

# Меморандум Международного общества по изучению атеросклероза:

## Общие рекомендации по лечению дислипидемии

### Полный отчет

#### Введение

Международное общество по изучению атеросклероза (International Atherosclerosis Society, IAS) разработало руководство по терапии дислипидемии. Это руководство было создано на основе материалов комитета IAS, в состав которого входили представители разных стран. Его рекомендации основаны на интерпретации имеющихся данных, представленных большинством членов рабочей группы. Разработанный меморандум представлен далее. Исполнительным комитетом IAS были выбраны пятнадцать членов комитета, которые были приглашены в качестве авторского коллектива. Они действовали и как эксперты, и как представители различных регионов мира. Коллективу были представлены заранее подготовленные и отобранные вопросы по образу жизни и терапии дислипидемии. Полученные ответы были организованы в виде материалов комитета IAS. По этим материалам были представлены ключевые рекомендации. Для описания общей картины в начале каждого раздела приводится краткое описание проблемы. Получившийся черновой вариант был представлен членам комитета IAS. В черновой вариант были добавлены исправления, после чего новый черновой вариант вновь был представлен на рассмотрение. Это черновой вариант был также представлен на рассмотрение Исполнительному совету IAS. Все комментарии были сопоставлены и внесены в еще один промежуточный вариант, который был представлен на одобрение Исполнительному комитету IAS. После этого документ был представлен организациям-членам IAS для комментариев и ратификации. Многие организации-члены представили полезные комментарии, которые использовались для создания окончательного варианта этого документа.

Таким образом, эти рекомендации являются результатом международного консенсуса. Они основываются на трех основных линиях данных: эпидемиологические исследования, генетические исследования и клинические исследования. Там, где это применимо, рекомендации дополнительно основываются на результатах патологических исследований, фармакологических и метаболических исследований, менее масштабных клинических исследований, метаанализов клинических исследований, исследований на животных и фундаментальных научных данных. В каждой линии данных есть сильные и слабые стороны. Эпидемиологические исследования проводились по всему миру. Обширная база данных популяционных исследований позволяет связать холестерин и липопротеины с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы. Стабильность и выраженность этих взаимосвязей дала возможность определить оптимальные уровни холестерина, необходимые для профилактики атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Хотя эпидемиология является результатом множества взаимодействующих факторов, стабильность результатов многих исследований позволяет преодолеть этот

недостаток. Генетическая эпидемиология снижает возможность влияния дополнительных факторов посредством одной переменной – генетических мутаций. При общем ограниченном объеме генетических данных, они очень информативны в отношении взаимосвязи уровней холестерина с риском атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наконец, клинические исследования, в особенности рандомизированные клинические исследования, позволяют проверить отдельные факторы, обычно – лекарственную терапию. Этот факт привел к тому, что группы, одобрявшие эти указания, отдали предпочтение именно данным рандомизированных клинических исследований. При этом большинство рандомизированных клинических исследований являются испытаниями лекарственных препаратов. Преимущественное использование данных рандомизированных клинических исследований при разработке указаний в значительной мере ограничивает эти указания рекомендациями по применению лекарственных препаратов; надежных данных рандомизированных клинических исследований образа жизни остается немного. Кроме того, рандомизированные клинические исследования лекарственных препаратов выполняются в различных популяциях. Рандомизированные клинические исследования с участием здоровых добровольцев обычно не отражают весь объем популяции. Наконец, в большинстве случаев рандомизированные клинические исследования спонсированы фармакологической промышленностью. Они разработаны, главным образом, для получения официальной регистрации для препаратов и не отвечают на критические вопросы по клиническим вмешательствам. Комитет IAS признает огромный объем полезной информации, полученной в результате рандомизированных клинических исследований, но также помещает данные этих исследований в контексте эпидемиологических и генетических данных.

Большинство исследователей обмена липидов полагают, что атеросклероз в значительной мере является проблемой образа жизни. Это мнение основывается на эпидемиологических данных, а не на данных рандомизированных клинических исследований. Создание руководства исключительно на основании данных рандомизированных клинических исследований лекарственных препаратов превращает фармакологию в единственное решение проблем, связанных с нездоровым образом жизни. Лекарственная терапия действительно может превзойти по эффективности образ жизни при вторичной профилактике, однако преимущественное применение лекарственной терапии не может быть лучшим решением при первичной профилактике. Некоторые исследователи предлагают концепцию, согласно которой лекарственные препараты должны использоваться в рамках общественного здравоохранения для первичной профилактики. Вместо этого комитет IAS отдает предпочтение изменению образа жизни для исключения нездоровых привычек. Лекарственная терапия остается в резерве для пациентов с высоким риском.

Хотя данные рандомизированных клинических исследований ограничены, их результаты в значительной степени согласуются с эпидемиологическими данными. Эпидемиологические исследования показывают, что высокие уровни холестерина в сыворотке приводят к повышенному риску ишемической болезни сердца (ИБС), в то время как низкие уровни соответствуют низкой частоте ИБС (Pooling Project Research Group 1978; Stamler et al. 1986; Anderson et al. 1987; Law et al. 1994). В соответствии с эпидемиологическими исследованиями данные рандомизированных клинических исследований показывают, что снижение концентрации холестерина в сыворотке крови снижает риск развития ишемической болезни сердца и нарушений мозгового кровообращения (Lipid Research Clinics Program 1984; Rossouw et al. 1990; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; Shepherd et al. 1995; Lewis et al. 1998; Downs et al. 1998; The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease Study Group 1998; Schwartz et al. 2001; Heart Protection Study Collaborative Group 2002; Serruys et al. 2002; Shepherd et al. 2002; Holdaas et al. 2003; Sever 2003; Colhoun et al. 2004; de Lemos 2004; Grundy et al. 2004; Pedersen et al. 2005; LaRosa et al. 2005; Ray et al. 2005; Amarengo et al. 2006). Эти согласующиеся данные и являются краеугольным камнем руководства по контролю уровня холестерина.

Группа авторов руководства признает, что разные популяции могут различаться по многим важным показателям. Хотя авторы руководства сделали попытку выработать как можно более универсальные рекомендации, для отдельных стран и популяций необходимо сделать дополнительные поправки.

Другие аналогичные организации также создали указания по терапии дислипидемии. В течение более чем 25 лет Национальный институт сердца, легких и крови (США) спонсировал Национальную образовательную программу (National Cholesterol Education Program, NCEP). Основным результатом этой программы были отчеты Группы терапии у взрослых лиц (Adult Treatment Panel, ATP). Самым свежим отчетом является отчет ATP III (Expert Panel 2001, NCEP 2002). Подготовка отчета ATP IV приостановлена. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, АНА) и Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology Foundation) также выпустила указания, среди которых самыми свежими являются указания по вторичной профилактике (Smith et al. 2011). Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology, ESC) и европейское общество по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) выпустили объединенные указания по контролю дислипидемии (Catapano 2011). Организации в других странах также разработали указания по контролю уровня липидов и по снижению риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все эти указания хранятся на сайте IAS ([www.athero.org](http://www.athero.org)) и представляют собой кладовую информации для всех интересующихся лиц и организаций.

# Первичная профилактика

## Введение

Первичная профилактика призвана предотвратить изначальное развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом. К этим заболеваниям относятся ишемическая болезнь сердца, острые нарушения мозгового кровообращения и другие атеросклеротические поражения сосудов. Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза являются главной причиной смерти в мире (Bonow et al. 2002); заболеваемость такими заболеваниями и смертность из-за них возрастают при урбанизации и индустриализации (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011). Поскольку преобладание сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза возрастает с увеличением возраста, а снижение ранней смертности из-за инфекций и нарушений питания еще больше увеличит преобладание таких заболеваний. Для снижения общей мировой заболеваемости необходимо снизить частоту возникновения новых заболеваний.

*Патогенез атеросклероза.* Для развития атеросклероза, а вместе с ним и повышения частоты сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, необходимо некоторое повышение концентраций липопротеинов низкой плотности (NCEP 2002; De Backer et al. 2003; Genest et al. 2003). Содержание липопротеинов низкой плотности составляет более чем 75% от общего уровня атерогенных липопротеинов, а оставшаяся часть представлена содержащими большое количество холестерина остатками от липопротеинов, богатых триглицеридами. Последние играют более важную роль при повышении уровня триглицеридов. Когда липопротеины низкой плотности инфильтрируют стенку артерии, это приводит к появлению и развитию атеросклероза; повышение уровней липопротеинов низкой плотности уже само по себе приводит к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Роль липопротеинов низкой плотности лучше всего видна на примере семейной гиперхолестеринемии (Brown and Goldstein 1976). У лиц страдающих семейной гиперхолестеринемией, развивается ранний атеросклероз и клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза даже при отсутствии других факторов риска (Goldstein et al. 2001). Ни один из других факторов риска не может приводить к тем же последствиям. В популяциях с низкими концентрациями липопротеинов низкой плотности присутствие других факторов риска (курение, артериальная гипертензия, низкие концентрации липопротеинов высокой плотности или диабет) не приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Grundey et al. 1990). Эти другие факторы риска, по всей видимости, ускоряют течение атеросклероза в тех случаях, когда уровни липопротеинов низкой плотности достаточно высоки для того чтобы атеросклероз начал развиваться. В связи с этим основные усилия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза должны быть направлены на снижение концентраций липопротеинов низкой плотности и дальнейшее поддержание их на низком уровне в течение всей жизни. Липопротеины низкой плотности вызывают развитие атеросклероза по нескольким механизмам. После проникновения в стенку артерии липопротеины низкой плотности задерживаются в ней и модифицируются, что приводит к их захвату макрофагами (Tabas et al. 2007). Макрофаги, насыщенные липидами, называются пенистыми макрофагами. Расширение областей с пенистыми макрофагами приводит к образованию так называемых жировых прожилок. Жировые прожилки вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток, в результате чего образуются фиброзные утолщения (фиброзные бляшки) (Wang et al. 2012). Продолжение инфильтрации липопротеинами низкой плотности приводит к обогащению липидами поверхностных частей фиброзных бляшек. Эти области могут проникать вглубь фиброзных бляшек, что называется разрывом бляшки (Falk et al. 2013). Когда происходит такой разрыв, содержимое бляшки выходит наружу и вызывает тромбоз. Разрыв бляшки и тромбоз коронарных артерий являются причиной острого коронарного синдрома. При разрывах бляшек в системе сонной артерии возникают острые нарушения мозгового кровообращения. Все эти этапы наблюдаются у лиц с семейной

гиперхолестеринемией и показывают, каким образом повышенные уровни липопротеинов низкой плотности уже сами по себе могут приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Поскольку липопротеины низкой плотности являются основными переносчиками холестерина, им уделяется наибольшее внимание в контексте развития атеросклероза. Кроме того, большое количество холестерина содержится в липопротеинах низкой плотности, которые также обладают атерогенным потенциалом (Chung et al. 1994; Rapp et al. 1994; Havel 2000; Veniant et al. 2000; Twickler et al. 2005; Varbo et al. 2013). Наиболее атерогенная форма липопротеинов очень низкой плотности содержит частично деградировавшие липопротеины очень низкой плотности, которые называются липопротеинами промежуточной плотности. Атерогенным компонентом липопротеинов очень низкой плотности является входящий в их состав холестерин, а не триглицериды. Липопротеины промежуточной плотности содержат особенно много холестерина. В качестве атерогенных липопротеинов липопротеины очень низкой плотности особенно важны у лиц с гипертриглицеридемией (Jeppesen et al. 1998).

Процессы, описанные выше, ускоряются под действием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. К *важнейшим факторам риска* относятся курение сигарет, артериальная гипертензия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и сахарный диабет (NCEP 2002). Эти факторы риска действуют в процессе одного или нескольких этапов развития атеросклероза и усиливают образование бляшек или вызывают их разрыв. *Провоцирующие факторы риска*, также участвуют в развитии атеросклероза или его осложнений, хотя их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза понятна менее хорошо. К этим факторам относятся состояния, усиливающие предрасположенность к воспалительным реакциям и к тромбозам, а также некоторые из форм дислипидемии. К *фоновым факторам риска* относятся атерогенные диеты, ожирение, сниженная физическая активность и генетическая предрасположенность. Они обуславливают развитие важнейших и провоцирующих факторов риска. *Увеличение возраста* обычно рассматривается в числе важнейших факторов риска, однако сам по себе возраст не является причиной развития атеросклероза. Поскольку атеросклероз развивается в течение всей жизни, то возраст обычно отражает его выраженность. Тем не менее, важно, что у разных лиц внутри одной и той же возрастной группы степень развития атеросклероза различается очень широко. Таким образом, возраст не является обязательным фактором риска.

Помимо снижения концентрации холестерина, в задачи первичной профилактики входит снижение выраженности как важнейших, так и провоцирующих факторов риска. Массовая профилактика направлена на выявлении и лечении отдельных лиц с факторами риска, особенно курильщиков и лиц с артериальной гипертензией. В качестве фактора профилактики развития факторов риска и повышения кий холестерина липопротеинов низкой плотности первичная профилактика включает изменение образа жизни (Lloyd-Jones et al. 2010). В тех случаях, когда выявляется любой из важнейших факторов риска, они также становятся мишенью для клинического воздействия.

