

Kardiológia v roku 2017

Prevenencia

Børge G. Nordestgaard^{1*}, Francesco Cosentino², Ulf Landmesser³ a Ulrich Laufs⁴

¹Department of Clinical Biochemistry and The Copenhagen General Population Study, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;

²Cardiology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Stockholm, Sweden; ³Department of Cardiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health (BIH), German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany; and ⁴Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

Úvod

Počas roku 2017 bolo publikovaných niekoľko významných štúdií, ktoré majú praktické dôsledky na prevenciu a kontrolu rizikových faktorov aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO), ako sú lipidy a lipoproteíny, zápal, diabetes, hypertenzia a zdravý životný štýl. Používame termín 'ASKVO', ktorý zjednoduší čítanie tohto článku nešpecialistovi, napriek tomu, že presná definícia ASKVO sa mierne odlišuje od štúdie k štúdiu.

V častiach, kde ASKVO nie je jednoznačne príslušným cieľovým bodom (t. j. pri výskume hypertenzie), však nepoužívame ASKVO, ale namiesto toho použijeme iné vyjadrenia opisujúce cieľové body. Všetky relevantné klinické štúdie boli urobené na podklade optimálnej farmakologickej liečby, ako je uvedená v Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC)/Európskej aterosklerotickej spoločnosti (EAS) o ASKVO prevencii a manažmente dyslipoproteinémií na pokles lipidov (1, 2). Napríklad, nové dôležité dôkazy o ďalšej redukcii rizika súvisia so znižovaním lipidov [proteín konvertáza subtilizín/kexín typ 9 (PCSK9) inhibíciou (3), cholesteryl ester transfer proteín (CETP) inhibíciou (4)], redukcio systémového zápalu [(interleukín-1b inhibíciou (5)] a s antitrombotickou liečbou [(nizko dávkovaný antagonist

faktora Xa (6)]. Tieto nové liečebné postupy však ešte neboli testované v kombináciách. Kvôli praktickým a ekonomickým obmedzeniam je v ďalších rokoch dôležitou úlohou výber pacientov pre túto liečbu. Potrebné je tiež zväziť stupeň rizika pri použití akýchkoľvek nových terapeutických látok. Cieľom predloženého prehľadového článku je poskytnúť praktickému lekárovi informácie potrebné na identifikovanie pacientov v sekundárnej prevencii, ktorí môžu najviac ťažiť z ďalších nových liečebných postupov (**obrázok 1**) a súčasne poskytnúť lekárovi komplexnú aktualizáciu nových poznatkov, ktoré sa týkajú primárnej a sekundárnej prevencie ASKVO. Použitie a prístupnosť nových liekov bude významne viac závisieť od toho, či pacienti žijú v krajinách s vysokými príjmami, v krajinách s vyšším priemerným príjmom alebo v krajinách s nižším priemerným príjmom, než od toho, aké sú rozdiely v úrovni kardiovaskulárnych rizikových faktorov a v miere kardiovaskulárnej úmrtnosti medzi týmito krajinami (7).

Životný štýl

Observačnej epidemiológii v oblasti životného štýlu je ťažké veriť vzhľadom na vysoké riziko mätúcich výsledkov (tretí faktor ovplyvňuje riziko oboch – ochorenia aj životného

Manuscript odoslaný 26. októbra 2017; revízia 14. novembra 2017; rozhodnutie editora 8. decembra 2017; prijatý 19. decembra 2017; on-line publikovaný súčasne s tlačou 2. januára 2018.

Názory vyjadrené v tomto článku nie sú nevyhnutne názormi redaktorov European Heart Journal alebo Európskej kardiologickej spoločnosti.

*Korešpondujúci autor: Tel: +45 3868 3297, Fax: +45 4488 3311, E-mail: boerge.nordestgaard@regionh.dk

Publikované so súhlasom Európskej kardiologickej spoločnosti. Všetky práva vyhradené. ©Autor(i) 2018. Pre povolenia pošlite, prosím, e-mail: journals.permissions@oup.com.

Originál článku: Børge G. Nordestgaard, Francesco Cosentino, Ulf Landmesser, and Ulrich Laufs. The year in cardiology 2017: prevention. European Heart Journal 2018;39:345–353, doi:10.1093/eurheartj/ehx766. With permission for published figures in article.

Za správnosť prekladu zodpovedajú Slavomíra Filipová a Anna Vachulová.

štýlu), ako aj spätnú príčinnú súvislosť (ochorenia zmenia životný štýl osoby), a preto môžu byť dôveryhodné iba randomizované intervenčné štúdie a genetické mendelovské randomizované štúdie. Každý z týchto návrhov štúdií má však obmedzenia (8 – 10).

Dôležité je, že randomizované intervenčné štúdie sú veľmi ťažko vykonateľné kvôli faktorom životného štýlu, často v tejto oblasti upúšťame od observačných a genetických štúdií. Ďalej v texte sa budeme snažiť o zvýraznenie údajov v roku 2017.

Máme tu kontroverzný postoj k pojmu “metabolicky zdravá obezita” a tiež k tomu, že pri absencii metabolickej dysfunkcie jedinci s nadmernou obezitou nie sú hodnotení vo vyššom kardiovaskulárnom riziku. Nedávna celoeurópska kohortová štúdia, zaradená do európskeho prieskumu zameraného na výskum rakoviny a výživy (EPIC-CVD), pozorovala vyššie kardiovaskulárne riziko so zvyšujúcou sa celkovou a centrálnou obezitou (11). Ďalšie kohortové štúdie spochybňujú túto koncepciu, ktorá podporovala excesívne kardiovaskulárne riziko u metabolicky zdravých obéznych jedincov v porovnaní s jednotlivcami s normálnou hmotnosťou (12 – 15). Tieto výsledky poukazujú na dôležitosť prevencie obezity v celej populácii so zásahmi do životného štýlu zameranými na stravovacie správanie a telesnú aktivitu. Dôležité je však, že u pacientov s koronárnou chorobou srdca je výhodnejšia stabilná a trvalá strata hmotnosti, pretože najvyššia a najnižšia zmena telesnej hmotnosti sa spájala so 64 % vyššou koronárnou a s 124 % vyššou celkovou mortalitou (16).

Spotreba kávy je v observačných sledovaniach spojená so zníženou úmrtnosťou zo všetkých príčin, t. j. pre kardiovaskulárnu, aj inú špecifickú príčinu (17 – 19). Obidve reverzné príčiny a zmätok, spôsobené inými faktormi životného štýlu, však môžu takéto výsledky vyvrátiť. Zaujímavé je preto, že mendelovské randomizačné štúdie nezistili žiadny kauzálny efekt príjmu kávy na kardiovaskulárne ochorenia ani na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu (19). Podobne sa v mendelovských randomizačných štúdiách ukazuje, že príjem mlieka neovplyvňuje riziko hypertenzie alebo kardiovaskulárnych ochorení (20, 21).

Čo sa týka príjmu alkoholu: nové zistenia obsahujú údaje, že akútna konzumácia alkoholického piva počas mníchovského *Oktoberfestu* bola spojená so srdcovými arytmiami a sínusovou tachykardiou (22). Vo veľkých britských a amerických skupinách sa zistilo, že mierny príjem alkoholu súvisí s menším výskytom veľkých kardiovaskulárnych príhod, kým ťažké a nadmerné pitie alkoholu boli viac spojené s kardiovaskulárnymi ochoreniami alebo úmrtiami (23 – 25).

Mendelovská randomizačná štúdia genotypov priradených k vysokoškolskému vzdelaniu naznačuje, že nízke vzdelanie sa kauzálnie spája s príhodami ASKVO (26). Použitím údajov účastníkov UK-Biobank sa pozorovalo, že súvislosť medzi telesnou aktivitou a úmrtnosťou bola najsilnejšia u tých jedincov, ktorí mali najnižšiu fyzickú silu a najnižšiu kardiorespiračnú telesnú kondíciu. To naznačuje, že tieto podskupiny by najviac

profitovali z väčšej telesnej aktivity (27). Zdá sa, že prevencia alebo oddialenie kardiovaskulárneho ochorenia alebo cukrovky oneskorí vznik oslabovania kognitívnych funkcií a možno aj demencie (28).

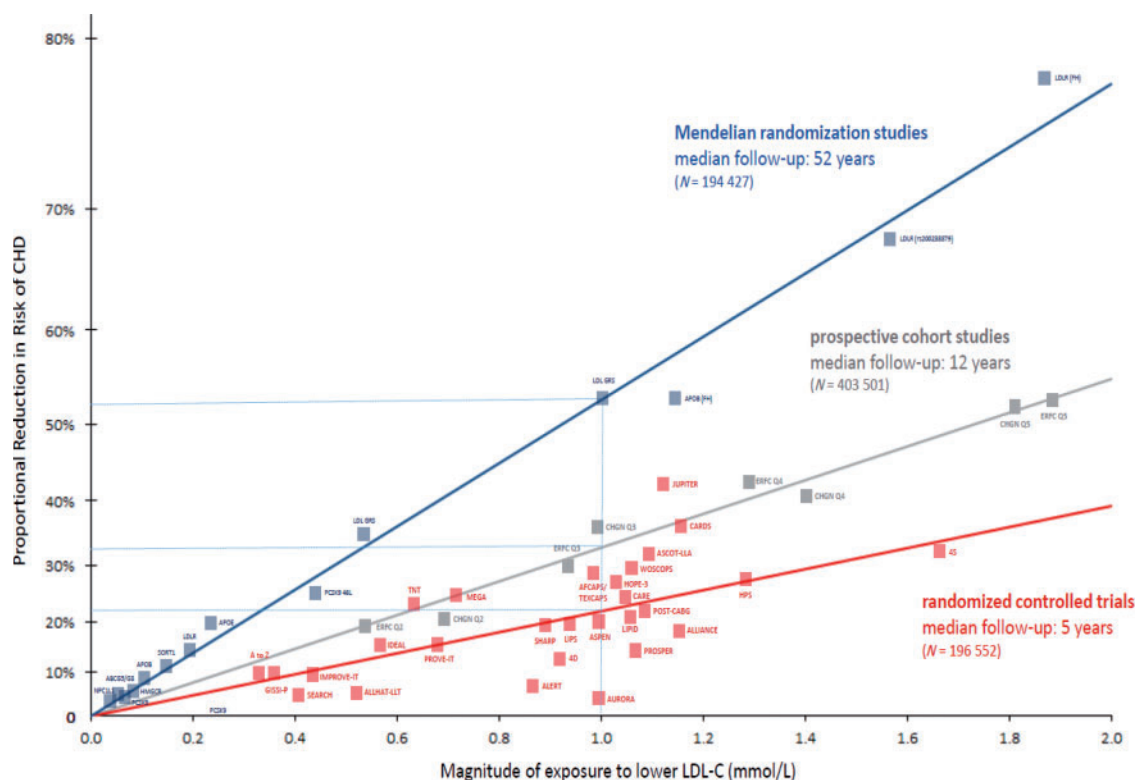
Dodržiavanie zdravého životného štýlu pozostávajúceho z nefajčenia, ľahkého až stredného príjmu alkoholu, vysokej telesnej aktivity, príjmu ovocia a zeleniny a normálnej telesnej hmotnosti bolo u Číňanov spojené s podstatne nižšou záťažou ASKVO (29), ako to bolo predtým pozorované u Európanov. Zaujímavé je, že v Španielsku vynechanie raňajok bolo spojené s väčšou nekoronárnou a generalizovanou aterosklerózou, a to nezávisle od iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (30). Dôležité je zdôrazniť, že životný štýl sa dá ťažko meniť, dokonca aj u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a/alebo revaskularizáciou (31).

