Apr 30.

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 Nov 20;359(21):2195-207.

Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005 Jul 20;294(3):326-33.

Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. Am J Cardiol. 2012 Nov 15;110(10):1468-76.

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 Jan 27;53(4):316-22.

Rodondi N, Locatelli I, Aujesky D, Butler J, Vittinghoff E, Simonsick E, Satterfield S, Newman AB, Wilson PW, Pletcher MJ, Bauer DC; Health ABC Study. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. PLoS One. 2012;7(3):e34287.

Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. Ann Pharmacother. 2012 Apr;46(4):549-57.

Ros E, Hu FB. Consumption of plant seeds and cardiovascular health: epidemiologic and clinical trial evidence. Circulation 2013; in press.

Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].

Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. Am J Cardiol. 2002;90:89-94.

Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med. 1990;323:1112-9.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999 Aug 5;341(6):410-8.

Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF III, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. Am J Cardiol. 1994;73:1169-73.

Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. Circulation. 1995;92:2157-62.

Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. Arch Intern Med. 2010;170:821-27.

Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, Hernandez A, Fonarow GC. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. Am Heart J. 2009 Jan;157(1):111-117.e2.

Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. Circulation. 2000;102:1893-900.

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 Feb 27;375(9716):735-42.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-9.

Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Gronemeyer D, Seibel R, Bailey KR, Rumberger JA, Paar D, Erbel R. Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1267-73.

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;285:1711-8.

Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287:3215-22.

Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the ANGLO-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58.

Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women. Potential implications for clinical guidelines. Circulation 2004;110:2824-30.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995;333:1301-7.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1623-30.

Singh RB, Suh IL, Singh VP, Chaithiraphan S, Laothavorn P, Sy RG, Babilonia NA, Rahman AR, Sheikh S, Tomlinson B, Sarraf-Zadigan N. Hypertension and stroke in Asia: prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. J Hum Hypertens. 2000 Oct-Nov;14(10-11):749-63.

Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care. 2009Jan;32(1):187-92. doi: 10.2337/dc08-9026. Epub 2008 Dec 17.

Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA; World Heart Federation and the

Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2011;124:2458-73.

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 Dec;225(2):444-9.

Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011 May;4(3):337-45.

Sniderman A, Williams K, de Graaf J. Non-HDL C equals apolipoprotein B: except when it does not! Curr Opin Lipidol. 2010 Dec;21(6):518-24.

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. Am J Clin Nutr. 2010;92:1189-96.

Solano MP, Goldberg RB. Lipid management in type 2 diabetes. Clin Diabetes. 2006;24:27-32.

Stamler J. Diet and coronary heart disease. Biometrics. 1982 Mar;38 Suppl:95-118.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986;256:2823-8.

Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. Atheroscler Suppl. 2013 Jan;14(1):19-27.

Steinberg D, Grundy SM. The case for treating hypercholesterolemia at an earlier age: moving toward consensus. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 25;60(25):2640-2.

St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard PM, Després JP, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men. 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:553-9.

St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation. 2001;104:2295-9.

Sung J, Lim SJ, Choe Y, Choi YH, Lee MK, Lee SH, Hong KP, Park JE. Comparison of the coronary calcium score with the estimated coronary risk. Coron Artery Dis. 2008 Nov;19(7):475-9.

Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. Circulation. 2007;116:1832-44. Review.

Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Non-fasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1918-23.

Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation 2004;110:3512-7. Epub 2004 Nov 10. Erratum in: Circulation. 2005;111:e446. Circulation. 2004;110:3615.

Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan - 2012 Version. J Atheroscler Thromb. 2013 Jun 25;20(6):517-23. Epub 2013 May 11.

Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. J Atheroscler Thromb. 2007 Apr;14(2):45-50.

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. N Engl J Med 1998;339:1349-57.

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-59.

Thompson GR. Lipoprotein apheresis. Curr Opin Lipidol. 2010 Dec;21(6):487-91.

Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003 Apr 2;289(13):1681-90.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL,Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on

Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation. 2003 Jun 24;107(24):3109-16. PubMed PMID:12821592.

Thomsen T F, Davidsen M, Ibsen H, Jørgensen T, Jensen G, Borch-Johnsen K. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score. J Cardiovasc Risk. 2001;8:291-297. Review. Erratum in: J Cardiovasc Risk. 2001 Dec;8(6):391.