*Классы липопротеинов.* К трем основным классам липопротеинов относятся липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности и липопротеины высокой плотности. Липопротеины очень низкой плотности образуются в печени и содержат как триглицериды, так и холестерин. При гипертриглицеридемии концентрации липопротеинов низкой плотности повышаются. Клинически липопротеины низкой плотности определяются как холестерин липопротеинов низкой плотности. Расчет уровня холестерина липопротеинов низкой плотности проводится по следующей формуле:  $L = X - V - kT$ , где  $L$  – холестерин липопротеинов низкой плотности,  $X$  – общий холестерин,  $V$  – холестерин липопротеинов высокой плотности,  $T$  – триглицериды, а  $k$  – коэффициент, равный 0,20 если концентрации показаны в мг/дл, и 0,45, если в ммоль/л (Friedewald et al. 1972). Липопротеины низкой плотности образуются в результате катаболизма липопротеинов очень низкой плотности и

выводятся из циркуляции в основном через рецепторы липопротеинов низкой плотности, расположенные на поверхности клеток печени. К другим липопротеинам, содержащим большие количества триглицеридов, относятся хиломикроны; этот тип липопротеинов содержит триглицериды, являющиеся производными пищевого жира. Хотя хиломикроны явно не относятся к атерогенным липопротеинам, их производные могут являться таковыми. Холестерин липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности называется холестерином, не связанным с липопротеинами высокой плотности (холестерин не-ЛПВП, рассчитывается как общий холестерин минус холестерин липопротеинов высокой плотности). В ходе нескольких исследований было установлено, что холестерин не-ЛПВП в более значительной мере связан с риском развития атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы, чем холестерин липопротеинов низкой плотности (Cui et al. 2001; Farwell et al. 2005; Ridker et al. 2005; Liu et al. 2006; Holme et al. 2008; Robinson et al. 2009). В этом документе термин *атерогенный холестерин* может быть применен как к холестерину липопротеинов низкой плотности, так и к холестерину не-ЛПВП. Следует отметить, что в алгоритмах оценки риска показатель общего холестерина используется часто. Общий холестерин является менее надежной мишенью терапии, но может использоваться в качестве маркера, если данные по показателям холестерина липопротеинов недоступны.

Липопротеины высокой плотности частично образуются в как продукты, высвобождающиеся в результате катаболизма триглицеридов; другие компоненты липопротеинов высокой плотности образуются в печени и кишечнике. Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что липопротеины высокой плотности могут защищать от развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Gordon DJ et al. 1989; Fruchart et al. 2008; Chapman et al. 2011). Общеизвестно, что низкие концентрации холестерина, не относящегося к липопротеинам высокой плотности, являются одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (NCEP 2002; Catapano et al. 2011; Teramoto et al. 2013). Для описания того, каким образом холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности, может защищать от развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Barter 2011). В настоящее время проводятся клинические исследования с целью определения того, могут ли лекарственные препараты, повышающие уровни липопротеинов высокой плотности, снижать риск развития атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вне зависимости от результатов этих исследований, липопротеины высокой плотности остаются надежным показателем риска и играют ключевую роль при оценке общего риска.

## **Влияние образа жизни на уровни липопротеинов и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза**

Частота сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, в разных регионах мира разная (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, 2011). Хотя эти различия могут быть частично обусловлены генетическими/ расовыми факторами, большинство исследователей полагают, что образ жизни играет основную роль (Keys 1980; Stamler 1982; Blackburn et al. 1987; Pietinen et al. 1996; Zhou et al. 2003; Koo et al. 2004; Menotti et al. 2008; Fung et al. 2009). Факторы образа жизни включают состав диеты, общую калорийность пищи и массу тела, физическую активность и курение (Lloyd-Jones et al. 2010; Mozaffarian et al. 2011). Первые три из указанных факторов влияют на уровни липопротеинов низкой плотности или других липопротеинов. Если в популяции с высоким риском будут применяться принципы здорового образа жизни, то частота атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы практически однозначно будет снижаться.

*Пищевые липиды.* Жиры, получаемые с пищей, особенно сильно влияют на уровни липопротеинов (Baum et al. 2012). Диета, богатая насыщенными жирными кислотами и *транс*-жирными кислотами, а также большое количество холестерина, потребляемого с пищей, приводит к повышению уровней холестерина липопротеинов низкой плотности

(NCEP 2002). В тех популяциях, в которых с пищей потребляется высокое количество насыщенных жирных кислот и холестерина, уровни холестерина в крови на 10-25% выше, чем в популяциях с низким потреблением этих веществ (Pietinen et al. 2001; Kok and Kromhout 2004). Ненасыщенные жирные кислоты (мононенасыщенные и полиненасыщенные) не приводят к повышению уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и представляют собой альтернативу насыщенным жирным кислотам (Mensink et al. 2003). Диета, богатая углеводами также приводит к умеренному или высокому повышению уровней липопротеинов очень низкой плотности и часто - к снижению уровней липопротеинов высокой плотности. Относительно углеводов, ненасыщенные жирные кислоты не влияют на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности. Замещение углеводов мононенасыщенными жирными кислотами имеет то преимущество, что эти жирные кислоты не снижают уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (Grundy 1986). Однако имеются некоторые данные о том, что диеты с более высокими количествами липопротеинов очень низкой плотности и более низкими количествами холестерина липопротеинов высокой плотности при высоком содержании углеводов являются атерогенными; в популяциях, потребляющих мало жиров, но много углеводов, часто отмечаются низкие показатели частоты сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, в особенности, ишемической болезни сердца.

Эпидемиологические исследования показали, что в странах с высоким потреблением насыщенных жиров и холестерина в пищу отмечаются повышенные показатели частоты ишемической болезни сердца (Keys et al. 1984; Peoples Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group 1992; Kromhout et al. 2000). Наоборот, при приеме в пищу низких количеств насыщенных жиров и холестерина и общем низком количестве жиров в пище или высоком количестве ненасыщенных жиров, частота ишемической болезни сердца относительно низка. В ходе нескольких рандомизированных клинических исследований была проведена оценка влияния насыщенных жирных кислот и ненасыщенных жиров на частоту ишемической болезни сердца; у лиц, потреблявших в пищу большое количество ненасыщенных жиров частота случаев ишемической болезни сердца была меньше (Dayton et al. 1969; Miettinen et al. 1972; Gordon 1995).

*Пища и стереотипы питания с кардиопротективным действием.* Другие факторы питания также оказывают влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (или на защиту от них). К ним относятся фрукты и овощи, рыба, омега-3 жирные кислоты, орехи, семена, умеренное потребление алкоголя, низкое потребление натрия с высоким потреблением калия (Jenkins et al. 2000; Kris-Etherton et al. 2008; Banel and Hu 2009; Fraser 2009; Sabatй et al. 2010; Sofi et al. 2010; Mozaffarian et al. 2011; van den Brandt 2011). В частности, имеющиеся данные указывают на то, что увеличенное потребление некоторых натуральных пищевых продуктов, таких как лесной орех и арахис, бобовые, цельные зерна, богатые растворимыми волокнами, такие как овес и ячмень, продукты какао, такие как шоколад, может само по себе привести к снижению концентрации холестерина в крови, вне зависимости от основной диеты (Ros and Hu 2013). Частично снижение холестерина при употреблении семян можно объяснить наличие в них пищевых волокон. Было установлено, что потребление больших количеств растворимых волокон приводит к снижению уровней холестерина в сыворотке (Jenkins et al. 1993; Brown et al. 1999). К еще одной категории пищевых продуктов растительного происхождения, снижающих уровни холестерина, относятся растительные стеролы/ станолы (Grundy et al. 1969; Miettinen et al. 1995; Gylling and Miettinen 1999; Blair et al. 2000; Katan et al. 2003). прием в пищу этих веществ в количестве приблизительно 2 грамма в сутки снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности приблизительно на 10%.

За исключением омега-3 жирных кислот, ни один из этих факторов не были подвергнут тщательному изучению в ходе рандомизированных клинических исследований. В ходе исследования первичной и вторичной профилактики у пациентов с гиперхолестеринемией (JELIS) применение эйкозапентаеновой кислоты в комбинации со статином снижало риск значительных нарушений коронарного кровообращения

(Yokoyama et al. 2007). Недавно было проведено важное рандомизированное клиническое исследование, в ходе которого проверялись эффекты так называемой «средиземноморской диеты» на риск развития ишемической болезни сердца (Estruch et al. 2013). В этой диете присутствуют большие количества оливкового масла первого отжима или различных орехов, т.е, ненасыщенных жиров. Изучение этой диеты показало, что она защищает от сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Estruch et al. 2013).

*Избыточная масса тела:* Избыточное количества жира в организме нежелательно влияет на общие уровни липопротеинов. У некоторых людей при ожирении отмечается повышение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, однако гораздо чаще отмечается повышение уровней липопротеинов очень низкой плотности и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (Wolf and Grundy 1983). Уровни холестерина липопротеинов высокой плотности могут снизиться при быстром снижении массы тела, обычно с дальнейшим возвращением к исходным показателям, или увеличиться по сравнению с исходными показателями, если снижение массы тела сохраняется. Кроме улучшения показателей уровней липидов в крови при коррекции питания и физической активности, улучшение концентраций липидов в крови со снижением массы жира в организме, у пациентов с избыточной массой тела и дислипидемией может также наблюдаться при применении терапии, обеспечивающей контроль над весом или после бариатрической операции (Bays et al. 2013). Эпидемиологические исследования показали, что избыточная масса тела относится к фоновым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Hubert et al. 1983; Park and Kim 2012); этот риск в значительной степени опосредован важнейшими факторами риска, но, возможно, и провоцирующими факторами риска.

*Снижение физической активности.* Эпидемиологические исследования показали, что снижение физической активности сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Thompson et al. 2003). Регулярные физические нагрузки помогают предотвратить развитие ожирения и оказывают благоприятное влияние на уровни липопротеинов (Bays et al. 2013). По всей видимости, высокая физическая активность независимо может вызывать снижение уровней триглицеридов и повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (Vanhees et al. 2012). Помимо влияния на липиды плазмы, физическая активность может с помощью различных механизмов защищать от развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Physical Activity Guidelines Advisory Committee 2009; Li and Siegrist 2012).

*Метаболический синдром.* Факторы риска, вызванные избыточной массой тела и сниженной физической активностью вместе могут представлять собой комплексный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и диабета, которые в совокупности характерны для метаболического синдрома. Этот синдром включает атерогенную дислипидемию (высокие уровни триглицеридов и низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности), высокое артериальное давление, повышенные концентрации глюкозы в плазме крови, склонность к образованию тромбов и склонность к воспалительным реакциям. Во многих странах частота метаболического синдрома у взрослых лиц составляет от 20% до 30%, а в некоторых популяциях частота этого синдрома может быть еще выше (Grundy 2008). Клиническая диагностика метаболического синдрома основана на согласованном определении, которое было недавно опубликовано (Alberti et al. 2009). Критерии диагностики показаны в Таблице 1.

В Таблице 2 приводятся рекомендации по пороговым значениям окружности талии при абдоминальном ожирении, специфические для разных стран. Наличие метаболического синдрома приводит к стойкому повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Gami et al. 2007; Mottillo et al. 2010). С клинической точки зрения важно, что все факторы риска, связанные с этим синдромом,

могут быть снижены посредством изменения образа жизни (Orchard et al. 2005; Goldberg et al. 2012).

*Употребление табака.* Еще одним фактором образа жизни является употребление табака, в особенности, курение сигарет. По сему миру этот фактор относится к основным причинам сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, в связи с чем вопросам снижения курения сигарет или отказа от этой привычки необходимо уделить особенное внимание (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011).

<b>Показатель</b>	<b>Категорические пределы патологических значений</b>
Увеличенная окружность талии*	Показатели, специфические для отдельных стран и популяций
Повышенные уровни триглицеридов (в качестве альтернативного показателя выступает применение лекарственной терапии для снижения уровней триглицеридов†)	более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Сниженные уровни Х-ЛПВП (в качестве альтернативного показателя выступает применение лекарственной терапии для повышения уровней Х-ЛПВП)	менее 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин менее 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин
Повышенное артериальное давление (в качестве альтернативного показателя выступает применение лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии)	Систолическое артериальное давление более 130 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление более 85 мм рт.ст.
Повышенные концентрации глюкозы натощак‡ (в качестве альтернативного показателя выступает применение лекарственной терапии для снижения уровней глюкозы)	более 100 мг/дл

Х-ЛПВП: холестерин липопротеинов высокой плотности.

\* До поступления новых данных рекомендуется, чтобы для неевропейцев применялись пределы патологических показателей согласно требованиям IDF, а для лиц европейского происхождения применялись пределы патологических показателей, определенные IDF или АНА/ННЛБИ.

† К препаратам, наиболее часто применяемым по поводу повышенных уровней триглицеридов и пониженных уровней холестерина липопротеинов высокой плотности относятся фибраты и никотиновая кислота. Пациент, принимающий хотя бы один из таких препаратов, должен считаться как пациент с высоким уровнем триглицеридов и низкими уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности. Высокая доза омега-3-жирных кислот означает высокий уровень триглицеридов.

‡ Согласно предлагаемым критериям, у большинства пациентов с сахарным диабетом II типа имеется метаболический синдром.

		<b>Рекомендованная окружность талии</b>	
<b>Популяция</b>	<b>Организация (источник)</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Лица европейского происхождения	IDF (Alberti et al. 2005)	≥94	≥80
Лица европеоидной расы	Рекомендации ВОЗ (Всемирная)	не менее 94 см (повышенный риск)	не менее 80 см (повышенный риск)

	организация здравоохранения)		
		не менее 102 см (стойкий высокий риск)	не менее 88 см (стойкий высокий риск)
Жители Соединенных Штатов Америки	АНА/NHLBI (ATP IIP) (NCEP 2002)	≥102 см	≥ 88 см
Жители Канады	Министерство здравоохранения Канады (Health Canada 2003; Khan et al. 2006)	≥102 см	≥ 88 см
Жители Европы	Европейские общества по сердечно-сосудистым заболеваниям (Graham et al. 2007)	≥102 см	≥88 см
Жители Азии (в том числе Японии)	IDF (Alberti et al. 2005)	≥90 см	≥80 см
Жители Азии	ВОЗ (Hara et al. 2006)	≥90 см	≥80 см
Жители Японии	Японское Общество по изучению ожирения 2008)	≥85 см	≥90 см
Жители Китая	Cooperative Task Force (Zhou 2002)	≥85 см	≥80 см
Жители Среднего Востока, средиземноморск ий тип	IDF (Alberti et al. 2005)	≥94 см	≥80 см
Жители Африки к югу от Сахары	IDF (Alberti et al. 2005)	≥94 см	≥80 см
Коренные жители центральной и Южной Америки	IDF (Alberti et al. 2005)	≥90 см	≥80 см

\* В недавно выпущенных указаниях АНА/NHLBI по метаболическому синдрому указывается на увеличенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета при пороговом значении окружности талии ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин и с определением этих значений как дополнительных предельных показателей для отдельных лиц или популяций с повышенной резистентностью к инсулину (Grundy et al. 2005; NIH 1998; WHO 2000; Health Canada 2003; Khan et al. 2006; Graham et al. 2007; Hara et al. 2006; Oka et al. 2008; Examination Committee of Criteria for  $\gamma$ Obesity Disease<sup>h</sup> in Japan; Japan Society for the Study of Obesity 2002; Zhou et al. 2002; Alberti et al. 2005).