V štúdiu PURE zahŕňajúcej všetky hlavné časti sveta a s náborom 135 335 jedincov v rokoch 2003 až 2013 a s následným sledovaním do roku 2017 bol vyšší príjem ovocia, zeleniny a strukovín spojený s nižšou nekoronárnou a celkovou úmrtnosťou, pričom sa zistil nevýznamný trend v kardiovaskulárnej mortalite (32). Zistilo sa tiež, že iba tri porcie jedla denne pozostávajúce len z 375 g na deň sa spájali s podobným benefitom. To naznačuje, že optimálny prínos pre zdravie možno dosiahnuť skromnejšou konzumáciou ovocia, zeleniny a strukovín, než ako sa odporúčajú ich vysoké dávky v Európe a v USA. To je prístup, ktorý je pravdepodobnejšie cenovo dostupný v krajinách s nízkymi a strednými príjmami. Na rozdiel od populárneho názoru, vyšší príjem tukov sa nespájal s ASKVO alebo smrťou.

Napokon, kardiovaskulárne zdravie a mortalitu môžu ovplyvniť znečistenie ovzdušia, hluk a iné environmentálne stresory v závislosti od toho, kde sa osoba rozhodne žiť (33, 34). Napríklad dlhodobé vystavenie hluku z cestnej dopravy a znečisteniu okolitého ovzdušia bolo nepriaznivo spojené s kardiovaskulárnymi biochemickými rizikovými faktormi (35) a samotnými pacientmi hlásenou hypertenziou (36). Celosvetové znečistenie ovzdušia s aerodynamickým priemerom < 2,5 µm bolo v roku 2015 na piatom mieste v hodnotení faktorov úmrtnosti a počas 25 rokov sa jeho význam zvýšil (37).

Nízko denzitný lipoproteínový cholesterol (LDL)

Kauzálna úloha vysokého LDL cholesterolu v ASKVO bola jasne zdokumentovaná veľkými metaanalýzami viac ako 200 prospektívnych kohortových štúdií, mendelovských randomizačných štúdií a randomizovaných štúdií, ktoré zahŕňali vyše 2 milióny jedincov s viac ako 20 miliónmi osôb-rokov a obsahovali viac ako 150 000 prípadov ASKVO (38). Tento účinok sa zvýšil najmä s trvaním expozície vysokému LDL cholesterolu, čo naznačuje, že expozícia v genetických mendelovských randomizačných štúdiách určuje celoživotné riziko ASKVO (**obrázok 2**).



Obrázok 2 Asociácia zmien LDL-C s rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ako sa uvádza v metaanalýzach mendelovských randomizačných štúdií s celoživotnou 52-ročnou expozíciou (= dlhodobé sledovanie), v prospektívnych epidemiologických kohortových štúdiách s 12-ročným sledovaním a v randomizovaných štúdiách s päťročným sledovaním. Stúpajúci strmý sklon logaritmickej asociácie so zvyšujúcou sa dĺžkou doby sledovania naznačuje, že LDL cholesterol má kauzálny aj kumulatívny vplyv na riziko kardiovaskulárnych ochorení. KCHS, koronárna choroba srdca; LDL-C – nízko denzitný lipoproteínový cholesterol. Reprodukované so súhlasom Ferencea a spol. (38).

Zaujímavé je, že ak sa posudzovala kalcifikácia koronárnych artérií poľnohospodárskej populácie v bolívijskej Amazónii s LDL cholesterolom len 2,4 mmol/l (91 mg/dl), napriek vysokému infekčnému zápalovému zaťaženiu, mala päťnásobne nižšiu koronárnu aterosklerózu v porovnaní s industrializovanými populáciami (39).

Najčastejšie predpisované lieky na zníženie LDL cholesterolu sú statíny, ktoré znižujú endogénnu syntézu cholesterolu. Pomocou maximálnych dávok môžu statíny znížiť hladiny LDL cholesterolu až o 50 % a následné udalosti ASKVO o vyše 50 %. Taký veľký rozsah účinkov sa nedosiahne vždy, pravdepodobne kvôli slabej kompatibilita a kvôli interindividuálnej variabilite účinkov liekov. So statínmi pôsobia synergicky inhibítory PCSK9, ktoré prispievajú k zachovaniu LDL receptorov a zvyšujú ich hustotu na membráne pečenných buniek, čím sa zvyšuje pokles hladiny LDL cholesterolu.

Medzi kľúčové štúdie patria tie, ktoré sú zrealizované s inhibíciou PCSK9, v súčasnosti najefektívnejším prístupom k zníženiu LDL cholesterolu. V štúdii FOURIER bolo 27 564 pacientov s ASKVO a LDL cholesterolom $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/ dl) [alebo s non-HDL cholesterolom $> 2,6$ mmol/l

(100 mg/dl)] liečených intenzívnou statínovou liečbou, ktorí boli následne randomizovaní na evolokumab alebo placebo (3): LDL cholesterol sa znížil o 59 % na 0,8 mmol/l (30 mg/dl), príhody ASKVO sa znížili o 15 % (absolútne zníženie rizika o 1,5 %) a výskyt infarktu myokardu sa znížil o 27 % (absolútne zníženie rizika o 1,2 %). Navyše vopred špecifikovaná sekundárna analýza štúdie FOURIER poukázala na zníženie ASKVO pri dosiahnutom LDL cholesterolu < 0,2 mmol/l (8 mg/dl) (40). Naopak, neexistovali žiadne bezpečnostné problémy s veľmi nízkym LDL cholesterolom počas 2,2 rokov sledovania, vrátane nezmeneného diabetu. Celoživotne geneticky redukovaný PCSK9 však spôsobil malé zvýšenie rizika diabetu (41).

Ďalej EBBINGHAUS, podšťudia FOURIERu, skúmajúca kognitívne funkcie, nezistila rozdiely medzi skupinami počas 19 mesiacov (42). Podobne v mendelovskej randomizačnej štúdii zahŕňajúcej 111 194 jedincov, nízky LDL cholesterol spôsobený PCSK9 a HMGCR genetickými variantmi nemali žiadny kauzálny účinok na riziko Alzheimerovej choroby, vaskulárnu demenciu, akúkoľvek demenciu alebo Parkinsonovu chorobu (43). Tiež údaje zo 14 klinických štúdií fázy 2 a 3 s alirocumabom vs. placebo, s hladinami LDL cholesterolu

< 0,4 mmol/l (15 mg/dl) sa nespájali so zvýšením výskytu neurokognitívnych príhod (44). Podobný záver pochádza zo spojených údajov 12 štúdií vo fáze 2 a 3 s evolokumabom vs. placebo (45). A napokon, v štúdií IMPROVE-IT, v ktorej sa podával ezetimib, pacienti, ktorí dosiahli hladinou LDL cholesterolu < 0,8 mmol/l (30 mg/dl), mali podobný bezpečnostný profil v priebehu šesťročného obdobia v porovnaní s pacientmi dosahujúcimi vyššie koncentrácie LDL cholesterolu (46).

Dve randomizované štúdie porovnávajúce inhibítor PCSK9 bococizumab s placebom boli predčasne zastavené v dôsledku imunogénnych účinkov humanizovanej monoklonálnej protilátky bococizumab (47, 48): tento inhibítor PCSK9 časom stratil účinnosť kvôli vývoju autoproti látok proti lieku. Bococizumab nemal žiadny benefit v súvislosti s príhodami ASKVO v štúdií zahŕňajúcej pacientov s nižším rizikom a s veľmi krátkym sledovaním, ale mal významný prínos v štúdií s pacientmi s vyšším rizikom s dlhším sledovaním. Klinická štúdia ODYSSEY s použitím inhibície PCSK9 alirocumabom u pacientov po akútnom koronárnom syndróme stále prebieha. Na základe nových morbiditných štúdií s použitím PCSK9 inhibície sa v aktualizovanom ESC/EAS konsenzuálnom dokumente uvádzajú odporúčania o použití inhibície PCSK9 v klinickej praxi u pacientov s ASKVO alebo s familiárnou hypercholesterolémiou (FH) (49).

Je pozoruhodné, že PCSK9 málo interferujúca RNA terapia s incliseranom zistila nižšie hladiny PCSK9 a LDL cholesterolu v štúdií fázy 1 so zdravými dobrovoľníkmi (50) a medzi pacientmi s vysokým kardiovaskulárnym rizikom v štúdií vo fáze 2 (51). V 180. dni priemerné zníženie hladín LDL cholesterolu bolo 28 – 42 % po jedinej jednorazovej dávke incliseranu a 36 – 53 % po dvoch dávkach (51). Táto látka v súčasnosti vstupuje do klinického študijného programu 3. fázy. RNA interferujúce terapie znižujú PCSK9 proteín a ich výhodou je možnosť dlhého intervalu dávkovania raz za tri alebo šesť mesiacov. Okrem toho sa v experimentálnych štúdiách na APOE*3Leiden.CETP myšiach ukázalo, že imunizácia PCSK9 pomocou vakcíny AT04A anti-PCSK9 viedla k významnému zníženiu plazmatických lipidov, zníženiu systémového a vaskulárneho zápalu a aterosklerotických lézií v aorte (52). V súčasnosti prebieha štúdia vo fáze 1 s použitím uvedenej vakcíny.

A napokon, v štúdií HIJ-PROPER s pacientmi s akútnym koronárnym syndrómom, kde bol ezetimib pridaný k pitavastatínu, sa neznižil významne celkový výskyt ASKVO príhod. Veľkosť štúdie však bola obmedzená na < 2 000 pacientov a u tých, ktorí mali vyššiu absorpciu cholesterolu, sa pozorovala o 29 % znížená frekvencia výskytu ASKVO (absolútne zníženie rizika o 9,7 %) (53).