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):807-14.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.

Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, Shaw LJ, Berman DS, Rana JS, Rumberger J, Callister T, Rivera J, Agatston A, Nasir K. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults < 45 years old and elderly adults > 75 years old. Eur Heart J. 2012 Dec;33(23):2955-62.

Twickler T, Dallinga-Thie GM, Chapman MJ, Cohn J S. Remnant lipoproteins and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2005;7:140-7.

U-King-Im JM, Young V, Gillard JH. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. Lancet Neurol. 2009 Jun;8(6):569-80.

van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. Am J Clin Nutr. 2011;94:913-20.

Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Börjesson M; on behalf of the writing group. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). Eur J Prev Cardiol. 2012;19:1005-33.

Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):427-36.

Veniant MM, Sullivan MA, Kim SK, Ambroziak P, Chu A, Wilson MD, Hellerstein MK, Rudel LL, Walzem RL, Young SG. Defining the atherogenicity of large and small lipoproteins containing apolipoprotein B100. J Clin Invest. 2000;106:1501-10.

Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. Pharmacotherapy. 2003 Jul;23(7):871-80.

Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over. PLoS One. 2012;7(7):e41297.

Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003 Jun 28;326(7404):1419. Erratum in: BMJ. 2003 Sep 13;327(7415):586. BMJ. 2006 Sep;60(9):823.

Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet. 2001;358:2026-33.

Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. JAMA. 2004 May 12;291(18):2243-52.

Wang J, Razuvaev A, Folkersen L, Hedin E, Roy J, Brismar K, Hedin U. The expression of IGFs and IGF binding proteins in human carotid atherosclerosis, and the possible role of IGF binding protein-1 in the regulation of smooth muscle cell proliferation. Atherosclerosis. 2012;220:102-9.

Wannamethee SG. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. Int J Obes (Lond). 2008 May;32 Suppl 2:S25-9

Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005 Dec 12-26;165(22):2644-50.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. Arch Intern Med. 2011 Mar 14;171(5):404-10.

Wanner C, Krane V, März 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 Jul 21;353(3):238-48.

Wardlaw JM, Stevenson MD, Chappell F, Rothwell PM, Gillard J, Young G, Thomas SM, Roditi G, Gough MJ. Carotid artery imaging for secondary stroke prevention: both imaging modality and rapid access to imaging are important. Stroke. 2009 Nov;40(11):3511-7.

Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass I, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Suthers G, Tonkin A, Towler S, Trent R; Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. Atherosclerosis Supplements 2011;12:221-63.

Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, Huber K, Widhalm K, Abdolvahab F, Sodeck G, Maurer G, Schillinger M. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or = 40 years of age). Eur Heart J. 2009 May;30(9):1073-9.

Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. JAMA. 2012;308:1795-801.

Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008 Nov;1(2):92-7.

Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. Arteriosclerosis. 1983 Mar-Apr;3(2):160-9. PubMed PMID: 6573161.

World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.

Yeboah J, Carr JJ, Terry JG, Ding J, Zeb I, Liu S, Nasir K, Post W, Blumenthal RS, Budoff MJ. Computed tomography-derived cardiovascular risk markers, incident cardiovascular events, and all-cause mortality in nondiabetics: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Eur J Prev Cardiol. 2013 May 20.

Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Kawamura K, Tanaka F, Yoshida Y, Nakamura M, Terayama Y, Ogawa A, Okayama A. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. J Atheroscler Thromb. 2011;18(2):89-98. Epub 2010 Oct 20.

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007 Mar 31;369(9567):1090-8. Erratum in: Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):220.

Youssef G, Kalia N, Darabian S, Budoff MJ. Coronary calcium: new insights, recent data, and clinical role. Curr Cardiol Rep. 2013 Jan;15(1):325.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

Zhou BF; Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. Biomed Environ Sci. 2002;15:83-96.

Zhou BF, Stamler J, Dennis B, Moag-Stahlberg A, Okuda N, Robertson C, Zhao L, Chan Q, Elliott P; INTERMAP Research Group. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. J Hum Hypertens. 2003 Sep;17(9):623-30.