## **Лекарственные препараты, снижающие уровни липидов, и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза**

*Статины* представляют собой высокоактивные препараты, снижающие уровни липопротеинов низкой плотности. Они блокируют синтез холестерина в печени и увеличивают количество рецепторов к липопротеинам низкой плотности, в результате чего липопротеины низкой плотности выводятся из крови. Кроме того, статины снижают уровни липопротеинов очень низкой плотности, еще одного вида атерогенных липопротеинов. Эти препараты снижают уровни холестерина липопротеинов низкой плотности на 25-55%. В ходе множества рандомизированных клинических исследований было показано, что статины снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза как при первичной, так и при вторичной

профилактике (Grundy et al. 2004; Cholesterol Treatment Trialists' (CITT) Collaboration et al. 2010, 2012). В ходе 5-летних рандомизированных клинических исследований статины снижали риск возникновения проявлений сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза на 25-45%; считается, что длительное лечение может привести даже к большему снижению рисков (Law et al. 2003). Статины являются препаратами для терапии первой линии как при первичной, так и при вторичной профилактике.

Было установлено, что для большинства пациентов статины безопасны (Pasternak et al. 2002; McKenney et al. 2006; LaRosa et al. 2013). Они не вызывают заболеваний печени, катаракты или геморрагического нарушения мозгового кровообращения. Редко у отдельных пациентов отмечается поражение мышц, характеризующееся значительным повышением уровней креатинкиназы, рабдомиолизом, гемоглобинурией и острой почечной недостаточностью. Это наиболее вероятно у лиц с несколькими одновременными заболеваниями и/или лиц, принимающих много разных лекарственных препаратов. Препаратами, вызывающими предрасположенность к этим нарушениям, являются циклоsporин, фибраты, макролидные антибиотики и некоторые противогрибковые препараты. Комбинация гемфиброзила и статина с большей вероятностью может вызвать миопатию, нежели фенофибрат.

Наиболее часто отмечаемым нежелательным является миалгия. До 10% пациентов, получающих статины, жалуются на боли в мышцах, слабость и другие симптомы. 2005; Rosenbaum et al. 2012; в связи с этим многие больные не могут или не хотят продолжать прием статины. Вопрос о том, в какой мере появление миалгий действительно обусловлено применением статинов, обсуждается (Thompson et al. 2003; Parker et al. 2013). Для пациентов, которые жалуются на миалгии при терапии статинами, могут применяться альтернативные меры для лечения с целью снижения концентраций липопротеинов низкой плотности до необходимого уровня. К этим мерам относятся максимально возможное изменение образа жизни или использование других антигиперлипидемических препаратов. У некоторых пациентов статины могут вызвать умеренное повышение активности трансаминаз, что не является признаком гепатотоксичности, но может потребовать перепроверки (Bader 2010). Недавно была выявлена взаимосвязь статинов и развития сахарного диабета (Sattar et al. 2010; Preiss et al. 2011). Этот риск представляется небольшим, с сомнительной клинической значимостью, и его в значительной мере перевешивает польза от снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. В большинстве случаев сахарный диабет развивается у лиц с пограничными диабетическими состояниями. Некоторые пациенты во время приема статинов жаловались на когнитивную дисфункцию (Wagstaff et al. 2003; Golomb et al. 2008; Rojas-Fernandez et al. 2012). Возможно, что эти побочные эффекты указывают на то, что при терапии статинами необходимо взвешивать риск и пользу. К счастью, риск серьезных нежелательных эффектов низок, в то время как польза для пациентов, проявляющаяся в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза может быть очень высокой.

*Эзетимиб* представляет собой еще один лекарственный препарат, применяемый для снижения уровней липопротеинов низкой плотности. Он блокирует абсорбцию холестерина в кишечнике. Снижение холестерина липопротеинов низкой плотности при его применении умеренное (15-25%) (Baays et al. 2001). Эзетимиб представляется безопасным препаратом, однако в ходе рандомизированных клинических исследований монотерапии со сравнением с плацебо не была проверена его безопасность и эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Таким образом, обоснование для использования эзетимиба продиктовано его способностью снижать уровни липопротеинов низкой плотности. Некоторые врачи применяют этот препарат для снижения уровней липопротеинов низкой плотности при наличии у пациентов непереносимости статинов. Другие врачи применяют его в комбинации со статинами для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кроме того он может применяться в комбинации со статинами для снижения уровней холестерина липопротеинов очень низкой плотности у

пациентов с очень высоким риском (Cannon et al. 2008). Недавно было показано, что эзетимиб в комбинации с симвастатином может снижать частоту нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с хронической почечной недостаточностью (Baigent et al. 2011).

*Фибраты* в основном снижают уровни триглицеридов, но также могут снижать и уровни холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Клинический опыт подтверждает их полезность при лечении тяжелой гипертриглицеридемии с целью профилактики острого панкреатита. Кроме того они были проверены в ходе многих рандомизированных клинических исследований в качестве препарата для профилактики ишемической болезни сердца. В ходе метаанализа результатов этих исследований было выявлено снижение заболеваемости ишемической болезнью сердца приблизительно на 10% (Jun et al. 2010), однако снижения общей смертности выявлено не было. При другом метаанализе по данным пациентов с гипертриглицеридемией было выявлено снижение риска развития ишемической болезни сердца приблизительно на 25%. (Lee et al. 2011). Более того, в ходе рандомизированных клинических исследований было установлено, что фибраты, в особенности гемфиброзил, снижают риск даже при применении их в качестве единственного препарата, снижающего уровень липидов (Frick et al. 1987; Rubins et al. 1999); таким образом, фибраты представляют собой альтернативу для пациентов, которые не переносят статины. В связи с благоприятным воздействием на спектр липопротеинов, комбинация статинов с фибратами является перспективной для лечения смешанной гиперлипидемии; тем не менее, при рандомизированных клинических исследованиях при добавлении фибратов к статинам дополнительное снижение риска было недостаточным. В настоящий момент существует необходимость в проведении специфического клинического исследования с целью определения эффективности терапии с добавлением фибратов у больных со смешанной гиперлипидемией.

*Ниацин* эффективно снижает уровни триглицеридов и умеренно повышает уровни холестерина липопротеинов высокой плотности. Кроме того, он умеренно снижает уровни холестерина липопротеинов низкой плотности. В ходе одного исследования вторичной профилактики при применении ниацина было получено снижение частоты проявлений ишемической болезни сердца и общей смертности (Canner et al. 1986, 2005). В ходе исследований с визуализацией было дополнительно установлено, что при комбинации со статином ниацин вызывал снижение частоты субклинического атеросклероза (Brown et al. 2001; Taylor et al. 2005). Тем не менее, в ходе двух крупных рандомизированных клинических исследований добавление ниацина к терапии статинами в максимальных дозах не приводило к дополнительному снижению частоты проявлений сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (AIM-High investigators 2011, HPS II THRIVE 2013). Хорошо известно, что при применении ниацина отмечаются различные побочные эффекты; следует отметить, что в популяции жителей Китая в ходе исследования HPS II THRIVE, при применении комбинации ниацина и симвастатина отмечался повышенный риск миопатии (HPS2-THRIVE 2013). С другой стороны, у пациентов с непереносимостью статинов применение комбинации ниацина и эзетимиба может эффективно снижать уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (Jelesoff et al. 2006); такая терапия является альтернативой терапии с применением статинов, однако при ней не было получено подтверждений снижения риска.

## **Холестерин липопротеинов низкой плотности и холестерин не-ЛПВП в качестве основных мишеней терапии**

*Общие сведения.* В большинстве руководств по лечению дислипидемии липопротеины низкой плотности признаются в качестве основного атерогенного липопротеина, в связи с чем основной первичной мишенью терапии является холестерин липопротеинов низкой плотности (NCEP 2002; Catapano et al. 2011). Кроме того, существуют довольно убедительные данные о том, что липопротеины очень низкой плотности являются такими же атерогенными, как и липопротеины низкой плотности (NCEP 2002; Varbo et al. 2013) можно сделать заявление о том, что комбинирование липопротеинов низкой

плотности с липопротеинами очень низкой плотности делает холестерин не-ЛПВП предпочтительной мишенью для воздействия у пациентов с дислипидемией. Поскольку основным аполипопротеином как липопротеинов низкой плотности, так и липопротеинов очень низкой плотности является аполипопротеин В (apoB), некоторые исследователи предлагают применять apo B в качестве альтернативы холестерину не-ЛПВП (Barter et al. 2006). Эти исследователи цитируют результаты исследований, указывающие на то, что общий apo-B (или количество частиц липопротеинов) гораздо сильнее коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, чем холестерин липопротеинов низкой плотности (Lamarche et al. 1996; Moss et al. 1999; Walldius et al. 2001; Blake et al. 2002; Rosenson et al. 2002; Talmud et al. 2002; Corsetti et al. 2004; Jiang et al. 2004; Shai et al. 2004; St-Pierre et al. 2005) и другие отчеты указывают на то, что apo-B гораздо сильнее коррелирует с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, чем холестерин не-ЛПВП (Sniderman et al. 2010, 2011, 2012). В связи с этим некоторые исследователи считают, что показатель уровня общего apo-B является предпочтительной мишенью терапии для снижения уровня липидов. Другие отчеты показывают, что прогностическая ценность показателей холестерина не-ЛПВП равна прогностической ценности apo-B или даже превосходит ее (Ridker et al. 2005; Boekholdt et al. 2012; Robinson et al. 2012). Таким образом, если apo B является более надежным прогностическим фактором, чем уровень холестерина не-ЛПВП, то совокупное различие мало. В ходе недавних анализов современных исследований статинов было дополнительно показано, что уровни холестерина не-ЛПВП во время терапии более сильно связаны с дополнительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, чем apo-B или холестерин липопротеинов низкой плотности (Boekholdt et al. 2012). При том же самом анализе холестерина не-ЛПВП были объяснены более выраженные протективные эффекты терапии с применением статинов, чем у apo B или холестерина липопротеинов низкой плотности (Boekholdt et al. 2012). Эти данные указывают на то, что в качестве мишеней терапевтического воздействия холестерин не-ЛПВП превосходит холестерин липопротеинов низкой плотности. Другими причинами уделения основного внимания холестерину не-ЛПВП является то, что его определение дешевле, чем определение apo B, а также то, что требует взятия крови натощак, как это происходит при оценке холестерина липопротеинов низкой плотности.

Как и для холестерина липопротеинов высокой плотности, в ходе эпидемиологических исследований было установлено, что уровни этого липопротеина обратно взаимосвязаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Gordon et al. 1989). Результаты этих исследований показывают, что липопротеины высокой плотности могут обладать защитным действием. Данные клинических исследований показывают, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза меняется в зависимости от уровней холестерина липопротеинов высокой плотности даже в тех случаях, когда при применении статинов отмечается снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) (Barter et al. 2007). Однако в связи с недостатком данных о том, что повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, действующие указания по терапии не рассматривают в качестве основной мишени лекарственной терапии получение низких концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности. При этом для попыток увеличения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности эти руководства поддерживают максимальную активизацию факторов образа жизни.

*Материалы комитета IAS.* По историческим и концептуальным причинам большинство членов Комитета признали холестерин липопротеинов низкой плотности в качестве основной мишени вмешательств с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Холестерин не-ЛПВП (отражающий уровни всех атерогенных липопротеинов) был признан в качестве равнозначной мишени у пациентов с гипертриглицеридемией или без таковой. Несколько членов Комитета в действительности отдавали предпочтение замене холестерина липопротеинов низкой

плотности на холестерин не-ЛПВП в качестве основной мишени. Другие считали, что альтернативой холестерину не-ЛПВП может быть apo B. Они знали о том, что стоимость исследования apo B гораздо дороже; большинство из них понимало, что любого превосходства apo B над холестерином не-ЛПВП недостаточно для того чтобы обосновать его оценку в рутинной клинической практике или в качестве мишени терапии (Ramjee et al. 2011). Оптимальный уровень apo B для первичной профилактики еще не определен. В соответствии с данными одного из исследований, у пациентов с высоким риском, не получавших лечения ранее, концентрация apo B, составляющая менее 90 мг/дл, является грубым эквивалентом уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, составляющей <100 мг/дл и уровня холестерина не-ЛПВП <130 мг/дл; при этом во время терапии статинами для того чтобы получить целевую концентрацию apo B <90 мг/дл, необходимо было добиться снижения холестерина не-ЛПВП до <100 или снижения концентраций холестерина ЛПНП до <70 мг/дл (Ballantyne et al. 2008). Решающей проблемой для рутинного определения apo B в клинических условиях был недостаток стандартизации (Grundy et al. 2011). Поскольку измерения apo B представляют собой иммунологический метод, они крайне чувствительны к любым нарушениям техники выполнения оценок. Наконец, Комитет посчитал низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности как важнейший фактор риска и рекомендовал чтобы этот параметр был компонентом глобальной оценки риска; более того, низкие уровни холестерина ЛПВП были признаны обоснованной мишенью для воздействия посредством изменения образа жизни, но не применения лекарственной терапии.