Familiárna hypercholesterolémia

Celosvetovo jeden z najväčších potenciálov v prevencii ASKVO je vyhľadanie a liečenie osôb s FH v ranom veku. Na

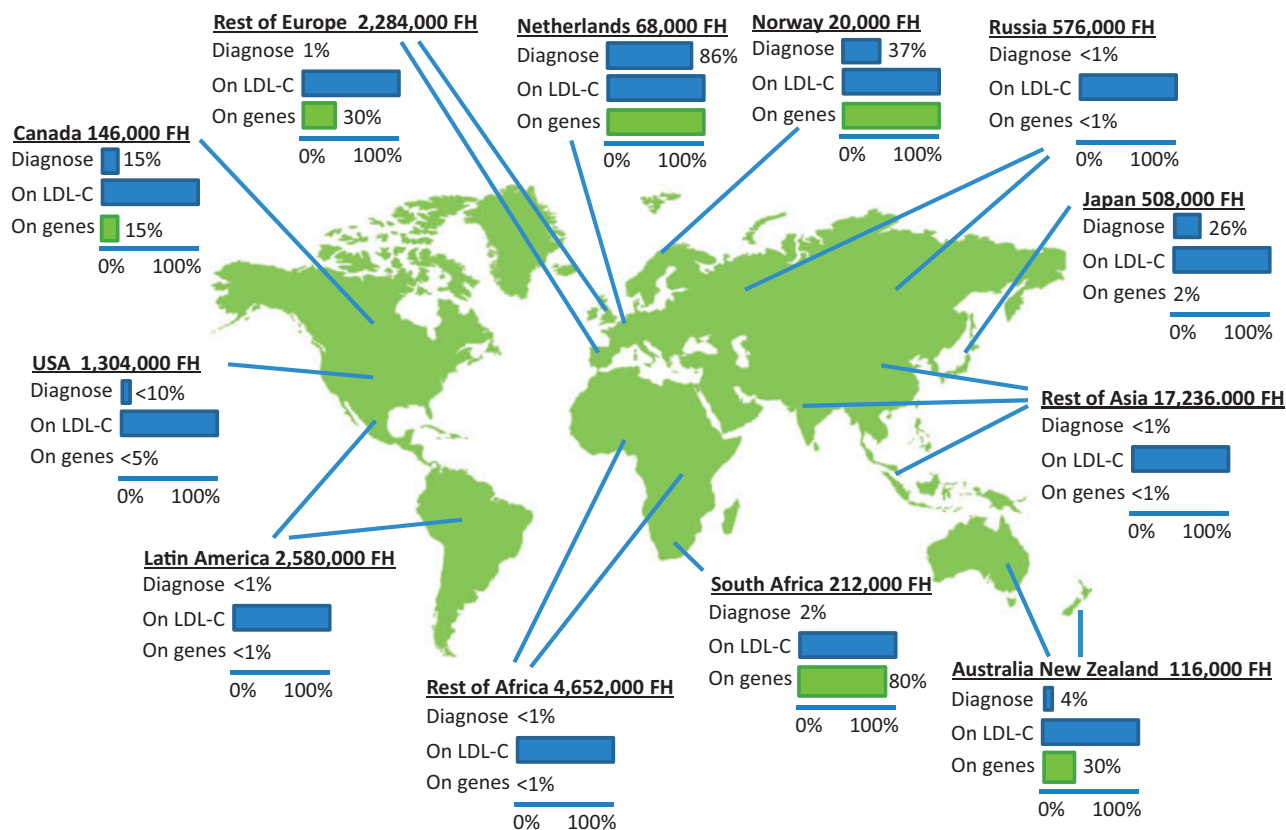
základe poznania, že FH sa vyskytuje približne 1/250 (skôr ako 1/500) (54 – 56), možno konštatovať, že FH je poddiagnostikovaná a nedostatočne liečená (57 – 59). Pretože inhibítory PCSK9 spolu so statínmi v súčasnosti ponúkajú efektívnu redukciu LDL cholesterolu pri FH, zvyšuje sa záujem o výskum FH. Po optimálnej liečbe statínmi inhibítory PCSK9 môžu znížiť hladinu LDL cholesterolu o ďalších 65 % u jedincov s heterozygotnou FH a až po rovnakú absolútnu hodnotu u veľmi zriedkavých jedincov s homozygotnou formou FH. Tie ale veľmi úzko závisia od typov mutácií, a tým vplývajú na schopnosť up-regulácie LDL receptorov.

Japonská štúdia dokumentovala, že klinické príznaky FH a mutácií FH ešte navyše pridali k riziku ASKVO nad samotne vysoký LDL cholesterol (60), s výnimkou Holandska, Nórska, viacerých ďalších európskych krajín a Kanady. Vo väčšine krajín sveta je FH nedostatočne diagnostikovaná a genetické testovanie sa nepoužíva (**obrázok na domov**) (61). Hoci Japonsko má relatívne vysoký stupeň skríningu FH, genetické testovanie sa v Japonsku používa len zriedka. Výhodou genetického testovania je použitie kaskádového skríningu indexu prípadov FH a členov ich rodiny (62). Takéto testovanie vo Veľkej Británii, vrátane následnej liečby znižujúcej hladinu cholesterolu má odhadované celoživotné náklady na testovanie príbuzenstva iba 1 212 Euro (£ 1092), ak je testovaných 3,2 príbuzných na index pozitívnej mutácie (63). Môžeme si teda dovoliť, aby sme nerobili skrining FH? (64).

Aby sa lepšie vyseletovali jedinci na genetické testovanie FH, založené na holandských údajoch a s validáciou v Kanade, bola vyvinutá on-line kalkulačka na odhad pravdepodobnosti mutácie FH u jednotlivých pacientov (65). Okrem toho u španielskych pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a LDL cholesterolom $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl), 9 % malo mutáciu FH (66). Použitie holandských kritérií (*Lipid Clinic Network Criteria*) alebo len jednoducho samotného vysokého LDL cholesterolu tiež zlepšilo nález tých, ktorí sú nositeľmi mutácií FH (55). Najoptimálnejšiu prahovú hodnotou pre koncentráciu LDL cholesterolu na rozlíšenie medzi dánskymi mutantnými nosičmi a nenosičmi predstavuje 4,4 mmol/l (170 mg/dl).

U detí s homozygotnou FH skorá statínová terapia rosuvastatínom znížila LDL cholesterol o 22 % (67) a u detí s heterozygotnou FH rosuvastatín spomalil progresiu hrúbky intima-media na krčnej artérii (68). Zaujímavé je, že pro-zápalový fenotyp monocytov u pacientov s FH bol tlmený poklesom hladiny LDL cholesterolu (69). Ďalej na základe španielskeho registra SAFEHEART, predikcia rizika ASKVO závisela od veku, pohlavia, predchádzajúceho ASKVO, krvného tlaku, indexu telesnej hmotnosti, hladiny LDL cholesterolu a lipoproteínu (a) (70). Nezávislá prediktívna hodnota lipoproteínu (a) pri FH pre ASKVO je v súlade s predchádzajúcimi nálezmi (71). Na záver možno povedať, že na základe údajov z 20-ročného sledovania v štúdií WOSCOPS môžeme definitívne konštatovať, že liečba statínom pacientov s LDL

Diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) in 2017 based on a frequency of 1:250



Obrázok na domov. Počet jedincov s familiárnou hypercholesterolémiou na základe odhadovanej frekvencie 1 : 250 vo všeobecnej populácii. *Diagnóza*, odhad osôb s diagnózou familiárnej hypercholesterolémie v roku 2017 ako podiel všetkých jedincov s familiárnou hypercholesterolémiou. V prípade LDL-C sa odhaduje podiel všetkých jedincov s diagnózou familiárnej hypercholesterolémie, ktorí majú diagnózu familiárnej hypercholesterolémie založenú výlučne na LDL cholesterolu (možno spolu s klinickými príznakmi familiárnej hypercholesterolémie). Na základe genetiky: odhaduje sa podiel všetkých jedincov diagnostikovaných s familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí majú diagnózu familiárnej hypercholesterolémie na podklade kombinácie genetického skríningu pre mutácie v receptoroch nízko denzitných lipoproteínov, apolipoproteín B alebo gény preproteín konverzázy subtilizín/ kexin typu 9 s LDL cholesterolom a možnými klinickými príznakmi.

FH – familiárna hypercholesterolémia. Reprodukované so súhlasom Nordestgaard a Benna (61).

cholesterolom $\geq 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) v primárnej prevencii je bezpečná a vedie k významnému zníženiu ASKVO príhod aj celkovej úmrtnosti (72).

Lipoproteín (a)

Genetické dôkazy dokumentujú, že lipoproteín (a) je kauzálny vo vzťahu k infarktu myokardu, aterosklerotickej stenóze a stenóze aortálnej chlopne, avšak nie je nevyhnutný pri vývoji skoréj aterosklerózy (73, 74). Doterajšie sústredenie smerovalo na genetické varianty, ktoré zvyšujú lipoproteín (a) a zvyšujú riziko ochorenia, ale v roku 2017 u jedincov s malými apolipoproteínovými (a) izoformami bol dokumen-

tovaný nový genetický variant, ktorý redukuje lipoproteíny (a) a riziko kardiovaskulárnych ochorení (75). Ďalším novým genetickým prístupom je použitie genetických variantov, ktoré sú spojené len s lipoproteínom (a) a nie s počtom kringlov IV-2 alebo *vice versa*. Zistilo sa, že vyššie riziko diabetu sa pozoruje pri nízkom lipoproteíne (a), čo sa vysvetľuje vysokým kringlom IV-2 a nie nízkym lipoproteínom (a) *per se* (76). Pre budúce agresívne znižovanie lipoproteínu (a) (74, 77) je potrebný potvrdzujúci výsledok.

Hladiny lipoproteínu (a) sa v Európe odlišujú; vysoký lipoproteín (a) však bol vo všetkých regiónoch spojený s vysokým rizikom ASKVO (78); absolútne koncentrácie lipoproteínu (a) v tejto štúdii boli nižšie ako v mnohých iných, čo poukazuje na potrebu ďalšej štandardizácie meraní lipoproteínu (a).

V súčasnosti na zníženie rizika ASKVO sú statíny liečbou u jedincov s vysokým lipoproteínom (a). Iné experimentálne terapie zahŕňajú aferézu, inhibítory PCSK9 a najdôležitejšie antisenzitívne oligonukleotidy zamerané na produkciu apolipoproteínu (a) (74, 77). Zaujímavé a prekvapivé je, že v štúdií len s 20 pacientmi s refraktérnou angínou pectoris sa aferézou lipoproteínov zlepšila perfúzia myokardu, aterosklerotická záťaž, záťažová kapacita a symptómy (79). Tieto zistenia môžu iniciovať štúdie u podobných pacientov s použitím inhibítorov PCSK9 alebo antisenzitívnych oligonukleotidov (80).

Triacylglyceroly a remnanty

Tri veľké randomizované dvojito zaslepené ASKVO mor-bimortalitné štúdie na znižovanie triacylglycerolov omega-3 masnými kyselinami alebo pemaifibrátom u jedincov už liečených statínom stále prebiehajú. Sú to štúdie REDUCE-IT (NCT01492361), STRENGTH (NCT02104817) a PROMINENT (NCT03071692). Medzitým sa zvýšila sila genetických dôkazov, že lipoproteíny bohaté na triacylglyceroly a remnantný (zvýškový) cholesterol predstavujú nezávislú príčinu ASKVO nezávisle od hladiny LDL cholesterolu (9). Zvýškový cholesterol je cholesterolový obsah všetkých lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly, môže byť alebo vypočítaný (celkový mínus LDL mínus HDL cholesterol), alebo teraz tiež meraný priamo na štandardných nemocničných autoanalyzátoch (81).

Jedinci bez funkčných mutácií v angiopoetínu podobnom proteínu 3 (ANGPTL3), známom inhibítore triacylglycerol degradujúcej lipoproteínovej lipázy, mali o 27 % nižšie triacylglyceroly, o 9 % nižší LDL cholesterol a o 41 % nižšie riziko ASKVO (82). Podobné výsledky sa zistili v nezávislej štúdií (83). Z farmakologického hľadiska, protilátky proti ANGPTL3 znížili triacylglyceroly až o 76 % a LDL cholesterol až o 23 % (2), kým antisenzitívne oligonukleotidy proti ANGPTL3 messenger RNA redukovali triacylglyceroly až o 63 % a LDL cholesterol až o 33 % (84).

Naopak, stav bez funkčných mutácií v lipoproteínovej lipáze vedie k zvýšeniu triacylglycerolov a zvýšeniu ASKVO rizika (85), čo podporujú už skoršie zistenia (86). Ďalšie nové pozorovania obsahujú údaje o tom, že autoprotilátky proti glykozylfosfatidyl-inozitolu ukotvenému HDL viažucemu proteínu 1 (GPI-HBP1), facilitátoru lipoproteínovej lipázy, vedú k ťažkým zvýšeniam triacylglycerolov (87). Spolu s predchádzajúcimi dôkazmi (9) vyššie uvedené zistenia z roku 2017 naznačujú, že farmakologicky zlepšená lipoproteínová lipázová aktivita priamo alebo cez blokovanie inhibítorov enzýmu vedie k nižším hladinám triacylglycerolov a nižšiemu riziku ASKVO.

Ďalšie nové pozorovanie spočíva v tom, že genetický variant súvisiaci s triacylglycerolmi bol spojený s kalcifikáciou mitrálneho prstenca (88). Budúce štúdie by mali preskúmať, či zníženie triacylglycerolov zníži ochorenie mitrálnej chlopne. Napokon, keďže v mnohých odporúčaníach na celom svete

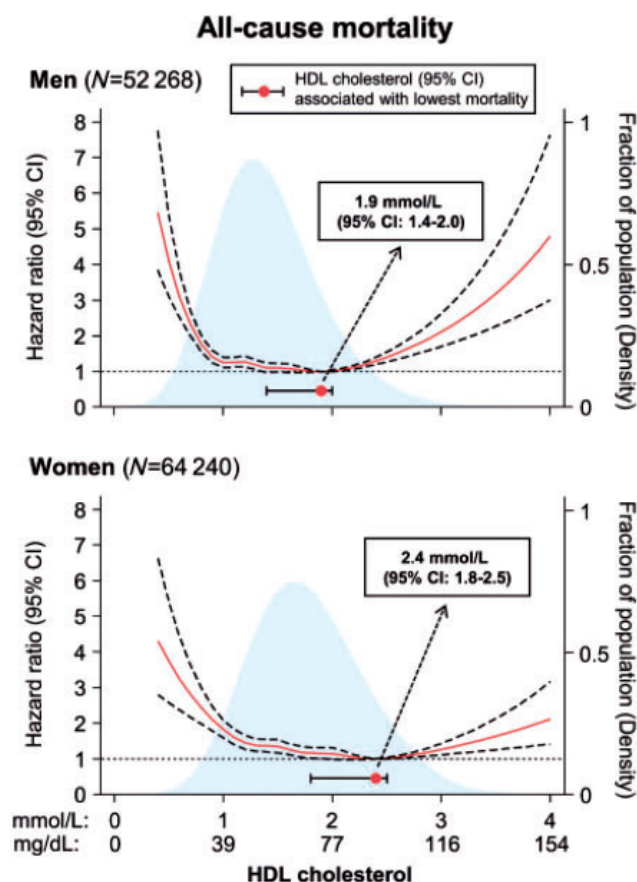
teraz odporúčame namiesto profilov lipidov nalačno skôr profily lipidov bez hladovania, priemerné hladiny triacylglycerolov počas viac ako 24-hodinového cyklu budú v budúcnosti samozrejme pre mnohých pacientov a klinických lekárov (89).

Vysoko denzitný lipoproteínový cholesterol (HDL)

Nízka hladina HDL cholesterolu sa považuje za rizikový marker (nie príčinný faktor) pre ASKVO. V minulosti sa predpokladalo, že vysoký HDL cholesterol by mohol zabrániť ateroskleróze, alebo by mohol pomôcť odvrátiť aterosklerózu tým, že sprostredkoval prenos cholesterolu z arteriálnej steny do pečene a následne došlo k vylúčeniu cholesterolu. Inhibítory CETP (cholesteryl ester transferázy proteínov) zvyšujú koncentráciu HDL cholesterolu blokovaním transferu cholesterolu medzi HDL a ostatnými lipoproteínovými časticami a nie nevyhnutne cez vychytávanie cholesterolu z arteriálnej steny. Výsledky nedávno publikovaných štúdií s CETP inhibítormi ukázali, že liečba CETP inhibítormi vedie k zvýšeniu HDL cholesterolu. V štúdií ACCELERATE (90) a v štúdií dal-OUTCOMES (91) nedošlo k výraznému zníženiu apolipoproteínu B a nebol prítomný vplyv na ASKVO (**obrázok 3**): randomizovaná štúdia Dal-GenE pokračuje v skúmaní kardiovaskulárnych účinkov dalcetapibu v geneticky definovanej populácii (92). V štúdií ILLUMINATE, kde bol prítomný 72 % nárast HDL cholesterolu, sa pozoroval nárast ASKVO a celkovej mortality (93). Negatívny výsledok štúdie ILLUMINATE sa spája s účinkami mimo cieľových parametrov štúdie. Hoci v nedávno publikovanej štúdií REVEAL HPS-3/TIMI-55 sa zaznamenal 9 % pokles ASKVO (absolútne zníženie rizika o 1,0 %), čo zodpovedá 104 % zvýšeniu HDL cholesterolu, pokles lipoproteínov obsahujúcich apolipoproteín B je pravdepodobne dôsledkom priaznivého účinku CETP inhibítorov (4) a je tiež podporený randomizovanou štúdiou o genetickej variabilite CETP inhibítorov a statínov (94). Žiadny z CETP inhibítorov nebude k dispozícii pre použitie v klinickej praxi. Je veľmi dôležité zdôrazniť, že súčasné Odporúčania ESC/EAS pre manažment dyslipidémií neodporúčajú hladinu HDL cholesterolu ako cieľ liečby v prevencii ASKVO (2).

Dôležité je, že kardiovaskulárny benefit anacetapibu nemožno priamo porovnávať so statínmi, ezetimibom alebo inhibítormi PCSK9, pretože mechanizmus účinku všetkých sa zakladá najmä na up-regulácii LDL receptorov, čo vedie k redukcii LDL cholesterolu. Naopak, CETP majú inhibičný vplyv na hodnoty LDL cholesterolu, ostatných lipoproteínov obsahujúcich apolipoproteín B a HDL cholesterol prostredníctvom výmeny cholesterolu a triacylglycerolov medzi lipoproteínovými časticami.

V minulosti sa predpokladalo, že vaskulárne účinky HDL cholesterolu sú u pacientov s ASKVO a chronickou chorobou obličiek zmenené, čiastočne v dôsledku zmien proteínovej nálože a tiež zastúpenia malých molekúl, ako je symetrický



Obrázok 4 HDL cholesterol a riziko celkovej mortality vo všeobecnej populácii. Uvedené údaje ukazujú, že na rozdiel od doterajších poznatkov extrémne vysoký HDL cholesterol sa vždy nespája s pozitívnymi výsledkami. Príčina tohto zistenia je v súčasnosti nejasná. Uvedené zistenia vedú k záveru, že pacienti s extrémne vysokým HDL cholesterolom by mali byť kandidátmi na prevenciu zníženia rizika predčasného úmrtia, na základe kombinovaných výsledkov z Kodaňskej všeobecnej populačnej štúdie (Copenhagen General Population Study) a štúdie srdca mesta Kodaň (Copenhagen City Heart Study) s celkovo 52 268 mužmi a 64 240 ženami. Hazard ratio (plná čiara) a 95 % konfidenčný interval (prerušované čiary) podľa veku a Coxovej regresie analýzy a obmedzených kubických drážok. Koncentrácia HDL cholesterolu spojená s najnižšou mortalitou bola určená ako referenčná. Svetlomodrá oblasť predstavuje distribúciu koncentrácií HDL cholesterolu u mužov a žien.

CI – konfidenčný interval; HDL – high-density lipoprotein cholesterol. Použitie s povolením Madsena a spol. (97)

dimetylgarginín (95). Táto skutočnosť má podporu v nedávnych nálezoch, ktoré potvrdili, že u pacientov s vysokými hladinami symetrického dimetylgarginínu je zvýšený HDL cholesterol spojený s nepriaznivými kardiovaskulárnymi výsledkami (96).

Okrem toho v rozsiahlej analýze dvoch kodaňských prospektívnych populačných štúdií bolo dokázané, že populácia

mužov a žien s extrémne vysokou hladinou HDL cholesterolu má paradoxne vysokú celkovú mortalitu (97) (obrázok 4), čo naznačuje, že vysoké hodnoty HDL cholesterolu musia byť interpretované s opatrnosťou, a že nie vždy sú nevyhnutne prospešné. Pri vysokých koncentráciách HDL cholesterolu nemusia mať všetky HDL častice správnu funkciu.

Zápal

Zápal má rozhodujúcu úlohu v procese aterosklerózy a ASKVO (98), rovnako ako pri rakovine (99). Intraarteriálne akumulované lipoproteíny spúšťajú a modulujú subklinický zápal a tvorbu cytokínov a C-reaktívneho proteínu. Aj napriek agresívnej liečbe statínmi a kontrole LDL cholesterolu pretrvávajú reziduálne riziko. Reziduálny zápal a reziduálne riziko bolo predmetom skúmania v štúdií CANTOS.

Do štúdie CANTOS bolo zaradených 10 061 pacientov po prekonaní infarktu myokardu, ktorí mali C-reaktívny proteín ≥ 2 mg/L napriek používaniu agresívnych liečebných stratégií v sekundárnej prevencii. Závety štúdie zahŕňajú dôkaz, že protizápalová liečba so zameraním na interleukín-1 β s canakinumabom v najvyššej dávke znížila ASKVO o 14 % (redukcia absolútneho rizika ≈ 2 %), celkovú onkologickú mortalitu o 51 % (redukcia absolútneho rizika $\approx 2,5$ %) a incidencia karcinómu pľúc klesla o 67 % (redukcia absolútneho rizika $\approx 1,6$ %) (5, 100). Nežiaduce účinky zahŕňali celkovo nízky nárast fatálnych infekcií alebo sepsy, ale aj priaznivý účinok na osteoartrózu a dnu. Kardiovaskulárny benefit sa dosiahol pri dávke 150 mg canakinumabu, avšak priniesol i zvýšenú mortalitu v dôsledku infekcií, čo znamená úzke terapeutické okno vzhľadom na zápalové procesy.

Následná štúdia obsahovala návrh, že výška poklesu C-reaktívneho proteínu po podaní jednorázovej dávky canakinumabu by mohla poskytnúť jednoduchú klinickú metódu na identifikáciu jedincov, ktorí budú profitovať z pokračujúcej liečby (101). Uvedené údaje naznačujú, že platí: menej je lepšie pre redukciu zápalu s canakinumabom.

Ešte nie je jasné, či a kedy bude canakinumab dostupný na prevenciu ASKVO. Dôležité je rozpoznať hodnotu výsledkov klinických štúdií, akou je štúdia CANTOS, pre mechanistický pohľad na vývoj infarktu myokardu (102). Napríklad, pomohli by nám takéto údaje zacielené na zápal a jeho vaskulárny vplyv pomôcť lepšie pochopiť relatívnu úlohu ruptúry plaku a erózie plaku pri infarkte myokardu?

Významné reziduálne ASKVO riziko pretrvávajú napriek optimalizácii životného štýlu a aplikovanej medikamentózne liečby podľa ESC/EAS odporúčaní (1, 2), taktiež po pridaní liečby canakinumabom (5), cholesterol znižujúcej liečbe s inhibítorom absorpcie cholesterolu ezetimibom (103), inhibítormi PCSK9 evolocumabom (3) a bococizumabom (48), bezafibrátom (104), alebo s CETP inhibítorom anacetrapibom (4). Preto je stále veľká potreba prevencie ASKVO.