*Рекомендации.* Поскольку липопротеины низкой плотности являются основным атерогенным липопротеином, холестерин липопротеинов низкой плотности признан в качестве основной мишени воздействия при терапии, направленной на снижение концентраций липидов. Тем не менее, холестерин не-ЛПВП остается в качестве альтернативной мишени и у него выявляются все новые и новые преимущества. Важно отметить, что он включает атерогенные, богатые холестерином липопротеины промежуточной плотности и то, что для точного измерения этого параметра не требуется чтобы пациент был натощак. Таким образом, в этом документе термин «атерогенный холестерин» может быть с равным правом применен как к холестерину липопротеинов низкой плотности, так и к холестерину не-ЛПВП. Ожидается, что в последующих указаниях холестерин не-ЛПВП заменит холестерин липопротеинов низкой плотности в качестве лучшей мишени терапии. Общие уровни apo B являются дополнительной мишенью, однако в качестве первичного направленного лечения применять это показание не рекомендуется. На пути превращения apo B в первичную цель терапии стоят проблемы со стоимостью, недостаточной стандартизацией и недостаточное согласие по вопросу его использования. Низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности являются мишенью вмешательства, но воздействовать на них предлагается преимущественно посредством терапии с изменением образа жизни. Поскольку холестерин липопротеинов высокой плотности независимо и обратно связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, этот параметр может быть полезен как компонент глобальной оценки рисков.

## **Измерения других липидов при первичной профилактике**

*Общие сведения.* Результаты других измерений, связанных с оценкой уровней липидов, также являются прогностическими факторами оценки сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза или потенциальными мишенями терапии. К ним относятся триглицериды, мелкие фракции липопротеинов, соотношение общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности, липопротеин (a) (Lp(a)) и фосфолипаза A(2), связанная с липопротеинами (Lp-PLA2). Повышение уровней триглицеридов является положительным прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Austin 1991; Assmann et al. 1996; Jeppesen et al. 1998; Iso et al. 2001), за исключением случаев гипертриглицеридемии они не являются прямой мишенью терапии. Высокие уровни триглицеридов связаны с повышением концентраций холестерина не-ЛПВП, при этом в

дальнейшем предполагается их использование для оценки риска и в качестве мишени терапии. Для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза могут использоваться небольшие, плотные частицы липопротеинов низкой плотности (Austin et al. 1988; Gardner et al. 1996; St-Pierre et al. 2001; Blake et al. 2002; Kuller et al. 2002; Rosenson et al. 2002). Хотя нельзя отрицать и положительный прогноз, более мелкие частицы липопротеинов низкой плотности могут сопровождаться наличием более высоких количеств холестерина не-ЛПВП. Возможно, будет достаточной эффективной терапии, направленной на последний показатель. Соотношение концентраций общего холестерина к концентрациям холестерина липопротеинов высокой плотности было ранее представлено исследователями из Фрамингема в качестве прогностического фактора развития ишемической болезни сердца (Castelli et al. 1992). Аналогично было показано, что соотношение apo B/ apo A1 является веским прогностическим фактором развития ишемической болезни сердца (Yusuf et al. 2004; O'Donnell et al. 2010). Во Фрамингемской шкале оценки общего риска применяются показатели общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, в связи с чем добавление показателей соотношения между ними ничего к оценке риска не добавит. Показатели уровня аполипопротеинов и их соотношения на момент создания этого документа во Фрамингемскую шкалу внесены не были. Было установлено, что соотношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности коррелирует с резистентностью к инсулину и с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (McLaughlin et al. 2003; Bhalodkar et al. 2006; Bittner et al. 2009; Hadaegh et al. 2009; Gasevic et al. 2012; Kang et al. 2012); основная польза от этого показателя заключается в том, что это компонент метаболического синдрома. Повышение уровней липопротеина (a) почти всегда связано с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза; таким образом, Lp(a) может быть полезен при оценке рисков (Nordestgaard et al. 2010). Однако, за исключением скромного эффекта ниацина, эффективных препаратов, которые снижали бы концентрации Lp(a), нет Lp-PLA2 представляет собой воспалительный фермент, развивающийся уже в фазе отложения атеросклеротических бляшек. Совместный метаанализ 32 проспективных исследований показал, что Lp-PLA2 положительно коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Lp-PLA2 et al. 2010). Тем не менее, в настоящее время разработка использования липопротеина (a) в качестве прогностического фактора развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, полностью не завершена.

*Материалы комитета IAS.* Комитет признает, что прогностической значимостью в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза могут обладать и многие другие факторы риска. Тем не менее, на момент создания текущего документа эти факторы риска не были внесены в стандартные инструменты для оценки, такие как Фрамингемская шкала оценки рисков. Таким образом, полезность этих факторов ограничена или неизвестна. Кроме того, исследование этих факторов увеличивает стоимость оценки риска в обычной практике. Соответственно, эти показатели не могут быть рекомендованы для стандартного исследования. При использовании специалистом по липидам результаты таких тестов могли бы предоставить полезную информацию. Например, комитет признает, рекомендуемое EAS скрининговое исследование повышения Lp(a) у лиц с умеренным или высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, или возможность терапии ниацином у отдельных пациентов.

*Рекомендации.* Для расчета уровней холестерина липопротеинов низкой плотности полезно провести оценку уровней триглицеридов натощак; повышение уровней триглицеридов дополнительно подтверждает использование в качестве мишени воздействия холестерина не-ЛПВП. Определение уровней липопротеинов низкой плотности является дополнительным методом исследования, однако на полезность этих данных при прогнозировании или терапии в значительной мере влияют показатели холестерина не-ЛПВП. Соотношение общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности ничего не добавляет к оценке общего риска, поскольку это соотношение уже является частью этой оценки. Аналогично, соотношение

триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности проводится в рамках оценки метаболического синдрома. Повышенные уровни Lp(a) означают более высокий риск у пациентов с несколькими факторами риска; их наличие указывает на необходимость более интенсивной терапии в отношении других факторов риска, в особенности в отношении атерогенного холестерина. Высокие уровни Lp-PLA2 также могут являться прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, однако в настоящее время диагностический тест для их определения не получил широкого распространения.

## **Нелипидные провоцирующие факторы риска**

*Общие сведения.* В настоящее время определено несколько так называемых провоцирующих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Ridker 2007; Casas et al. 2008; Catapano et al. 2011; Davidson et al. 2011). К этим факторам относятся С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, содержание инсулина в плазме крови, Lp-PLA2, гомоцистеин и микроальбуминурия. Наибольшее внимание было уделено С-реактивному белку. Без сомнения, этот показатель обладает прогностической значимостью. Некоторые исследователи считают, что повышение уровней С-реактивного белка означает необходимость в проведении терапии с применением статинов даже при пограничном риске (Wilson et al. 2008). При одном из алгоритмов оценки показатели уровней С-реактивного белка используются вместе с другими факторами для оценки абсолютного риска; это алгоритм оценки риска Рейнольдса (Reynolds) (Cook et al. 2012), (<http://www.reynoldsriskscore.org/>). Другие исследователи полагают, что провоцирующие факторы риска дают мало пользы при оценке общего риска (Emerging Risk Factors Collaboration 2012). Они аргументируют это тем, что даже если прогнозирование риска по С-реактивному белку (или по другим биомаркерам риска) дает положительный результат, количество людей, которые могут получить пользу в результате такого скрининга слишком мало для того чтобы оправдать финансовые затраты на рутинные анализы (Emerging Risk Factors Collaboration 2012).

*Материалы комитета IAS.* Среди нескольких факторов риска, не относящихся к показателям уровней липидов, только С-реактивный белок заслуживает использования в алгоритмах оценки риска. Полного согласия по его прогностической ценности достигнуто не было, хотя и признано, что повышенные уровни С-реактивного белка связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Измерение уровней С-реактивного белка в качестве руководства к началу терапии для снижения риска, является дополнительным методом исследования у пациентов с умеренным риском. Если необходимо провести оценку содержания С-реактивного белка, то следует использовать Шкалу оценки риска Рейнольдса.

*Рекомендации.* Оценка уровня С-реактивного белка является дополнительным методом оценки у пациентов с умеренным пожизненным риском. Если используется С-реактивный белок, то наиболее приемлемым инструментом для оценки риска является шкала оценки риска Рейнольдса.

## **Выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза**

*Краткосрочная оценка риска по важнейшим факторам риска.* В большинстве указаний с изменением интенсивности терапии, направленной на абсолютное снижение уровней липопротеинов низкой плотности (и холестерина липопротеинов низкой плотности), определение краткосрочного риска проводится на основании важнейших факторов риска и возраста пациента. Для первичной профилактики определены несколько категорий риска. В большинстве алгоритмов проводится оценка риска развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в течение 10 лет. В США сердечно-сосудистых

заболевания атеросклеротического генеза встречаются приблизительно на одну треть чаще, чем ишемическая болезнь сердца (2012 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book). (<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>). Хотя категории риска несколько меняются в разных указаниях, обычно степень 10-летнего риска делится на три категории: высокая, промежуточная и низкая. В указаниях АТР III *высокий риск* определяется как риск развития ишемической болезни сердца в течение 10 лет, составляющий более 20%; *промежуточный риск* – как 5-20%, а *низкий риск* – как менее 5%. Промежуточный риск дополнительно разделен на категории *умеренно высокого риска* (10-20%) и *умеренного риска* (более 2 факторов риска или приблизительно 5-9%). EAS/ESC (Catarano et al. 2011) классифицирует риск по вероятности развития в течение 10 лет заболевания сердечно-сосудистой системы с летальным исходом: *очень высокий риск* (>10%), *высокий риск* (5-10%), *умеренный* (промежуточный) *риск* (от 1 до <5%) и *низкий риск* (<1%). Высокий риск по классификации EAS/ESC примерно соответствует 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, составляющему 15-30%. Пятая объединенная специализированная рабочая группа Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и других обществ по профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы в клинической практике предложила аналогичную систему оценки риска (Perk et al. 2012). В последних указаниях, принятых в Канаде, категории риска были определены с точки зрения риска развития ишемической болезни сердца в течение 10 лет: высокий риск:  $\geq 20\%$ ; промежуточный риск: 10-19%; низкий риск: < 10%. В Бразильских указаниях применяется точно такая же классификация. В других странах предложены аналогичные, хотя и не полностью идентичные категории. Австралийские указания определяют риск развития ишемической болезни сердца как высокий, если он составляет более 15% в течение 5 лет (более 30% в течение 10 лет); как умеренный: 10-15% в течение 5 лет (приблизительно 20-30% в течение 10 лет); как низкий: менее 10% в течение 5 лет (менее приблизительно 20% в течение 10 лет). Японские указания определяют три категории риска смерти от ишемической болезни сердца в течение 10 лет: высокий риск: >2,0%, умеренный риск: 0,5- <2,0%; низкий риск: < 0,5%.

В указаниях АТР для классификации риска развития тяжелых проявлений ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда и коронарная смерть) применяется Фрамингемский алгоритм оценки риска (NCEP 2002). Встречаемость в США лиц, относящихся к трем категориям риска развития ишемической болезни сердца в течение 10 лет ( $\geq 20\%$ ; 10-19% и < 10%) показана на Рисунке 1.

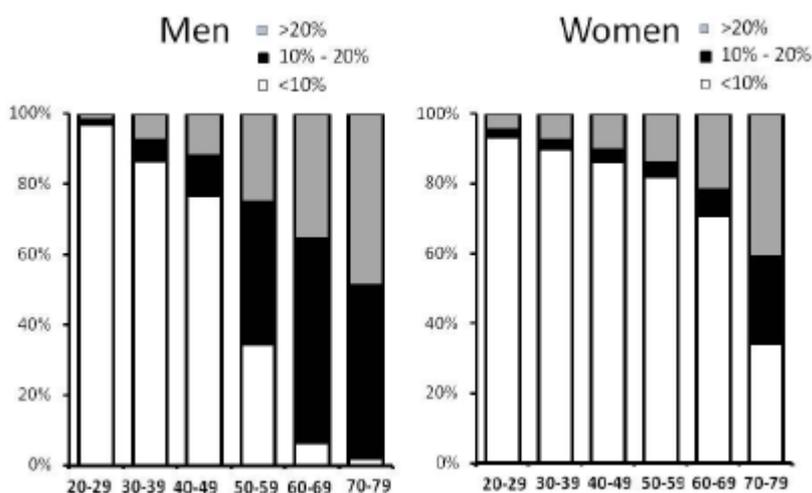


Рисунок 1. 10-летний риск развития ишемической болезни сердца в зависимости от возраста, согласно данным NHANES III. Уровни риска включают высокий (>20%), промежуточный (10-20%) и низкий (<10%). (модифицировано из Ford et al. 2004)

Слева: риск для мужчин; справа: риск для женщин

Для определения риска смерти в результате ишемической болезни сердца EAS/ESC применяет алгоритм, который называется SCORE. Еще один алгоритм оценки риска,

применяемый в Европе, называется PROCAM (Assmann et al. 2007). Этот алгоритм похож на Фрамингемскую шкалу за исключением того что он откорректирован для европейской популяции (<http://www.chd-taskforce.de>). Был поднят вопрос о том, что Фрамингемская шкала и шкала SCORE дают избыточную оценку риска ишемической болезни сердца (Ramsay et al. 2011). Этот вопрос обоснован, поскольку в популяции с высоким риском отмечается снижение частоты случаев ишемической болезни сердца. Имеющиеся данные показывают, что во многих странах оценка по Фрамингемской шкале избыточно оценивает риск (см далее).

*Оценка риска по важнейшим и провоцирующим факторам риска.* Как уже говорилось ранее, было проведено изучение ряда провоцирующих факторов риска, связанных и не связанных с липидами. В ходе удивительно малого количества исследований были проведены попытки использовать эти факторы при оценке общего риска (включающей важнейшие факторы риска). Одним из исключений является метаболический синдром, который включает и провоцирующие, и важнейшие факторы риска. В США пациенты с метаболическим синдромом относятся, по всей видимости, к группе умеренно-высокого риска развития ишемической болезни сердца (Lorenzo et al. 2007). В действительности, женщины с метаболическим синдромом в постменопаузе относятся, по всей видимости, к группе более высокого риска, чем прогнозируется по Фрамингемской шкале (Pelletier P et al. 2009). Несколько авторов особо указывают на необходимость включения метаболического синдрома в оценку общего риска (Patt et al. 2003; Correll et al. 2006; Jaumdally et al. 2006; Arsenault et al. 2009). Исследователи из Фрамингема дополнительно сообщали о том, что у лиц с метаболическим синдромом траектория возрастания риска выше, чем у лиц без такового (Franco et al. 2009). Таким образом, наличие метаболического синдрома может значительно увеличить риск в течение жизни, полученный на основе оценки 10-летнего риска по Фрамингемской шкале. В мире считается сомнительным, что риск, связанный с метаболическим синдромом в целом может быть оценен по Фрамингемской шкале. Более того, есть небольшое сомнение в том, что метаболический синдром является более значимым прогностическим фактором сахарного диабета II типа, чем Фрамингемская шкала оценки риска (Wannamethee 2008; Wannamethee et al. 2005).

Фрамингемская шкала оценки риска не включает показатели уровней триглицеридов в качестве одного из своих компонентов. Еще один инструмент для оценки рисков (PROCAM) включает в оценку общего риска показатели уровней триглицеридов ([http://www.chd-taskforce.com/procam\\_interactive.html](http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html)) (Assmann et al. 2002). Исследователи PROCAM сообщали, что неоткорректированная Фрамингемская шкала дает избыточную оценку риска в европейской популяции (Hense HW et al. 2003). Представляется, что это хорошо выявленное расхождение между населением некоторых стран Европы и населением США.

Наличие небольших частиц липопротеинов низкой плотности связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Gardner et al. 1996; Austin et al. 1988; Arai et al. 2013). Исследователи из Фрамингема изучили взаимосвязь между небольшими частицами липопротеинов низкой плотности и риском сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в своей популяции (Kathiresan et al. 2006). Они выявили, что у пациентов с метаболическим синдромом имеется небольшое количество частиц липопротеинов низкой плотности с увеличением показателей компонентов метаболического синдрома и триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности. При том, что увеличение количества малых частиц липопротеинов низкой плотности является высокочувствительным индикатором метаболического синдрома, более высокое количество малых частиц липопротеинов низкой плотности у лиц с метаболическим синдромом не сопровождалось увеличением частоты проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Попыток интеграции данных о количестве частиц липопротеинов низкой плотности во Фрамингемскую шкалу оценки риска не было.

Наконец, был отмечен значительный интерес в интеграции показателей С-реактивного белка во Фрамингемскую шкалу оценки рисков. Одним из вариантов было использовать

данные о концентрации С-реактивного белка как узловую точку для решения вопроса о том, следует ли применять препараты для снижения уровня холестерина при том или ином показателе риска по Фрамингемской шкале. Исследователи из Фрамингема сообщают о перспективности этого подхода (Wilson et al. 2008). Однако, более перспективным может оказаться включение данных о концентрации С-реактивного белка в многовариантный анализ для того чтобы получить инструмент для оценки рисков, включающий этот показатель. Шкала оценки риска Рейнольдса является самым лучшим примером такого подхода (Cook et al. 2012), (<http://www.reynoldsriskscore.org/>).

В целом комбинирование провоцирующих факторов риска с важнейшими факторами риска перспективно для оценки риска в целом. Тем не менее, на момент создания текущего документа соглашения о том, каким образом лучше всего можно интегрировать две категории факторов риска, достигнуто не было. Следовательно, до момента достижения такого соглашения предпочтительнее будет использовать алгоритмы, включающие только важнейшие факторы риска. Это не исключает полезности метаболического синдрома в качестве долговременного прогностического фактора сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета II типа. Более того, те, кто хочет использовать в качестве компонента оценки риска показателя С-реактивного белка, могут использовать шкалу Рейнольдса.

*Оценка риска по данным визуализации атеросклеротического поражения.* Один из перспективных подходов в оценке риска заключается в визуализации атеросклеротического поражения. Наиболее широко для этой цели используется визуализация кальцификации коронарной артерии (Greenland et al. 2007). Кальцификация коронарной артерии коррелирует с объемом бляшек в этой артерии (Rumberger et al. 1994, 1995; Budoff et al. 1996; Guerci et al. 1997; Schmermund et al. 1998). Ультразвуковое исследование сонных артерий представляет собой другой метод, который, однако, не обладает такой прогностической достоверностью в отношении ишемической болезни сердца, как оценка кальцификации коронарных артерий (O'Leary et al. 1999; Folsom et al. 2008; Nambi et al. 2010). Тем не менее, изучение сонных артерий с помощью ультразвука и другие варианты визуализации атеросклеротического поражения могут быть полезны при оценке риска нарушений мозгового кровообращения (Wardlaw et al. 2009; U-King-Im et al. 2009). Эти варианты исследований могут быть полезны при профилактике острых нарушений мозгового кровообращения. Есть небольшие сомнения в том, что оценка кальцификации коронарных артерий может увеличить прогностическую значимость Фрамингемской шкалы (Grundy 1999; Greenland et al. 2004; Sung et al. 2008; Elias-Smale et al. 2010; Okwuosa et al. 2011; Tota-Maharaj et al. 2012; Yeboah et al. 2013; Youssef et al. 2013).

В соответствии с недавно выпущенным отчетом экспертного комитета, исследование кальцификации коронарной артерии может использоваться для дополнительной оценки риска при промежуточном риске (у пациентов с умеренным и умеренно-высоким риском) (Greenland et al. 2007). Измерение степени кальцификации коронарной артерии может помочь в определении интенсивности терапии с применением статинов. В любом случае, этот метод исследования не является широкодоступным и относительно дорог. Большинство врачей не очень хорошо понимают, каким образом его результаты можно использовать при оценке рисков. В связи с этим оценка степени кальцификации коронарных артерий не является частью стандартной оценки риска.

*Оценка долговременного риска.* Применение 10-летней оценки риска в качестве единственного показателя риска проблематично, поскольку цель первичной профилактики заключается в снижении риска в течение всей жизни, а не 10 лет. Конечно, оценки 10-летнего риска дают неполную картину риска в течение всей оставшейся жизни, если это не относится к популяции пожилых лиц. Этот факт вызвал повышенный интерес к оценке риска в течение всей жизни (Lloyd-Jones et al. 2004; Pencina et al. 2007, 2009; Hippisley-Cox et al. 2010; Berry et al. 2012). Дональд Ллойд-Джонс (Donald Lloyd-Jones) проявил выраженный интерес к оценке риска на период всей оставшейся жизни (Lloyd-Jones et al. 1999, 2003, 2004, 2006, 2007; Marra 2010, Allen et al. 2012; Berry et al. 2012; Wilkins et al. 2012; Karmali and Lloyd-Jones 2013).

Основополагающий отчет, подготовленный Lloyd-Jones et al. (2006) был основан на фрамингемских данных. Факторы риска включали концентрацию общего холестерина, систолическое артериальное давление, курение сигарет и сахарный диабет. Были выявлены четыре уровня риска по холестерину и артериальному давлению. Курение сигарет и сахарный диабет были определены как важнейшие факторы риска. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные атеросклерозом, были определены по частоте инфаркта миокарда, степени коронарной недостаточности, частоте смерти в результате ишемической болезни сердца, частоте стенокардии, ишемических (атеротромботических) нарушений мозгового кровообращения, перемежающейся хромоты или по частоте других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Полученный инструмент для оценки риска теперь называется Алгоритмом Lloyd-Jones/Framingham (Таблица 3)

**Таблица 3. Алгоритмом оценки риска по Lloyd-Jones/Framingham**

<b>Фактор риска</b>	<b>Малый*</b>	<b>Умеренный*</b>	<b>Значительный</b>
Холестерин (мг/дл)	180-199	200-239	>240
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	120-139	140-159	> 160
Курение сигарет	0	0	+++
Сахарный диабет	0	0	+++

\* Термин «малый» относится к нежелательным показателям, а термин «умеренный» относится к степени повышения, применявшейся Lloyd-Jones et al. (2006).

В Таблице 4 приводятся результаты оценки общей заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями у лиц в возрасте от 50 до 80 лет, основанной на четырех факторах риска и проведенной в ходе Фрамингемского кардиологического исследования (Lloyd-Jones et al. 2006).

**Таблица 4. Риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц в возрасте до 80 лет**

<b>Фактор риска</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Отсутствует	5%	8%
≥1, малый	25%	10%
≥1, умеренный	38%	22%
1, значительный	45%	25%
≥2, значительный	60%	45%

Потенциальная слабость этого алгоритма заключается в том, что он основан на оценке риска у лиц в возрасте 50 лет и старше. Тем не менее, можно обоснованно предположить, что факторы риска, выявленные у отдельных лиц (кроме возраста) останутся постоянные в течение всего периода среднего возраста и еще двух лет. Проведение последовательной оценки длительного риска для возраста от 50 лет и старше должно дать достаточно хорошую оценку абсолютного долговременного риска.

В более новых публикациях, выпущенных Проектом объединенного изучения риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни (The Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project) (Berry et al. 2012) для оценки смертности в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц в возрасте от 55 до 80 лет, используются те же четыре фактора риска, что и в алгоритме оценки риска Lloyd-Jones/ Framingham.

В ходе другого изучения долговременных прогностических факторов в кардиологическом исследовании Framingham Heart Study исследователи (Pencina et al. 2009) связали количество основных факторов риска с заболеваемостью и смертностью у 45-летних мужчин и женщин в течение 10 и 30 лет. Этот алгоритм аналогичен разработанному Lloyd-Jones et al. (2006).

Еще один прогностический фактор риска предназначен для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза на модели QRISK (Hippisley-Cox et al. 2008; Hippisley-Cox et al. 2010; Collins and Altman 2012). Эта модель была выведена по результатам проспективного исследования в разных когортах пациента по данным, полученным от 563 врачей общей практики в Великобритании с 1994 года по 2010 год. Это исследование включает 2343759 пациентов в выборке для получения данных и 1267159 пациентов в выборке для подтверждения данных. Исследуемые параметры включали отношение к курению, этническую группу, систолическое артериальное давление, данные по соотношению общей концентрации холестерина и липопротеинов высокой плотности, индекс массы тела и семейный анамнез ишемической болезни сердца у лиц в возрасте менее 60 лет. Заболевания сердечно-сосудистой системы определялись как ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения и преходящий приступ ишемии. Калькулятор для расчета пожизненного риска QRISK2 приведен на сайте [www.qrisk.org/lifetime/](http://www.qrisk.org/lifetime/). Преимущества этого калькулятора заключаются в том, что он учитывает этническое происхождение как минимум для основных этнических групп, проживающих в Великобритании.

*Калибровка оценки риска.* Факторы риска влияют на результаты общей оценки риска в различных популяциях. Это связано с различиями в исходном риске для разных популяций. Такой риск можно определить как врожденный риск для данной популяции, за исключением традиционных факторов риска. На исходный риск в разных популяциях может оказывать влияние множество факторов. При попытке откорректировать риск для различных популяций исследователи Framingham Heart Study и других исследований попытались провести калибровку Фрамингемской шкалы для нескольких популяций (Laurier et al. 1994; Liao et al. 1999; Menotti et al. 2000; D'Agostino et al. 2001; Thomsen et al. 2001; Diverse Population Collaborative Group 2002; Brindle et al. 2003; Empana et al. 2003; Hense et al. 2003; Marrugat et al. 2003; Liu et al. 2004; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration et al. 2007; Eichler et al. 2007; Chow et al. 2009; Marques-Vidal et al. 2009; Rodondi et al. 2012). Коэффициенты для калибровки шкалы были получены по имеющимся данным и приведены в таблице далее. В США D'Agostino et al. (2001) выявили, что балл по Фрамингемской шкале одинаково прогнозирует риск для лиц европеоидной и негроидной рас. Однако этот алгоритм оценки переоценивал риск для лиц японского происхождения проживавших в Америке. Как и в нескольких других исследованиях, полученный балл по Фрамингемской шкале показывал избыточный риск в нескольких странах Европы и в Китае. Он правильно оценивал риск для индийцев, проживавших в деревнях, но недооценивал риск для городского населения Индии. При этом он правильно оценивал риск у других жителей Азии, в том числе у корейцев (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration et al. 2007). Относительно оценки по методу QRISK Фрамингемской алгоритм обычно избыточно оценивал риск (Hippisley-Cox et al. 2008; Collins and Altman 2012). Эти результаты подчеркивают важность использования Фрамингемской шкалы только после ее калибровки для конкретных кандидатов на получение лекарственных препаратов для снижения уровней холестерина. При применении одного из алгоритмов долговременной оценки риска, основанных на Фрамингемской шкале, абсолютный риск можно получить путем умножения оцениваемого риска на коэффициент калибровки (Таблица 5).

В некоторых странах (например, в Италии, Китае и Японии) исходный популяционный риск представляется необычно низким (Menotti et al. 1993; Campbell et al. 1998; Yokokawa et al. 2011). Для отдельного промежутка жизни это может быть частично обусловлено относительно низкими уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности, но другие, плохо установленные факторы, могли оказать влияние на низкий риск в этих популяциях. В странах Азии доминирующим фактором риска является, по всей видимости, артериальная гипертензия, в связи с чем с ишемической болезнью сердца конкурируют острые нарушения мозгового кровообращения (Singh et al. 2000). Тем не менее, все важнейшие факторы риска влияют на общий риск и все они заслуживают клинического внимания в соответствии с их тяжестью.