Diabetes mellitus

Významný posun v liečbe diabetes mellitus typu 2 (DM2) sa zaznamenal so zavedením inhibítorov sodíkového/glukózových kotransportérov 2 (SGLT-2i). Uvedená skupina liekov zabraňuje opätovnej absorpcii glukózy z moča, čo vedie ku glukozúrii a zníženiu glykémie v krvi. Zdá sa, že táto skupina liekov má aditívne, nie úplne identifikované účinky, ktoré zvyšujú ochranný účinok na kardiovaskulárny systém. Tieto lieky redukujú riziko kardiovaskulárnych komplikácií, ochorenia obličiek a smrti nad rámec kontroly glykémie (105 – 107). Benefity sa potvrdili u 10 142 pacientov s DM2 a vysokým KV rizikom v štúdiách CANVAS a CANVAS-Renal designovaných so zameraním na zhodnotenie vplyvu na albuminúriu (108). Canagliflozín taktiež spomalil progresiu albuminúrie a zhoršovania funkcie obličiek. Vzhľadom na zvýšené riziko amputácií je u pacientov s takýmto rizikom pri užívaní canagliflozínu opodstatnená zvýšená starostlivosť (108). Podobne liraglutid, agonista receptora glukagónového peptidu 1 (GLP1), redukoval nielen ASKVO (109), ale taktiež sa dosiahla redukcia vývoja a progresie diabetickej nefropatie (110).

Následne CVD-REAL, veľká observačná štúdia s pacientmi s DM2 (15 % mali dokázané ASKVO a 85 % nemali ASKVO) dokázala, že lieky zo skupiny SGLT-2i znižujú riziko vývoja srdcového zlyhávania a celkovej mortality (111). Štúdia CVD-REAL Nordic – vďaka úplným populačným registrom obyvateľstva v Dánsku, Nórsku a Švédsku – preukázala, že SGLT-2i tiež prispievajú k zníženiu kardiovaskulárnej mortality a morbidity (112). Tieto retrospektívne kohortové štúdie rozširujú výsledky ďalších štúdií EMPA-REG OUTCOME (106) a CANVAS (108) na neselektovanú populáciu pacientov s DM2. Predpokladané potvrdenia výsledkov uvedených štúdií by mali priniesť prebiehajúce štúdie, ako napríklad DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozín; NCT01730534), s výstupmi v roku 2019, určite ovplyvnia klinickú prax v oblasti primárnej prevencie.

U pacientov s inzulínovou rezistenciou (ale nie diabetom) a s anamnézou prekonanej cerebrovaskulárnej príhody tiazolidindiónový liek pioglitazón v štúdii IRIS ukázal 24 % zníženie ASKVO (absolútna redukcia rizika 2,8 %) a zníženie progresie do diabetu (113). Výsledky štúdie IRIS posilňujú nové postoje ku konkrétnemu lieku na cievne ochorenia. Pioglitazón môže predstavovať liek v sekundárnej prevencii u vybraných pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením. Štúdia TOSCA IT potvrdila kardiovaskulárnu bezpečnosť liekov znižujúcich hladinu glukózy používaných v druhej línii (114). Štúdia TOSCA skúmala účinky pridaného pioglitazónu vs. sulfonylurea na incidenciu ASKVO u pacientov s nedostatočne kontrolovanou glykémiou pri liečbe metformínom. Štúdia bola predčasne zastavená z dôvodu neprospešnosti. Potvrdený bezpečný profil kombinácie cenovo dostupných liekov pioglitazónu a sulfonylurey môže podporiť štúdie s „novšími“ liekmi na zníženie hladiny glukózy.

Štúdia EXSCEL zaradila najväčšiu patientsku populáciu, ktorá užíva GLP1 receptor agonistov so zameraním na kardiovaskulárne ukazovatele. Zaradených bolo viac ako 14 500 pacientov z 35 krajín (115). U pacientov s DM2 so širokou škálou kardiovaskulárneho rizika exenatid s predĺženým uvoľňovaním, podávaný jedenkrát týždenne, v porovnaní s placebom potvrdil kardiovaskulárnu bezpečnosť. Hoci primárny cieľ účinnosti ASKVO príhod nedosiahol štatistickú významnosť, nominálne bolo 11,4 % ASKVO príhod pozorovaných v ramene liečených exenatidom vs. 12,2 % ASKVO príhod v placebovom ramene. Očakávajú sa ďalšie informácie z prebiehajúcich štúdií s cieľom definovať účinky konkrétnych liekov, ktoré poskytnú ďalšie poznatky o mechanizme kardiovaskulárneho benefitu. Uvedené závery umožnia tieto lieky implementovať do súčasných liečebných algoritmov a zdravotnej ekonomiky.

U pacientov s DM2 a vysokým rizikom ASKVO porovnanie dlhodobého pôsobiaceho inzulínu degludec vs. bazálny inzulín glargine ukázalo zníženie výskytu ťažkých hypoglykemických príhod o 40 % a súčasne bol degludec non inferiórny vzhľadom na výskyt ASKVO (116). Intenzívna intervencia životného štýlu u pacientov s DM2 vedie k redukcii užívania liekov na zníženie hladiny glukózy, ale nie k lepšej kontrole glykémie (117).

Zaujímavé je, že hoci sa počas krátkodobej liečby inhibítormi PCSK9 nezvýšilo riziko diabetu (3, 48), celoživotne geneticky znížená aktivita PCSK9 a zodpovedajúci nižší LDL cholesterol spôsobil malý nárast rizika diabetes mellitus, ale iba u pacientov s poruchou hladinou glukózy nalačno (41). Taktiež sa dokázalo, že genetické predpoklady a nadhmotnosť a obezita – vyjadrená prostredníctvom zvýšeného indexu telesnej hmotnosti alebo pomeru pás/boky – sú príčinné spojené so zvýšeným rizikom diabetu a ASKVO (118 – 121). U zdravej ázijskej populácie bez komorbidít boli porucha glykémie nalačno a prehypertenzia dôležitými rizikovými faktormi fibrilácie predsiení (122).

Artériová hypertenzia

Nedostatočná adherencia k liečbe a oneskorené začatie antihypertenzívnej liečby predstavujú dôležité, ale zabúdané piliere kardiovaskulárnej prevencie. Predchádzajúce štúdie dokázali zníženie hodnôt tlaku krvi (TK) po katéetrovej ablácii – denervácii obličiek (123). Veľká štúdia SYMPPLICITY HTN-3 však nepotvrdila uvedené závery (124), pravdepodobne kvôli nedostatočne vykonanej ablácii, nedostatočnej adherencii k antihypertenzívnej liečbe a/alebo v dôsledku výberu pacientov (125). Štúdia SPYRAL HTN-OFF MED randomizovala pacientov s artériovou hypertenziou, ktorí neboli liečení alebo prerušili antihypertenzívnu liečbu a vykonala rozsiahlejšiu a distálnejšiu denerváciu renálnych artérií. Design štúdie bol zaslepený, vrátane falošných procedúr v kontrolnej skupine

pacientov, u ktorých sa testovala lieková compliance (125). Hodnoty STK namerané v ambulancii klesli o 10 mmHg, hodnoty STK namerané pri 24-hodinovom ambulantnom monitoringu TK poklesli o 6 mmHg, pričom sa nezistili žiadne nežiaduce príhody. Hoci tieto nové údaje o renálnej denervácii sú zaujímavé, mali by byť interpretované opatrne, najmä vzhľadom na predchádzajúce zlyhania. Napriek tomu tieto výsledky s prísne zaslepeným dizajnom (vrátane falošnej procedúry) stanovujú nový štandard pre budúce intervenčné a chirurgické klinické štúdie.

Významné zníženie TK by mohlo spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ako to bolo v štúdií SPRINT, kde jedinci, ktorí dosiahli intenzívne zníženie hodnôt TK o 15 mmHg, benefitovali z poklesu kardiovaskulárnych príhod a mortality (126). Títo jedinci mali podobné fyzické, mentálne výsledky, vrátane depresívnych epizód, ako jedinci, ktorí dostávali štandardnú liečbu (127). V metaanalýzach hypertenzných pacientov vo veku ≥ 65 rokov intenzívnym znížením TK sa znižovali kardiovaskulárne ochorenia, kardiovaskulárna mortalita a zlyhanie srdca, ale zvýšil sa výskyt zlyhania obličiek (128). Napokon, nedávno publikovaná populačná štúdia dokumentovala transgeneračné riziko hypertenzie od starých rodičov cez rodičov až po vnúčatá (129).

Artériová a venózna trombóza

Artériová trombóza, najmä trombóza koronárnych artérií je najčastejším príkladom akútnych vaskulárnych syndrómov, ako napríklad akútny infarkt myokardu alebo končatinová ischémia. V štúdií COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) bolo zaradených celkovo 27 395 pacientov so stabilným aterosklerotickým vaskulárnym ochorením, ktorí dostávali alebo kombináciu rivaroxaban plus aspirín, alebo samotný rivaroxaban, alebo samotný aspirín (6). Štúdia bola predčasne zastavená z dôvodu 24 % nižšieho výskytu ASKVO (absolútne zníženie rizika o 1,3 %) a o 18 % nižšieho výskytu úmrtí (absolútne zníženie rizika o 0,7 %) v ramene pacientov liečených rivaroxabanom plus aspirínom vs. rameno pacientov liečených iba samotným aspirínom. Na druhej strane však došlo k 70 % zvýšeniu krvácaní (zvýšenie absolútneho rizika o 1,2 %). Mladší pacienti v porovnaní s pacientmi vyššieho veku dosiahli relatívne väčšiu redukciu ASKVO a súčasne mali nižšie riziko krvácania. Očakávajú sa výsledky vplyvu pridania inhibítorov protónovej pumpy na výskyt krvácaní, ako bolo testované v protokole štúdie. Nie je jasné, akú nízku dávku rivaroxabanu užívanú súčasne s aspirínom možno porovnávať s duálnou protidoštičkovou liečbou alebo s kombináciou rivaroxaban plus P2Y₁₂ inhibítor. V podskupine štúdie COMPASS – 27 % pacientov s chronickým periférnym artériovým ochorením liečených kombináciou rivaroxaban plus aspirín vs. aspirín samotný došlo k redukcii výskytu amputácií (130). Keďže liečba pacie-

tov s periférnym artériovým ochorením nemá veľkú medicínu dôkazov, nízka dávka rivaroxabanu poskytuje dôležitú novú liečebnú stratégiu pre túto vysokorizikovú skupinu pacientov.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom použitie duálnej antitrombotickej liečby nízkou dávkou rivaroxabanu alebo aspirínu v kombinácii s klopidoogrelom alebo tikagrelom vedie k podobnému výskytu krvácaní – u 5 % pacientov (131). Dôležité je, že prerušenie liečby akýmkoľvek priamym orálnym antikoagulanciom tri dni pred elektívnym invazívnym výkonom zabezpečí minimálne koncentrácie priameho orálneho antikoagulancia u takmer všetkých pacientov (132).

V Dánskej štúdií bolo randomizovaných > 50 000 mužov vo veku 65 – 74 rokov s cieľom skríningu aneurizmy brušnej aorty, periférneho artériového ochorenia a artériovej hypertenzie. Pacientom, ktorí boli diagnostikovaní v skríningovej skupine, bolo ponúknuté následné klinické sledovanie a liečba, vrátane chirurgického riešenia a medikamentózneho terapie. V skupine pacientov došlo primárne v dôsledku začatia farmakologickej liečby k 7 % redukcii celkovej mortality (redukcia absolútneho rizika 0,6 %) (133). Dôležité je, že mortalita v dôsledku aneurizmy abdominálnej aorty sa môže odlišovať v jednotlivých krajinách a môže byť ovplyvnená počtom chirurgických výkonov a priemerom aneurizmy v čase výkonu (134). Nízky členkovo-ramenný index identifikuje pacientov s aneurizmou abdominálnej aorty a je ukazovateľom príhod ASKVO, ale v menšej miere, ako je prítomnosť zvýšenej kalcifikácie koronárnych artérií (135).