**Таблица 5. Коэффициенты калибровки для ишемической болезни**

**сердца, установленные в ходе Фрамингемского кардиологического исследования (Framingham Heart Study)**

<b>Источник данных</b>	<b>Когорта</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>В целом</b>
Eichler et al. ( 2007)	Жители Италии			0,37
	Жители Шотландии			0,91
	Жители Германии			0,43
	Жители Франции			0,41
	Жители Великобритании			0,76
	Жители Ирландии			0,76
	Жители Австралии			0,90
	Жители Новой Зеландии			1,15
Murrugat et al. (2003)	Жители северо-восточной части Испании			0,37
Marques-Vidal et al. (2009)	Жители Швейцарии	0,48	0,44	
Brindle et al. ( 2003 )	Жители Британии	0,57		
Chowetal. (2009)	Деревенские жители Индии	1,0	0,8	
	Городские жители Индии	1,81	1,54	
Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2007)	«Жители Азии» (в основном, корейцы)	1,02	0,96	
Liuetal. (2004)	Жители Китая	0,36		
D'Agostinoetal. (2001)	Жители США японского происхождения	0,50		
	Коренные жители Америки	0,80	0,70	

*Материалы комитета IAS.* Для первичной профилактики Комитет в целом изучал данные, относящиеся к пожизненному (долговременному) прогнозированию риска клинических вмешательств с целью коррекции холестерина липопротеинов низкой плотности (и атерогенных липопротеинов). Для этого имеются как минимум четыре алгоритма: два Фрамингемских алгоритма, алгоритм Проекта объединенного изучения риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни (The Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project) и QRISK. При применении алгоритма QRISK оценка риска проводится в режиме реального времени. Этот алгоритм хорош тем, что он учитывает этническое происхождение. Комитет выделил категории риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц в возрасте до 80 лет. Результаты определялись по Фрамингемским критериям (по частоте инфаркта миокарда, степени коронарной недостаточности, частоте смерти в результате ишемической болезни сердца, частоте стенокардии, частоте острых ишемических (атеротромботических) нарушений мозгового кровообращения, частоте перемежающейся хромоты или по частоте случаев смерти в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы). Система QRISK должна несколько недооценивать эти результаты в связи с тем, что она включает меньше конечных точек, чем Фрамингемский алгоритм.

Комитет подчеркивает, что без абсолютного проецирования риска на разные популяции оценка абсолютного риска для отдельных лиц останется открытой. На основании исследований, проведенных во Фрамингеме на различных популяциях, очевидно, что относительное влияние факторов риска на абсолютный риск чрезвычайно устойчиво. Поскольку в Европе оценка риска основывается на смертности в результате

заболеваний сердечно-сосудистой системы, те результаты, полученные Berry et al. (2012) должны применяться для классификации долговременного риска смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний следующим образом: низкий риск (<10%), умеренный риск (10-15%), умеренно-высокий риск (>15-29%) и высокий риск ( $\geq 30\%$ ). Однако при проведении оценки долговременного риска комитет IAS склоняется в сторону применения Фрамингемского алгоритма оценки общих данных по сердечно-сосудистым заболеваниям (Lloyd-Jones et al. 2006). Поскольку факторы риска увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, необходимо уделить особое внимание непосредственно самим факторам риска. Это особенно важно, когда факторы риска имеются у совершеннолетних молодых людей; стандартные алгоритмы оценки риска недостаточно оценивают длительное влияние важнейших факторов риска, имеющих у совершеннолетних молодых людей. Действительно, вне зависимости от возраста, все факторы риска, ускоряющие развитие заболевания, такие как курение сигарет, артериальная гипертензия или сахарный диабет должны быть подвергнуты лечению. Это справедливо и в отношении холестерина липопротеинов низкой плотности. После начала лечения общий риск изменится. Следовательно, результаты расчетов общего риска не являются неизменными. Например, лечение любого фактора риска приведет к снижению общего риска и может привести к переводу конкретного пациента в категорию более низкого риска. Существует тенденция к оставлению пациента на одном уровне риска на основе однократной оценки риска. В действительности категория риска изменчива вместе с изменениями факторов риска, что показывает недостаточную достоверность общей оценки риска для определения действительной группы риска для конкретного пациента. Одним из преимуществ алгоритма QRISK является то, что он допускает изменение категории абсолютного риска на основе изменений статуса факторов риска.

*Рекомендации.* Для первичной профилактики необходимо стратифицировать степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц в возрасте до 80 лет следующим образом: высокий риск ( $\geq 45\%$ ), умеренно-высокий риск (30-44%), умеренный риск (15-29%) и низкий риск (<15%).

**Таблица 6. Долговременный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц в возрасте от 50 до 80 лет**

<b>Категория долговременного риска</b>	<b>Абсолютный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза</b>
Низкий риск	< 15%
Умеренный риск	15-30%
Умеренно-высокий риск	30-44%
Высокий риск	> 45%

Существуют четыре инструмента для оценки степени риска (см выше). Три из них оценивают долговременный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Lloyd-Jones et al. 2006; Pencina et al. 2009; QRISK), а еще одна оценивает риск смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний (Berry et al. 2012). Преимущества системы QRISK заключаются в том, что она учитывает этническое происхождение как минимум для основных этнических групп, проживающих в Великобритании. Система QRISK может быть достоверной для всех жителей Западной Европы. Оценка долговременного риска по Фрамингемской шкале во многих странах допускает внесение калибровочных коэффициентов. В связи с этим IAS рекомендует во всем мире применять алгоритм Lloyd-Jones/Framingham (Lloyd-Jones et al. 2006) для оценки абсолютного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц в возрасте до 80 лет. Рассчитанный риск в дальнейшем следует пересчитать с использованием коэффициентов, полученных при сравнении данных в конкретной популяции/ стране с данными оценки по Фрамингемскому алгоритму. Если коэффициенты для пересчета отсутствуют, то будет более правильным сконцентрировать усилия на лечении конкретных факторов риска.

## Оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (или холестерина не-ЛПВП) для проведения первичной профилактики

*Общие сведения.* Каковы оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (или холестерина не-ЛПВП) при проведении пожизненной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза? Рандомизированные клинические исследования снижения уровней холестерина в крови не были специально разработаны для проверки эффективности при достижении различных целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (или холестерина не-ЛПВП). В связи с этим, по мнению отдельных исследователей, оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, необходимые для пожизненной профилактики у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, не могут быть известны. Некоторые исследователи предложили убрать целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности из рекомендаций по лечению (Hayward et al. 2010). Для выяснения оптимальных диапазонов уровней холестерина необходимо использовать значительный массив данных. Эпидемиологические исследования, проведенные на нескольких популяциях, показали, что риск развития ишемической болезни сердца прогрессивно снижается со снижением концентраций общего холестерина до приблизительно 150 мг/дл (3,9 ммоль/л) (Stamler et al. 1986; Law et al. 1994) (Рисунок 2). В разных популяциях уровень общего холестерина, составляющий 150 мг/дл, соответствует концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, составляющей приблизительно 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (или концентрации холестерина не-ЛПВП, составляющей 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)) (NCEP 2002).

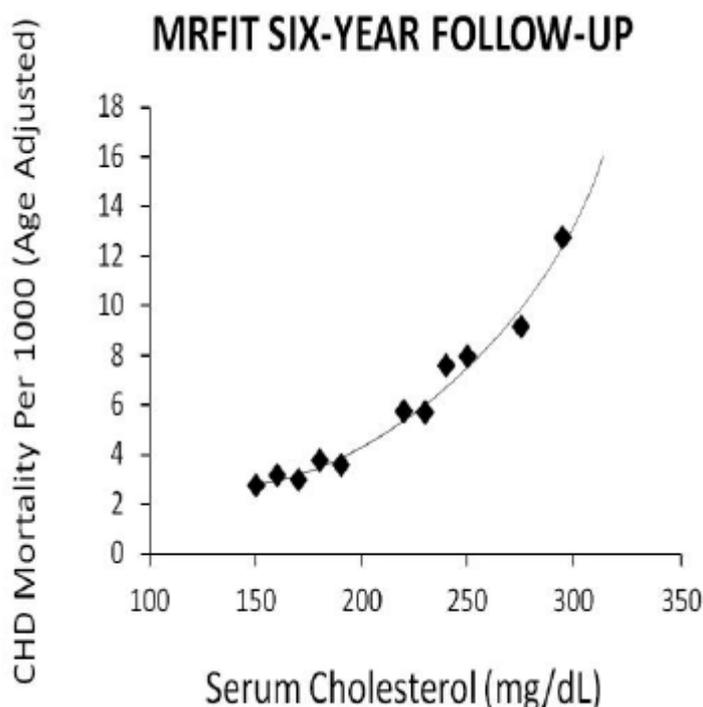


Рисунок 2. Заболеваемость ишемической болезнью сердца в ходе исследования MRFIT через 6 лет контрольного наблюдения. На диаграмме показаны нелинейные взаимосвязи между уровнями холестерина в сыворотке крови и смертностью в результате ишемической болезни сердца (взято у Stamler et al. 1986)

По оси абсцисс: Концентрация холестерина в сыворотке крови (мг/дл)

По оси ординат: Смертность в результате ИБС на 1000 пациентов (с коррекцией по возрасту)

Генетические исследования дополнительно показали, что при генетических вариантах, определяющих концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности на уровне приблизительно 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), наблюдаются очень низкие показатели смертности в результате ишемической болезни сердца (Cohen et al. 2006; Kathiresan 2008; Ference et al. 2012) (Рисунок 3). В-третьих, в ходе клинических исследований было установлено, что снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности до почти 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) или ниже в течение 5 лет заметно снижает частоту проявлений сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза при проведении первичной профилактики (Рисунок 4). На основе данных по этим типам, АТР III (экспертный комитет 2001 года) определил, что оптимальная концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности должна быть менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), а концентрации от 100 до 129 мг/дл были названы почти оптимальными.

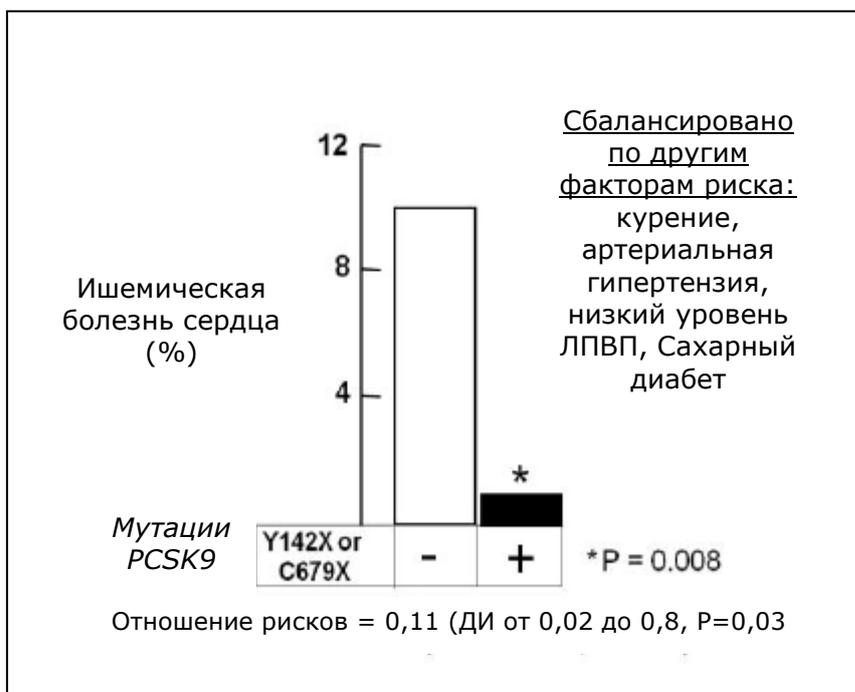


Рисунок 3. Преимущество сохранения низких концентраций липопротеинов низкой плотности в течение всей жизни у пациентов с мутациями PCSK9 и без таковых. У лиц с мутациями (+) были отмечены низкие уровни липопротеинов низкой плотности (менее 100 мг/дл), а у лиц без мутаций (-) отмечались более высокие уровни (138 мг/дл). При необходимости была проведена балансировка по факторам риска – курению, артериальной гипертензии, низким уровням липопротеинов высокой плотности и диабету. У лиц с мутациями отмечалось виртуальное отсутствие ишемической болезни сердца, а у лиц без мутаций отмечалось ее наличие (модифицировано из Cohen et al. 2006).

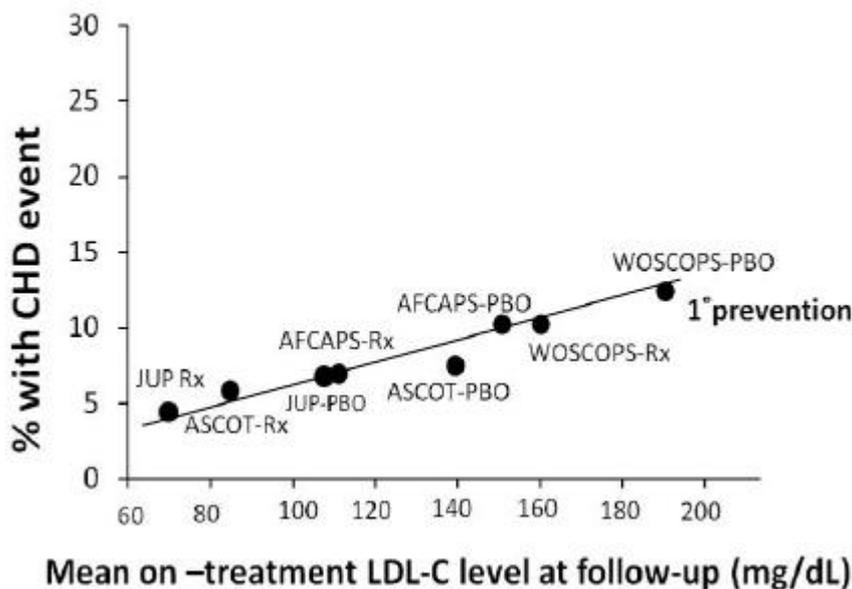


Рисунок 4. Взаимосвязь между уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности и частотой ишемической болезни сердца в ходе рандомизированных клинических исследований. Показаны результаты для плацебо (PBO) и для терапии (Rx) в ходе исследований WOSCOPS, AFCAPS-TexCAPS, ASCOT и JUPITER. Хотя снижение концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности до почти 70 мг/дл снижало риск по сравнению с концентрацией 100 мг/дл, абсолютное преимущество более низкой концентрации по сравнению с концентрацией 100 мг/дл оказалось мало (выводы по крупным исследованиям первичной профилактики).

По оси абсцисс: Средние концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности во время контрольного наблюдения (мг/дл)

По оси ординат: % пациентов с проявлениями ишемической болезни сердца

Большинство данных по оптимальным уровням холестерина липопротеинов низкой плотности получены в популяциях с высоким риском. Популяции с несколько меньшим риском могут хорошо переносить несколько более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности. Например, в ходе исследования, проводимого в семи странах, исходный риск значительно менялся от страны к стране. Показатели частоты ишемической болезни сердца в Северной Европе и в США были выше, чем в Южной Европе и в Японии (Menotti et al. 1993). Более низкая частота ишемической болезни сердца в соответствующих странах может быть частично обусловлена малым количеством факторов риска или, в случае Японии, расовыми особенностями, а также особенностями окружающей среды. Вне зависимости от этого, популяции с низким риском могут хорошо переносить почти оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности согласно классификации ATP III (100-129 мг/дл или 2,6-3,4 ммоль/л) без повышения частоты сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Teramoto et al. 2013).

Помимо концепции оптимальных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, различные группы экспертов установили в своих руководствах целевые показатели концентраций такого холестерина в соответствии с категориями риска. Для первичной профилактики ATP III (NCEP 2002) устанавливает целевые показатели холестерина липопротеинов низкой плотности на уровне менее 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) у лиц с низким риском, менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) у лиц с умеренным риском и менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у лиц с высоким риском. Для жителей Японии, у которых выявлен более низкий популяционный риск, национальные руководства устанавливают целевые значения концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности на уровне менее 160 мг/дл (низкий риск), менее 140 мг/дл (риск от умеренного до умеренно-высокого) и менее 120 мг/дл (высокий риск) (Teramoto et al. 2013). В 2004 году подкомитет ATP III (Grundy et al. 2004) изменил целевые показатели холестерина липопротеинов

низкой плотности для лиц с умеренно-высоким риском, снизив их до менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Указания EAS/ESC (Catapano et al. 2011) рекомендуют целевые показатели холестерина липопротеинов низкой плотности на уровнях менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) для лиц с высоким риском и менее 115 мг/дл (3,0 ммоль/л) для лиц с умеренным (промежуточным) риском. Последние канадские указания рекомендуют целевые показатели холестерина липопротеинов низкой плотности на уровнях менее 80 мг/дл (2,0 ммоль/л) для лиц с умеренным или высоким риском (Anderson et al. 2013), тем не менее, эти указания делают значительный упор на фармакотерапию и не рассматривают относительную пользу различных менее радикальных целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности при проведении первичной профилактики.

Важно отличать оптимальные уровни от задач терапии. Для первичной профилактики ранее использовались уровни, которые приводили к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в течение всей жизни; сейчас упор перенесен на концентрации, которые позволяют достичь приемлемо более низкий риск при любом уровне риска. Концепция оптимальных уровней делает упор на поддержание низких концентраций холестерина в течение всей жизни. Терапия направлена на пациентов, которые уже достигли определенного уровня риска. Существующие эпидемиологические и генетические данные подтверждают, что оптимальные концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности составляют менее 100 мг/дл. Данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, подтверждают такие уровни, хотя сами по себе эти исследования не были разработаны для оценки этих специфических целей. Различные национальные указания определяют различные целевые показатели концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности при первичной профилактике у лиц с разными уровнями риска. Для лиц с высоким риском допускается, что цели терапии при профилактике в течение всей жизни могут представлять собой даже более низкие уровни, чем оптимальные, например, для вторичной профилактики или для первичной профилактики при высоком риске (Anderson et al. 2013). Целевые уровни выше оптимальных могут быть обусловлены стоимостью; в некоторых странах достижение оптимальных уровней может оказаться непрактичным, несмотря на их желательность.

*Материалы комитета IAS.* Большинство членов комитета IAS считает, что оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности при первичной профилактике должны составлять менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (или концентрации холестерина не-ЛПВП должны составлять менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)). Эта позиция основана на эпидемиологических и генетических данных, подкрепленных данными рандомизированных клинических исследований. Тем не менее, такой вывод не исключает приемлемость достижения почти оптимальных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у лиц с низким риском в течение всей жизни в связи с наличием у них малого количества других факторов риска или вследствие низкого исходного популяционного риска. Это не исключает задач в виде достижения более низких уровней холестерина у пациентов с множественными факторами риска, как это сделано в некоторых национальных руководствах (Anderson et al. 2013).

*Рекомендации.* Оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности при первичной профилактике в течение всей жизни должны составлять менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (или концентрации холестерина не-ЛПВП должны составлять менее 130 мг/дл). Такой уровень особенно желателен в популяциях с высоким риском. В популяциях с низким риском или у отдельных пациентов с малым количеством факторов риска могут быть приемлемы почти оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (100-129 мг/дл (2,6-3,3 ммоль/л)) (или концентрации холестерина не-ЛПВП менее 130-159 мг/дл (3,4-4,1 ммоль/л)). IAS не предопределяет специальных «целей терапии» для атерогенных липопротеинов в различных обстоятельствах. Вместо этого оно определяет оптимальные уровни и делает общие заявления о том, что интенсивность терапии, направленной на снижение концентраций липидов в крови, должна корректироваться по долговременному риску. В связи со значительной изменчивостью обстоятельств, влияющих на применение терапии,

направленной на снижение концентраций липидов, эти указания оставляют выбор интенсивности терапии на усмотрение лечащих врачей и в соответствии с национальными рекомендациями.

## **Терапия с применением статинов по сравнению с лечением для достижения целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности**

*Общие сведения.* Некоторые авторы обсуждают применение целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности из-за заявленного недостатка данных рандомизированных клинических исследований по специфическим целям (Hayward et al. 2012). Они утверждают, что все целевые показатели холестерина липопротеинов низкой плотности должны быть убраны; решения о применении лекарственных препаратов для снижения уровней холестерина должны основываться исключительно на оцениваемом риске. Этот взгляд ограничивает контроль рисков только применением статинов. Данные рандомизированных клинических исследований, в ходе которых статины не применялись, считаются недостаточными для того чтобы делать рекомендации на их основе (Ledford 2013).

Также есть другой взгляд на этот вопрос. Введение статинов в клиническую практику вызвало «кризис» в методах профилактики. В настоящее время эффективные статины недороги и достаточно безопасны. Не лучше ли игнорировать вопрос факторов образа жизни и вместо этого широко применять статины (Wald and Law 2003)? Эта идея известна как комплексный фармакологический подход, поскольку она предусматривает применение лекарственных препаратов как для контроля уровней липопротеинов низкой плотности, так и для контроля артериального давления (Lonn et al. 2010; Elley et al. 2012; Wald et al. 2012). Использование комплексной лекарственной терапии в общественном здравоохранении остается одним из возможных подходов в будущем. Были начаты предварительные исследования с целью изучения этой стратегии (Indian Polycap Study (TIPS) et al. 2009; PILL Collaborative Group 2011). На сегодня слишком рано заявлять о том, будет ли модель с комплексным применением лекарственных препаратов принята общественным здравоохранением и медициной в целом. Не решены такие проблемы как стоимость этой терапии, побочные эффекты в результате применения лекарственных препаратов и длительная комплаентность пациентов. Идея комплексной лекарственной терапии показывает преимущества изменения образа жизни в недостаточной степени. Многие исследователи, интересующиеся атеросклерозом, не разделяют такой пессимизм относительно изменений образа жизни.

Часто встречается точка зрения, заключающаяся в том, что статины усиливают снижение риска за счет их комплексного действия (плейотропное действие) (Mihos et al. 2010; Ma and Ma 2011; Porter and Turner 2011; Davignon 2012). При этом их основной механизм действия заключается в снижении уровней липопротеинов низкой плотности (и атерогенных липопротеинов). В ходе рандомизированных клинических исследований с применением статинов было показано, что снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза пропорционально снижению уровней липопротеинов низкой плотности (Baigent et al. 2005) (Рисунок 5). Статины в целом напоминают другие препараты для снижения уровней липопротеинов низкой плотности и не являются уникальными за исключением из активности в отношении снижения уровней липопротеинов низкой плотности. Другие диетические мероприятия и лекарственные препараты дают примерно такое же снижение риска при заданных уровнях снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (Рисунок 6). Сильная взаимосвязь между снижением уровней липопротеинов низкой плотности и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза позволяет определить оптимальные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности; эта взаимосвязь позволяет подтвердить эффективность терапии по достигнутым уровням снижения холестерина липопротеинов низкой плотности.

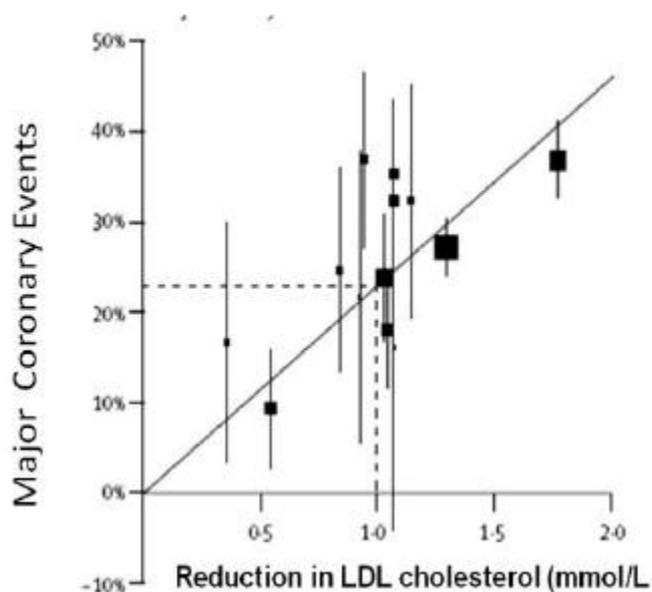


Рисунок 5. Результаты сотрудничества исследователей снижения уровней холестерина. Данные показывают, что абсолютное снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности приводит к стойкому снижению нарушений коронарного кровообращения при всех абсолютных уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности (взято из Vaigent et al. 2005)

По оси абсцисс: снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ммоль/л)  
По оси ординат: Значительные нарушения коронарного кровообращения

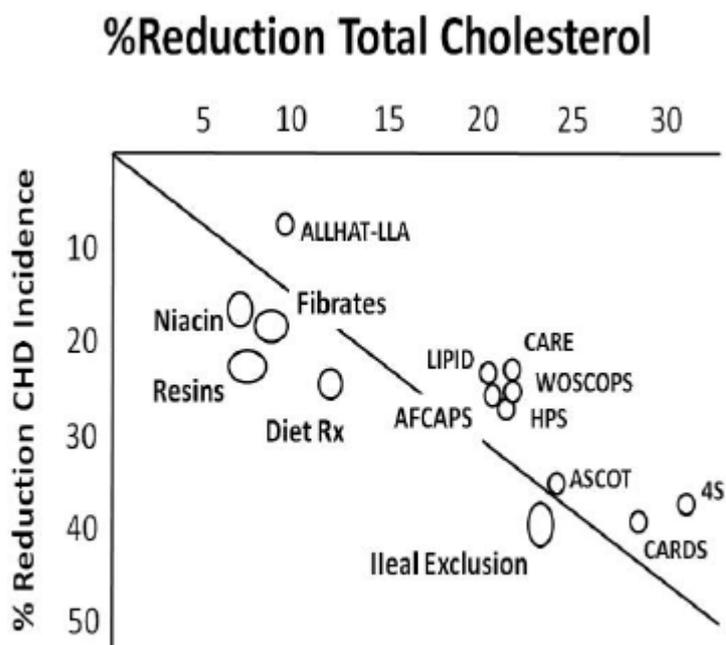


Рисунок 6. Сравнение процента снижения общего холестерина и процента снижения частоты проявлений ишемической болезни сердца. Данные взяты из рандомизированного клинического исследования терапии с применением статинов и терапии без применения статинов для снижения концентраций холестерина (NCEP 2002; Rossouw et al. 1990; Gordon 1995).

По оси абсцисс: снижение концентрации общего холестерина (%)

По оси ординат: Снижение частоты проявлений ишемической болезни сердца (%)

*Материалы комитета IAS.* Большинство членов комитета IAS предпочитает определять эффективность терапии с точки зрения снижения уровней холестерина и достижения

оптимальных уровней атерогенного холестерина. Комитет сделал вывод о том, что применение комплексной лекарственной терапии в рамках социального здравоохранения преждевременно.

*Рекомендации.* Краеугольным камнем для определения эффективности терапии в клинических указаниях по являются показатели уровней атерогенного холестерина. Терапия с применением статинов, без сомнения, представляет собой терапию первой линии при риске, достаточно высоком для необходимости применения лекарственных препаратов, снижающих уровни холестерина.