Artériová trombóza závisí od vulnerability aterosklerotického plaku, ktorá sa môže odlišovať u pacientov, ktorí užívajú/neužívajú statíny. U pacientov, ktorí užívajú statíny, je vulnerability nižšia v dôsledku redukcie zápalu v lipidovej časti plaku (136). V tejto súvislosti je zaujímavé nové pozorovanie, že u pacientov s aterosklerózou dochádza k subklinickému zápalu, ktorý chronicky ovplyvňuje hematopoetický systém (137).

Metaanalýzy observačných štúdií s venóznym tromboembolizmom dokázali 27 % redukciu rekurentného venózneho tromboembolizmu u pacientov liečených statínom (138), v súlade so zisteniami randomizovanej štúdie JUPITER (139). Na záver možno povedať, že u pacientov s venóznym tromboembolizmom, ktorí pokračovali v užívaní antikoagulačnej liečby rivaroxabanom, sa zredukovalo riziko rekurentnej príhody približne o 70 % v porovnaní s pacientmi liečenými aspirínom, a to bez signifikantného zvýšenia výskytu krvácaní (140), ako už predtým dokázali štúdie s ostatnými non vitamín K dependentnými antagonistami (NOAK).

Odporúčania a konsenzus odborníkov

Napriek tomu, že statíny majú odporúčania založené na rozsiahlej medicíne dôkazov tak v primárnej, ako aj sekundárnej prevencii ASKVO (1, 2), kompliance s liečbou

statínmi predstavuje závažný celosvetový problém (141, 142), čiastočne v dôsledku negatívneho tlaku médií (143, 144). V dôsledku prerušenia liečby statínmi dochádza k zvýšenému riziku vzniku infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality (143 – 146). Na podporu tohto tvrdenia máme údaje zo štúdie ASCOT-LLA, kedy v oboch zaslepených ramenách (rameno pacientov užívajúcich atorvastatín a rameno pacientov užívajúcich placebo) sa zistil podobný výskyt nežiaducich svalových prejavov, avšak po odslepení a pri následnom sledovaní pacientov počas 2,3 roka bol prítomný 41 % nárast výskytu svalových nežiaducich účinkov v skupine pacientov, ktorí vedeli, že užívajú atorvastatín (147). Každý pacient, ktorý udáva intoleranciu statínov, vrátane svalových symptómov, by mal byť preto starostlivo vyšetrený svojím lekárom, vrátane lepšej diagnostiky statínovej intolerancie, a následne by mal absolvovať konzultáciu, ako pokračovať v liečbe statínom napriek vnímaným vedľajším účinkom (141, 142, 148).

V ostatnom období došlo k aktualizácii väčšiny odporúčaní na prevenciu kardiovaskulárných ochorení (1, 149 – 154). Napriek tomu, že všetky odporúčania používajú rovnakú medicínu dôkazov na usmernenie v modifikácii životného štýlu a nevyhnutnosti lekárskej intervencie, jednotlivé odporúčania sa odlišujú. Napríklad odporúčania ACC/AHA v porovnaní s odporúčaniami ESC/EAS kladú vyššiu prioritu užívaniu statínov v primárnej prevencii ako u pacientov, ktorí už prekonalí ASKVO (155). Uvedený rozdiel vysvetľuje skutočnosť, že odporúčania ACC/AHA odporúčajú užívanie statínov u viacerých pacientov v porovnaní s odporúčaniami ESC/EAS. Európske odporúčania sú limitované používaním SCORE algoritmu na stanovenie rizika ASKVO. SCORE algoritmus je založený na ASKVO mortalite v kohortách zaradených pred mnohými rokmi a je limitovaný použitím u jedincov vo veku 40 – 65 rokov (156, 157). Riziko ASKVO sa zvyšuje u pacientov vo veku nad 65 rokov (156). Vek je v tejto skupine najdôležitejším prediktorom rizika ASKVO. Argumenty sa odlišujú vzhľadom na to, v akom veku by mala byť iniciovaná liečba statínmi (158, 159).

Hoci rizikové skóre ACC/AHA nadhodnocuje riziko ASKVO, najmä pre populáciu v Číne (160), európske ESC/EAS SCORE môže v niektorých populáciách nadhodnotiť riziko ASKVO ešte viac (155). Ideálne rizikové skóre ASKVO je preto potrebné prispôbiť (rekalibrovať) v každej krajine a etnickej skupine ešte pred začatím liečby statínmi. V roku 2017 NICE odporúčania (149) zaviedli algoritmus rizika vo Veľkej Británii UK QRISK3, ktorý použil na vývoj nového skórovacieho systému aktuálne údaje z 981 ambulancií praktických lekárov u celkovo 7,9 miliónov pacientov vo veku 25 – 84 rokov v Anglicku. Tento algoritmus bol následne overený v ďalších 328 ambulanciách praktických lekárov u 2,7 milióna pacientov (161).

V roku 2017 sa celosvetovo zaviedlo v rôznych odporúčaníach a konsenzoch odborníkov stanovenie lipidového spektra

u pacientov nie nalačno oproti preferenčne stanovovaného lipidového spektra nalačno (89), a to vrátane Veľkej Británie (149), Európy (1, 2, 162), Kanady (150, 151), Brazílie (163) a USA (153, 164, 165). Na záver je potrebné uviesť, že nové odporúčania v USA pre manažment artériovej hypertenzie znížili cieľové hodnoty tlaku krvi. Nová definícia artériovej hypertenzie je $\geq 130/80$ mmHg systolického/diastolického tlaku krvi (predtým 140/90 mmHg) (166), čím sa výrazne zvýšil podiel dospelaj populácie USA, ktorí sú indikovaní na antihypertenzívnu liečbu alebo na intenzifikovanú antihypertenzívnu liečbu.

Záver

Rok 2017 bol veľmi prínosný vzhľadom na štúdie v prevencii ASKVO, vrátane medzníkových randomizovaných klinických štúdií, genetických mendelejevských štúdií a observačných prospektívnych kohortových štúdií. **Obrázok 1** znázorňuje niektoré nové koncepcie ďalších preventívnych opatrení v sekundárnej prevencii u pacientov s koronárnou chorobou srdca už pri liečbe statínom, aspirínom, inhibítorom ACE a betablokátorom. Mnohé nové koncepcie však čakajú na potvrdenie ďalšími štúdiami a na ich testovanie v klinickej praxi.

Pokladáme za dôležitý poznatok, že v odpovedi na mnohé lieky uvedené v tomto prehľade bola zaznamenaná výrazná interindividuálna variabilita. Preto je potrebné pri všetkých nových (a starých) liekoch monitorovať reakciu, najmä v čase, keď ekonomické tlaky zaväzujú klinických lekárov k optimálnemu využívaniu terapeutických stratégií na individuálnom základe.

Konflikt záujmov: nebol deklarovaný.

Literatúra

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van DI, Verschuren WM. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS

- guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
4. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217–1227.
5. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Balantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131.
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim J-H, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinn KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
7. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*;doi:10.1093/eurheartj/ehx628. Published online ahead of print 27 November 2017.
8. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, Timpson N, Davey SG. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008;27:1133–1163.
9. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547–563.
10. Davey SG, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet* 2014;23:R89–R98.
11. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L, Huerta JM, Agnoli C, Freisling H, Weiderpass E, Wennberg P, van der AD, Arriola L, Benetou V, Boeing H, Bonnet F, Colorado-Yohar SM, Engstrom G, Eriksen AK, Ferrari P, Grioni S, Johansson M, Kaaks R, Katsoulis M, Katzke V, Key TJ, Matullo G, Melander O, Molina-Portillo E, Moreno-Iribas C, Norberg M, Overvad K, Panico S, Quiros JR, Saieva C, Skeie G, Steffen A, Stepien M, Tjonneland A, Trichopoulou A, Tumino R, van der Schouw YT, Verschuren WMM, Langenberg C, Di AE, Riboli E, Wareham NJ, Danesh J, Butterworth AS. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*;doi:10.1093/eurheartj/ehx448. Published online 14 August 2017.
12. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014;174:15–22.
13. Hansen L, Netterstrøm MK, Johansen NB, Rønn PF, Vistisen D, Husemoen LLN, Jørgensen ME, Rod NH, Færch K. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: a 10-year follow-up of the Inter99 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1934–1942.
14. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, Vaidya D, Burke GL, Woodward M, Anderson CA. Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: evidence against metabolically healthy obesity from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4117–4124.
15. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, Nirantharakumar K. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1429–1437.
16. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, DeMicco DA, Messerli FH, Waters DD. Body-weight fluctuations and outcomes in coronary disease. *N Engl J Med* 2017;376:1332–1340.
17. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, Dossus L, Dartois L, Fagherazzi G, Kaaks R, Kuhn T, Boeing H, Aleksandrova K, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Larsen SC, Redondo Cornejo ML, Agudo A, Sanchez Perez MJ, Altzibar JM, Navarro C, Ardanaz E, Khaw KT, Butterworth A, Bradbury KE, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Grioni S, Vineis P, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita B, Siersema P, Leenders M, Beulens JWJ, Uiterwaal CU, Wallstrom P, Nilsson LM, Landberg R, Weiderpass E, Skeie G, Braaten T, Brennan P, Licaj I, Muller DC, Sinha R, Wareham N, Riboli E. Coffee drinking and mortality in 10 European countries: a multinational cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:236–247.
18. Park SY, Freedman ND, Haiman CA, Le ML, Wilkens LR, Setiawan VW. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality among Nonwhite populations. *Ann Intern Med* 2017;167:228–235.
19. Nordestgaard AT, Nordestgaard BG. Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: observational and Mendelian randomization analyses in 95 000–223 000 individuals. *Int J Epidemiol* 2016;45:1938–1952.
20. Ding M, Huang T, Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Ellervik C, Qi L. Dairy consumption, systolic blood pressure, and risk of hypertension: Mendelian randomization study. *BMJ* 2017;356:j1000.
21. Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C. Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98, 529 Danish adults. *Int J Epidemiol* 2015;44:587–603.
22. Brunner S, Herbel R, Drobiesch C, Peters A, Massberg S, Kaab S, Sinner MF. Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW). *Eur Heart J* 2017;38:2100–2106.
23. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, George J, Britton A, Bobak M, Casas JP, Dale CE, Denaxas S, Shah AD, Hemingway H. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ* 2017;356:j909.

24. Xi B, Veeranki SP, Zhao M, Ma C, Yan Y, Mi J. Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:913–922.
25. Whitman IR, Agarwal V, Nah G, Dukes JW, Vittinghoff E, Dewland TA, Marcus GM. Alcohol abuse and cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:13–24.
26. Tillmann T, Vaucher J, Okbay A, Pikhart H, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Tamosiunas A, Malyutina S, Hartwig FP, Fischer K, Veronesi G, Palmer T, Bowden J, Davey SG, Bobak M, Holmes MV. Education and coronary heart disease: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017;358:j3542.
27. Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Ilidromiti S, Fan Y, Ntut UE, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JM. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J* 2017;38:116–122.
28. Lyall DM, Celis-Morales CA, Anderson J, Gill JM, Mackay DF, McIntosh AM, Smith DJ, Deary IJ, Sattar N, Pell JP. Associations between single and multiple cardiometabolic diseases and cognitive abilities in 474 129 UK Biobank participants. *Eur Heart J* 2017;38:577–583.
29. Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, Tang X, Zhang W, Qian Y, Huang Y, Wang X, Chen J, Chen Z, Qi L, Li L, Chen J, Chen Z, Collins R, Li L, Peto R, Avery D, Boxall R, Bennett D, Chang Y, Chen Y, Chen Z, Clarke R, Du H, Gilbert S, Hacker A, Holmes M, Iona A, Kartsonaki C, Kerosi R, Kong L, Kurmi O, Lancaster G, Lewington S, Lin K, McDonnell J, Mei W, Millwood I, Nie Q, Radhakrishnan J, Rafiq S, Ryder P, Sansome S, Schmidt D, Sherliker P, Sohoni R, Turnbull I, Walters R, Wang J, Wang L, Yang L, Yang X, Bian Z, Chen G, Guo Y, Han B, Hou C, Lv J, Pei P, Qu S, Tan Y, Yu C, Zhou H, Pang Z, Gao R, Wang S, Liu Y-M, Du RR, Zang Y, Cheng L, Tian X, Zhang H, Lv S, Wang J, Hou W, Yin J, Jiang G, Zhou X, Yang L, He H, Yu B, Li Y, Mu H, Xu Q, Dou M, Ren J, Wang S, Hu X, Wang H, Chen J, Fu Y, Fu Z, Wang X, Weng M, Zheng X, Li Y, Li H, Wang Y, Wu M, Zhou J, Tao R, Yang J, Ni C, Zhang J, Hu Y, Lu Y, Ma L, Tang A, Zhang S, Jin J, Liu J, Tang Z, Chen N, Huang Y, Li M, Meng J, Pan R, Jiang Q, Zhang W, Liu Y, Wei L, Zhou L, Chen N, Guan H, Wu X, Zhang N, Chen X, Tang X, Luo G, Li J, Chen X, Zhong X, Liu J, Sun Q, Ge P, Ren X, Dong C, Zhang H, Mao E, Wang X, Wang T, Zhang X, Zhang D, Zhou G, Feng S, Chang L, Fan L, Gao Y, He T, Sun H, He P, Hu C, Lv Q, Zhang X, Yu M, Hu R, Wang H, Qian Y, Wang C, Xie K, Chen L, Zhang Y, Pan D, Huang Y, Chen B, Yin L, Jin D, Liu H, Fu Z, Xu Q, Xu X, Zhang H, Xiong Y, Long H, Li X, Zhang L, Qiu Z. Adherence to healthy lifestyle and cardiovascular diseases in the Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1116–1125.
30. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, Ordovás JM, Sanz J, Fernández-Friera L, López-Melgar B, Mendiguren JM, Ibáñez B, Bueno H, Peñalvo JL. The importance of breakfast in atherosclerosis disease: insights from the PESA study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1833–1842.
31. Minneboo M, Lachman S, Natterse M, Jørstad HT, ter Riet G, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Peters RJG, Riezebos RK, van Liebergen RAM, van der Spank A, van Dantzig JM, de Milliano PAR, van Hessen MWJ, Kragten JA, Jaarsma W, den Hartog FR, Bartels GL, Aengevaeren WRM, van Rossum P, Anneveldt A, de Vries CJ. Community-based lifestyle intervention in patients with coronary artery disease: the RESPONSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:318–327.
32. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusuf K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2037–2049.
33. Munzel T, Sorensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook J, Chen LC, Brook RD, Rajagopalan S. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *Eur Heart J* 2017;38:550–556.
34. Munzel T, Sorensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook FR, Chen LC, Brook RD, Rajagopalan S. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II-mechanistic insights. *Eur Heart J* 2017;38:557–564.
35. Cai Y, Hansell AL, Blangiardo M, Burton PR, de HK, Doiron D, Fortier I, Gulliver J, Hveem K, Mbatchou S, Morley DW, Stolk RP, Zijlema WL, Elliott P, Hodgson S. Long-term exposure to road traffic noise, ambient air pollution, and cardiovascular risk factors in the HUNT and lifelines cohorts. *Eur Heart J* 2017;38:2290–2296.
36. Fuks KB, Weinmayr G, Basagana X, Gruzdeva O, Hampel R, Oftedal B, Sorensen M, Wolf K, Aamodt G, Aasvang GM, Aguilera I, Becker T, Beelen R, Brunekreef B, Caracciolo B, Cyrys J, Elosua R, Eriksen KT, Foraster M, Fratiglioni L, Hilding A, Houthuijs D, Korek M, Kunzli N, Marrugat J, Nieuwenhuijsen M, Ostenson CG, Penell J, Pershagen G, Raaschou-Nielsen O, Swart WJR, Peters A, Hoffmann B. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Eur Heart J* 2017;38:983–990.
37. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, Balakrishnan K, Brunekreef B, Dandona L, Dandona R, Feigin V, Freedman G, Hubbell B, Jobling A, Kan H, Knibbs L, Liu Y, Martin R, Morawska L, Pope CAIII, Shin H, Straif K, Shaddick G, Thomas M, van DR, van DA, Vos T, Murray CJL, Forouzanfar MH. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the global burden of diseases study 2015. *Lancet* 2017;389:1907–1918.
38. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472.

39. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, Wann LS, Allam AH, Beheim B, Frohlich B, Sutherland ML, Sutherland JD, Stieglitz J, Rodriguez DE, Michalik DE, Rowan CJ, Lombardi GP, Bedi R, Garcia AR, Min JK, Narula J, Finch CE, Gurven M, Thomas GS. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* 2017;389:1730–1739.
40. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962–1971.
41. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey SG, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144–2153.
42. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633–643.
43. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017;357:j1648.
44. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471–482.
45. Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, Djedjous C, Wu Y, Geller M, Uhart M, Somaratne R, Wasserman SM. Pooled safety analysis of evolocumab in over 6000 patients from double-blind and open-label extension studies. *Circulation* 2017;135:1819–1831.
46. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, White JA, Tershakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:547–555.
47. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517–1526.
48. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527–1539.
49. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJJ, Boren J, Farnier M, Ference BA, Gielen S, Graham I, Grobbee DE, Hovingh GK, Luscher TF, Piepoli MF, Ray KK, Stroes ES, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Pinto F, Tokgozoglu L, Bax JJ, Catapano AL. 2017 update of ESC/EAS task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*;doi:10.1093/eurheartj/ehx549. Published online 16 October 2017.
50. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376:41–51.
51. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430–1440.
52. Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Jukema JW, Staffler G, Princen HMG, Galabova G. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur Heart J* 2017;38:2499–2507.
53. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:2264–2276.
54. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE, Stalenhoef AF, Wiegman A, de GJ, Fouchier SW, Kastelein JJ, Hovingh GK. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015;36:560–565.
55. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen general population study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384–1394.
56. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med* 2016;375:1628–1637.
57. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
58. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS,

- Steinhagen-Thiessen E, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Aversa M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen M-R, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
59. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Aversa M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AFH, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen M-R, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
 60. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:1573–1579.
 61. Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur Heart J* 2017;38:1580–1583.
 62. Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia and the use of genetic testing. *JAMA* 2017;318:381–382.
 63. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, Humphries SE. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J* 2017;38:1832–1839.
 64. Stoekenbroek RM, Kastelein JJP, Hovingh GK. Can we afford not to screen for FH? *Eur Heart J* 2017;38:1840–1842.
 65. Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, Brisson D, Kastelein JJ, Hovingh GK, Hutten BA. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:565–573.
 66. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, Dominguez F, Quintana L, Lluís-Ganella C, Escudier JM, Ortega J, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1732–1740.
 67. Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, Skovby F, Gaudet D, Sokal E, Charng MJ, Mohamed M, Luirink I, Raichlen JS, Sundén M, Carlsson SC, Raal FJ, Kastelein JJP. Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1162–1170.
 68. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label). *Circulation* 2017;136:359–366.
 69. Bernelet Moens SJ, Neele AE, Kroon J, van der Valk FM, Van den Bossche J, Hoeksema MA, Hoogeveen RM, Schnitzler JG, Baccara-Dinet MT, Manvelian G, de Winther MPJ, Stroes ESG. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:1584–1593.
 70. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Zambón D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea Á, Sanchez Muñoz-Torrero JF, Padró T, Argüeso R, Miramontes-González JP, Badimón L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolemia cohort study). *Circulation* 2017;135:2133–2144.
 71. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:577–587.
 72. Vallejo-Vaz A, Robertson M, Catapano A, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above. Analyses from the WOSCOPS (West of Scotland coronary prevention study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017;136:1878–1891.
 73. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953–1975.
 74. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J* 2017;38:1553–1560.
 75. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Eca Guimaraes de AM, Lamina C, Schonherr S, Forer L, Haun M, Losso JL, Kottgen A, Schmidt K, Utermann G, Peters A, Gieger C, Strauch K, Finkbein A, Bale R, Zoller H, Paulweber B, Eckardt KU, Huttenhofer A, Huber LA, Kronenberg F. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J* 2017;38:1823–1831.
 76. Tolbus A, Mortensen MB, Nielsen SF, Kamstrup PR, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Kringle IV Type 2, not low lipoprotein(a), as a cause of diabetes: a novel genetic approach using SNPs associated selectively with lipoprotein(a) concentrations or with Kringle IV Type 2 repeats. *Clin Chem* 2017;63:1866–1876.
 77. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692–711.
 78. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Jorgensen T, Linneberg A, Niiranen T, Salomaa V, Jousilahti P, Yarnell J, Ferrario MM, Veronesi G, Brambilla P, Signorini SG, Iacoviello L, Costanzo S, Giampaoli S, Palmieri L, Meisinger

- C, Thorand B, Kee F, Koenig W, Ojeda F, Kontto J, Landmesser U, Kuulasmaa K, Blankenberg S. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2017;38:2490–2498.
79. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, Rhodes S, Pottle A, Wage R, Banya W, Gatehouse PD, Giri S, Collins P, Pennell DJ, Barbir M. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017;38:1561–1569.
80. von Eckardstein A. Will you, nill you, I will treat you: the taming of lipoprotein(a). *Eur Heart J* 2017;38:1570–1572.
81. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen general population study. *Clin Chem* 2017.
82. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, McCarthy S, Van Hout CV, Bruse S, Danský HM, Leader JB, Murray MF, Ritchie MD, Kirchner HL, Habegger L, Lopez A, Penn J, Zhao A, Shao W, Stahl N, Murphy AJ, Hamon S, Bouzelmat A, Zhang R, Shumel B, Pordy R, Gipe D, Herman GA, Sheu WHH, Lee I-T, Liang K-W, Guo X, Rotter JL, Chen Y-DI, Kraus WE, Shah SH, Damrauer S, Small A, Rader DJ, Wulff AB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, van den Hoek AM, Princen HMG, Ledbetter DH, Carey DJ, Overton JD, Reid JG, Sasiela WJ, Banerjee P, Shuldiner AR, Borecki IB, Teslovich TM, Yancopoulos GD, Mellis SJ, Gromada J, Baras A. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:211–221.
83. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, Natarajan P, Klarin D, Emdin CA, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2054–2063.
84. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Croke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377:222–232.
85. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, O'Dushlaine C, Liu D, Stitzel NO, Natarajan P, Nomura A, Emdin CA, Gupta N, Borecki IB, Asselta R, Duga S, Merlini PA, Correa A, Kessler T, Wilson JG, Bown MJ, Hall AS, Braund PS, Carey DJ, Murray MF, Kirchner HL, Leader JB, Lavage DR, Manus JN, Hartzel DN, Samani NJ, Schunkert H, Marrugat J, Elosua R, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander ES, Rader DJ, Danesh J, Ardisson D, Gabriel S, Willer C, Abecasis GR, Saleheen D, Dewey FE, Kathiresan S. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA* 2017;317:937–946.
86. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency: frequency in the general population, effect on plasma lipid levels, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1997;96:1737–1744.
87. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg JJ, Moulin P, Charriere S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017;376:1647–1658.
88. Afshar M, Luk K, Do R, Dufresne L, Owens DS, Harris TB, Peloso GM, Kerr KF, Wong Q, Smith AV, Budoff MJ, Rotter JL, Cupples LA, Rich SS, Engert JC, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, Thanassoulis G. Association of triglyceride-related genetic variants with mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2941–2948.
89. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1637–1646.
90. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlane E, Wolski K, Ruotolo G, Vangero B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933–1942.
91. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099.
92. Tardif JC, Rhoads D, Rheume E, Dube MP. CETP: pharmacogenomics-based response to the CETP inhibitor dalcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:396–400.
93. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
94. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;318:947–956.
95. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschner K, Krankel N, Kania G, Zewinger S, Akhmedov A, Shi Y, Martin T, Perisa D, Winnik S, Muller MF, Sester U, Wernicke G, Jung A, Gutteck U, Eriksson U, Geisel J, Deanfield J, von EA, Luscher TF, Fliser D, Bahlmann FH, Landmesser U. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013;38:754–768.
96. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, Lehmann M, Triem S, Jennings RT, Petrakis I, Dressel A, Lepper PM, Scharnagl H, Ritsch A, Thorand B, Heier M, Meisinger C, de Las Heras GT, Koenig W, Wagenpfeil S, Schwedhelm E, Boger RH, Laufs U, von EA, Landmesser U, Luscher TF, Fliser D, Marz W, Meinitzer A, Speer T. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017;38:1597–1607.

97. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:2478–2486.
98. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
99. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–867.
100. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ, Ridker P, Lorenzatti A, Krum H, Varigos J, Siostrzonek P, Sinnaeve P, Fonseca F, Nicolau J, Gotcheva N, Genest J, Yong H, Urina-Triana M, Milicic D, Cifkova R, Vettus R, Koenig W, Anker SD, Manolis AJ, Wyss F, Forster T, Sigurdsson A, Pais P, Fucili A, Ogawa H, Shimokawa H, Veze I, Petrauskiene B, Salvador L, Kastelein J, Cornel JH, Klemsdal TO, Medina F, Budaj A, Vida-Simiti L, Kobalava Z, Otasevic P, Pella D, Lainscak M, Seung K-B, Commerford P, Dellborg M, Donath M, Hwang J-J, Kultursay H, Flather M, Ballantyne C, Bilazarian S, Chang W, East C, Everett B, Forgosh L, Glynn R, Harris B, Libby P, Ligueros M, Thuren T, Bohula E, Charmarathi B, Cheng S, Chou S, Danik J, McMahon G, Maron B, Ning MMing, Olenchock B, Pande R, Perlstein T, Pradhan A, Rost N, Singhal A, Taqueti V, Wei N, Burris H, Cioffi A, Dalseg AM, Ghosh N, Gralow J, Mayer T, Rugo H, Fowler V, Limaye AP, Cosgrove S, Levine D, Lopes R, Scott J, Thuren T, Ligueros M, Hilkert R, Tamesby G, Mickel C, Manning B, Woeicke J, Tan M, Manfreda S, Ponce T, Kam J, Saini R, Banker K, Salko T, Nandy P, Tawfik R, O'Neil G, Manne S, Jirvankar P, Lal S, Nema D, Jose J, Collins R, Bailey K, Blumenthal R, Colhoun H, Gersh B, Glynn RJ. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833–1842.
101. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; on behalf of the CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2017;pii:S0140-6736(17)32814-3. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
102. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, Pasterkamp G, Owens GK. The CANTOS trial: one important step for clinical cardiology but a giant leap for vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:e174–e177.
103. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De LP, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
104. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
105. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411–419.
106. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
107. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von EM, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
108. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de ZD, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
109. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
110. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–848.
111. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jorgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegard J, Hammar N, Fenici P. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017;136:249–259.
112. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nystrom T, Eriksson JW, Bodegard J, Norhammar A. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:709–717.
113. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321–1331.
114. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del PS, Maggioni AP, Rivelles AA, Squatrito S, Giorda CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisano G, Sacco M, Signorini S, Cappellini F, Perriello G, Babini AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buz-zetti R, Clemente G, Di CG, Iannarelli R, Cordera R, La MO, Zamboni C, Scaranna C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotta F, Di BA, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De CS, Zavaroni D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di BP, Fornengo P, Riccardi G. Ef-

- fects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887–897.
115. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
 116. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB. Efficacy and safety of degludec versus glargine in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732.
 117. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, Hansen LS, Zacho M, Wedell-Neergaard AS, Nielsen ST, Iepsen UW, Langberg H, Vaag AA, Pedersen BK, Ried-Larsen M. Effect of an intensive lifestyle intervention on glycemic control in patients with Type 2 diabetes. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:637–646.
 118. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Timpson NJ, Minelli C. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med* 2012;9:e1001212.
 119. Afzal S, Brondum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:298–306.
 120. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Zekavat SM, Hsiao AJ, Kathiresan S. Genetic association of waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits, Type 2 diabetes, and coronary heart disease. *JAMA* 2017;317:626–634.
 121. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM, White J, Prieto-Merino D, Zabaneh D, Engmann JEL, Shah T, Wong A, Warren HR, McLachlan S, Trompet S, Moldovan M, Morris RW, Sofat R, Kumari M, Hypponen E, Jefferis BJ, Gaunt TR, Ben-Shlomo Y, Zhou A, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Mutsert R, Noordam R, Caulfield MJ, Jukema JW, Worrall BB, Munroe PB, Menon U, Power C, Kuh D, Lawlor DA, Humphries SE, Mook-Kanamori DO, Sattar N, Kivimaki M, Price JF, Davey SG, Dudbridge F, Hingorani AD, Holmes MV, Casas JP. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and Type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization analysis. *Circulation* 2017;135:2373–2388.
 122. Lee SS, Ae KK, Kim D, Lim YM, Yang PS, Yi JE, Kim M, Kwon K, Bum PW, Joung B, Park J. Clinical implication of an impaired fasting glucose and prehypertension related to new onset atrial fibrillation in a healthy Asian population without underlying disease: a nationwide cohort study in Korea. *Eur Heart J* 2017;38:2599–2607.
 123. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.
 124. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–1401.
 125. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390:2160–2170.
 126. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
 127. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, Gure TR, Kimmel PL, Kirchner K, Morisky DE, Newman J, Olney C, Oparil S, Pawowski NM, Powell J, Ramsey T, Simmons DL, Snyder J, Supiano MA, Weiner DE, Whittle J. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017;377:733–744.
 128. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:486–493.
 129. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasan RS, Cheng S. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort study. *Eur Heart J* 2017;38:2300–2308.
 130. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;pii:S0140-6736(17)32409-1. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
 131. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundl H, Strony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardissino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Guray U, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017;389:1799–1808.
 132. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, Vasse M, Golmard JL, Mullier F, Gouin-Thibault I.

- Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431–2439.
133. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256–2265.
 134. Karthikesalingam A, Vidal-Diez A, Holt PJ, Loftus IM, Schermerhorn ML, Soden PA, Landon BE, Thompson MM. Thresholds for abdominal aortic aneurysm repair in England and the United States. *N Engl J Med* 2016;375:2051–2059.
 135. Geisel MH, Bauer M, Hennig F, Hoffmann B, Lehmann N, Mohlenkamp S, Kroger K, Kara K, Muller T, Moebus S, Erbel R, Scherag A, Jockel KH, Mahabadi AA. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population. *Eur Heart J* 2017;38:1815–1822.
 136. Nilsson J. Atherosclerotic plaque vulnerability in the statin era. *Eur Heart J* 2017;38:1638–1644.
 137. van der Valk FM, Kuijk C, Verweij SL, Stiekema LCA, Kaiser Y, Zeerleder S, Nahrendorf M, Voermans C, Stroes ESG. Increased haematopoietic activity in patients with atherosclerosis. *Eur Heart J* 2017;38:425–432.
 138. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:1608–1612.
 139. Glynn RJ, 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, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851–1861.
 140. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van BB, Pap AE, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–1222.
 141. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De BG, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
 142. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S, Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* 2017;38:2473–2479.
 143. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016;37:908–916.
 144. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, Van ST, Goldacre B, Smeeth L, Bhaskaran K. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ* 2016;353:i3283.
 145. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:221–227.
 146. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, Chen L, Huang L, Dent R, Kent ST, Muntner P, Rosenson RS. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1386–1395.
 147. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:2473–2481.
 148. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GE, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1290–1301.
 149. NICE Guidance. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (June 17 2017).
 150. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J Jr, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GB, McPherson R, Ngui D, Poirier P, Sievenpiper JL, Stone JA, Thanassoulis G, Ward R. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263–1282.
 151. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, Cloutier L, Gelfer M, Lamarre-Cliche M, Milot A, Bolli P, Tremblay G, McLean D, Tobe SW, Ruzicka M, Burns KD, Vallee M, Prasad GV, Lebel M, Feldman RD, Selby P, Pipe A, Schiffrin EL, McFarlane PA, Oh P, Hegele RA, Khara M, Wilson TW, Penner SB, Burgess E, Herman RJ, Bacon SL, Rabkin SW, Gilbert RE, Campbell TS, Grover S, Honos G, Lindsay P, Hill MD, Coutts SB, Gubitz G, Campbell NR, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Prebtani A, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Petrella RJ, Hiremath S, Drouin D, Lavoie KL, Hamet P, Fodor G, Gregoire JC, Lewanczuk R, Dresser GK, Sharma M, Reid D, Lear SA, Moullec G, Gupta M, Magee LA, Logan AG, Harris KC, Dionne J, Fournier A, Benoit G, Feber J, Poirier L, Padwal RS, Rabi DM. Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569–588.
 152. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, Gillman MW, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, LeFevre ML, Mangione CM, Phillips WR, Owens DK, Phipps MG, Pignone MP. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US pre-

- ventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016;316:1997–2007.
153. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23:1–87.
154. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785–1822.
155. Mortensen MB, Nordestgaard BG, Afzal S, Falk E. ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in non-diabetic Europeans: the Copenhagen general population study. *Eur Heart J* 2017;38:586–594.
156. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2017;38:2259–2263.
157. Ray KK, Kastelein JJ. Time to change the SCORE? *Eur Heart J* 2017;38:595–597.
158. Leening MJG, Cook NR, Ridker PM. Should we reconsider the role of age in treatment allocation for primary prevention of cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2017;38:1542–1547.
159. Jackson R, Kerr A, Wells S. ‘Should we reconsider the role of age in treatment allocation for primary prevention of cardiovascular disease?’ No, but we can improve risk communication metrics. *Eur Heart J* 2017;38:1548–1552.
160. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, Michos ED, Sandfort V, Kronmal RA, McClelland RL, Blaha MJ. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J* 2017;38:598–608.
161. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
162. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GE, Sypniewska G, Wiklund O, Boren J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von EA, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944–1958.
163. Scartezini M, Ferreira CEDS, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, Sumita NM, Barcelos LE, Faludi AA, Santos RD, Malachias MVB, Aquino JL, Galoro CAO, Sabino C, Gurgel MHC, Turatti LAA, Hohl A, Martinez TLDR. Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling. *Arq Bras Cardiol* 2017;108:195–197.
164. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292–2333.
165. 2Downs JR, O’Malley PG. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2015;163:291–297.
166. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison HC, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;pii:S0735-1097(17)41519-1. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.