## **Рекомендации IAS по образу жизни**

Основной целью изменения образа жизни является снижение уровней атерогенного холестерина. Вторичной целью является снижение влияния других факторов риска. Комитет IAS сделал следующие рекомендации по максимальному изменению образа жизни:

*Липиды, повышающие концентрации липопротеинов низкой плотности в крови.* Необходимо снизить потребление в пищу насыщенных жирных кислот до менее 7% от общей калорийности рациона или хотя бы до менее 10%. Необходимо снизить потребление в пищу транс-жирных кислот до менее 1% от общей калорийности рациона (или даже более) и потребление пищевого холестерина до менее 200 мг/сут.

*Другие пищевые факторы.* Содержание фруктов, овощей и волокон в пище должно быть относительно высоким. Необходимо заменить избыток насыщенных жирных кислот другими пищевыми комплексами, углеводами с большим содержанием волокон (особое внимание следует уделить употреблению в пищу цельных зерен) или мононенасыщенными/ полиненасыщенными жирными кислотами. Последние содержатся в растительных маслах и орехах. Необходимо употреблять в пищу рыбу, которая богата омега-3 жирными кислотами. В пище должно быть снижено содержание натрия и повышено содержание калия. Следует ограничить употребление в пищу переработанного мяса и напитков с добавлением сахара, слабостей, десертов на основе злаков и мучных продуктов. Для лиц, которые не отказываются от употребления алкоголя, рекомендуется ежедневное употребление 2 порций для мужчин и 1 порции для женщин.

Для дальнейшего снижения уровней холестерина липопротеинов низкой плотности следует рассмотреть возможность употребления в пищу растительных стеролов/ станолов (2 г в сутки) в качестве диетической добавки вместе с растворимыми/ вязкими волокнами (от 10 до 25 г в сутки). В некоторых странах прием разрешенных растительных стеролов/станолов в пищу в качестве пищевых добавок ограничивается, так как остаются некоторые вопросы относительно пользы и возможных побочных эффектов. Тем не менее, если растительные стеролы/ станолы имеются в продаже, они могут быть полезным дополнением к рациону, участвующем в снижении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности.

*Общее потребление жира.* IAS рекомендует проявлять гибкость в вопросах употребления в пищу жира, которое зависит от культурных предпочтений; потребление жира может составлять 20-25% от общей калорийности рациона или даже менее (что традиционно отмечается в странах Тихоокеанского Кольца) или 30-35% от общей калорийности рациона и даже выше (что характерно для стран Средиземноморья). Любой жир, принимаемый в пищу в количествах, превышающих рекомендации по насыщенным и транс- жирным кислотам, должен состоять из ненасыщенных жирных кислот. Кроме того, вне зависимости от общего содержания жира в принимаемой пище, питание должно обеспечивать потребности в энергии и поддержание здоровой массы тела.

*Общая калорийность рациона.* Идеальной целью коррекции диеты является достижение и сохранение желательной массы тела. Последняя может быть определена по индексу

массы тела или по окружности талии. Всемирная организация здравоохранения выделяет две категории избыточной массы тела/ ожирения: Индекс массы тела составляет 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела) и 30 кг/м<sup>2</sup> и более (ожирение) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). Тем не менее, в некоторых популяциях, таких как жители Южной Азии, рекомендованы более низкие предельные показатели индекса массы тела для определения избыточной массы тела или ожирения (Misra et al. 2009). Для жителей Южной Азии нормальный индекс массы тела составляет от 18 до 22,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточной массе тела соответствует индекс 23-24,9 кг/м<sup>2</sup>, а ожирению – индекс массы тела, составляющий не менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Такие же пороговые значения могут применяться и для других регионов Азии. Если получить нормальные показатели индекса массы тела у лиц, страдающих ожирением, не удастся, то желательно снизить массу тела хотя бы на 10%. Было установлено, что такое снижение тоже снижает риск развития сахарного диабета и улучшает течение метаболического синдрома у пациентов с начальными проявлениями диабета (Eriksson and Lindgarde 1997; Pan et al. 1997; Tuomilehto et al. 2001; Knowler et al. 2002; Orchard et al. 2005; Goldberg et al. 2012).

В качестве альтернативного показателя ожирения выступает длина окружности талии. Как указано выше, пороговое значение окружности талии, соответствующее ожирению, было определено для жителей разных стран.

Если это возможно, то снижение массы тела может достигаться при помощи профессиональных диетологов.

*Физическая активность.* Необходимо ежедневно уделять приблизительно 30 минут физическим упражнениям средней интенсивности. Физические упражнения должны быть аэробными, составлять 40-75% от аэробной емкости и выполняться 5-7 дней в неделю по 30-60 минут в день. Для отдельных лиц, пытающихся снизить массу тела, рекомендуется постоянно увеличивать физическую нагрузку (например, по 250-300 минут физической активности в неделю или более 2000 килокалорий в неделю) (American College of Sports Medicine 2013).

*Метаболический синдром* является комплексным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета II типа (Grundy 2007). Встречаемость этого заболевания во всем мире непрерывно возрастает (Grundy 2008). Метаболический синдром приводит к удвоению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Gami et al. 2007; Mottillo et al. 2010). Этот синдром заслуживает обязательной диагностики в обычной клинической практике (Alberti et al. 2009). Пациенты с метаболическим синдромом должны максимально возможно изменить свой образ жизни с уделением особого внимания снижению массы тела и увеличению физической активности.

*Употребление табака.* Целью клинического вмешательства является полный отказ от употребления табака. Процент лиц, отказавшихся от употребления табака, напрямую зависит от объема психологической помощи. К компонентам эффективной психологической помощи относятся рекомендации по отказу от курения и предоставление социальной поддержки. К более интенсивным методам помощи относятся усиление мотивации, оценка готовности пациента к изменениям, направление в учреждения, специализирующиеся на борьбе с курением, службы телефонной поддержки и фармакотерапия. Во многих странах существуют подробные руководства по этому вопросу, которые можно найти в сети интернет.

*Практические советы по образу жизни.* Комитет по питанию Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association Nutrition Committee, 2006) создал таблицу с пояснениями по здоровому образу жизни. Далее приводится краткая сводка этих пояснений (Таблица 7).

**Таблица 7. Практические советы по здоровому образу жизни  
(Комитет по питанию Американской ассоциации кардиологов, 2006 год)**

- Ограничьте прием в пищу насыщенных жиров до 7% от общей калорийности рациона, прием транс- жиров для 1%, а прием холестерина до 300 мг/сут следующим образом:
  - употребляйте в пищу нежирное мясо и овощи;
  - выбирайте для питания обезжиренные молочные продукты или продукты со сниженным содержанием жира (1%) и
  - сведите к минимуму прием в пищу частично гидрогенизированных жиров.
- Выясните суточные потребности в энергии, которые надо достичь и поддерживайте здоровую массу тела.
- Установите калорийность всех продуктов питания и напитков, которые Вы употребляете.
- следите за массой своего тела, физической активностью и потреблением энергии с пищей.
- Готовьте порции пищи меньшего размера.
- Контролируйте и по возможности старайтесь уменьшить свое экранное время (т.е, время просмотра телевизора, ознакомления с информацией в сети или игры в компьютерные игры).
- Добавьте физическую нагрузку в свой обычный распорядок дня.
- Не курите и не употребляйте табак.
- Если Вы употребляете алкоголь, то соблюдайте умеренность (не более одной порции для женщин и 2 порций для мужчин в сутки).
- Выбор продуктов питания и приготовление пищи  
При покупке используйте информацию о пищевой ценности продуктов, которая указана на упаковке.
- Ешьте свежие, замороженные или консервированные овощи и фрукты без калорийных соусов и добавления соли или сахара.
- Замените высококалорийную пищу на фрукты и овощи.
- Увеличьте ежедневное потребление пищевых волокон путем употребления бобовых, продуктов из цельного зерна и овощей.
- Используйте жидкие растительные масла вместо твердых жиров.
- Ограничьте употребление напитков и пищевых продуктов, в которые добавлен сахар. Обычными формами дополнительного сахара являются сахароза, глюкоза, фруктоза, мальтоза, декстроза, кукурузный сироп, концентрированный фруктовый сок и мед. Некоторые исследователи считают, что употребление в пищу больших количеств фруктозы является фактором риска развития жирового гепатоза и сахарного диабета II типа.
- Выбирайте пищевые продукты, изготовленные из цельного зерна. Наиболее часто для изготовления таких продуктов используются цельная пшеница, овес/ овсяные хлопья, рожь, ячмень, кукуруза, воздушная кукуруза, бурый рис, дикий рис, гречневая крупа, тритикале, булгур (дробленое пшеничное зерно), просо, лебеда и сорго.
- Откажитесь от сладостей и высококалорийной выпечки (например, от сладких булочек и пирогов).
- Выбирайте молоко и молочные продукты со сниженным содержанием жира или обезжиренные.
- Уменьшите потребление соли посредством
  - сравнения содержания натрия в аналогичных продуктах (например, в томатном соусе разных производителей) и выберите продукты с меньшим содержанием соли.
  - Выберите те виды готовой пищи, в том числе зерновые и мучные изделия, в состав которых входит меньше соли.
  - Ограничьте употребление приправ (например, соевого соуса, кетчупа).
- Используйте в пищу нежирное мясо и удаляйте кожу с домашней птицы перед употреблением ее в пищу.
- Ешьте рыбу, особенно жирную, не реже двух раз в неделю.
- Ограничьте употребление в пищу готовых мясных продуктов, которые содержат много насыщенных жиров и натрия.
- Ограничьте употребление в пищу жареной и печеной пищи, жареной рыбы, мяса и домашней птицы.
- Добавляйте в любимые блюда пищу растительные заменители мяса.
- Употребляйте в пищу целые овощи и фрукты вместо соков.

(Комитет по питанию Американской ассоциации кардиологов, 2006 год)

**Рекомендации Международного общества по изучению атеросклероза касательно препаратов для снижения уровня холестерина**

Когда принимается решение о начале лечения препаратами, снижающими уровень ЛПНП, терапией первой линии являются *статины*. Выбор конкретного препарата

зависит от доступности и стоимости. Доза статина должна быть адекватной для обеспечения оптимальных уровней атерогенного холестерина. Для пациентов, у которых отмечается непереносимость какого-либо статина, возможны следующие варианты: замена статина другим статином, снижение дозы, приём статинов через день, чередование препаратов (эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, ниацина) или их комбинаций, а также максимальное изменение образа жизни. Комбинированная терапия статинами и другими препаратами (например, эзетимибом и (или) секвестрантом желчных кислот) может быть рассмотрена как вариант лечения пациентов с тяжёлой гиперхолестеринемией.

## **Специфические формы дислипидемии для первичной профилактики**

Международным обществом по изучению атеросклероза были выработаны рекомендации, изложенные ниже.

*Очень высокие уровни холестерина ЛПНП* представляют собой состояние высокого риска и нуждаются в более интенсивной терапии по снижению. Моногенная гиперхолестеринемия встречается примерно у 1 из 500 пациентов. В этом случае имеется мутация одного из трёх генов: рецептора к ЛПНП (семейная гиперхолестеринемия), PCSK-9 или аполипопротеина В. Поскольку у пациентов с семейной гиперхолестеринемией риск повышен на протяжении всей жизни, эффективному снижению уровня холестерина должно уделяться внимание, начиная с раннего возраста (National Institute for Health and clinical Excellence 2008; Daniels et al. 2011; Goldberg et al. 2011; Watts et al. 2011). Другие случаи тяжёлой гиперхолестеринемии являются полигенными. У некоторых пациентов, страдающих тяжёлой гиперхолестеринемией, невозможно добиться оптимальной концентрации холестерина ЛПНП за счёт только изменения образа жизни и терапии статинами; в таком случае эффективной может оказаться комбинированная терапия, к примеру, статины в комбинации с эзетимибом, секвестрантами жирных кислот, ниацином. У пациентов с крайне высокими уровнями холестерина ЛПНП, например, при монозиготной семейной гиперхолестеринемии, для снижения атерогенности может потребоваться аферез ЛПНП (Thompson 2010; Stefanutti et al. 2013). Наконец, недавно в США FDA одобрила применение ломитапида и мипомерсена в качестве дополнения к диете и фармакологической терапии при тяжёлой семейной гиперхолестеринемии. Эти препараты ингибируют выработку липопротеинов, содержащих атерогенный холестерин.

*Гипертриглицеридемия.* По данным наблюдательных исследований, при смешанной гиперлипидемии (повышении холестерина ЛПНП и холестерина липопротеинов очень низкой плотности) имеется более высокий риск, чем только при повышении уровня холестерина ЛПНП (Frick et al. 1987; Wiesbauer et al. 2009). Для упрощения терапии смешанной гиперлипидемии мишенью должен быть выбран холестерин не-ЛПВП. Это особенно справедливо, когда уровень триглицеридов в сыворотке составляет менее 500 мг/дл (5,7 ммоль/л). Оптимальным уровнем холестерина не-ЛПВП для первичной профилактики считается уровень ниже 130 мг/дл (3,4 ммоль/л). Статины снижают уровень холестерина не-ЛПВП так же эффективно, как уровень холестерина ЛПНП. Нет достоверных данных об эффективности комбинации статинов с фибратами или ниацином.

У пациентов с тяжёлой гипертриглицеридемией (более 500 мг/дл или 5,7 ммоль/л) повышен риск острого панкреатита (Murphy et al. 2013). Чем выше уровень триглицеридов, тем выше риск. Как показывает клинический опыт, применение фибратов или ниацина у пациентов с тяжёлой гипертриглицеридемией снижает риск острого панкреатита. Альтернативой фармакологической терапии тяжёлой гипертриглицеридемии является потребление больших доз жирных кислот омега-3.

## **Коррекция интенсивности терапии, направленной на снижение уровня холестерина, в зависимости от абсолютного риска**

*Предпосылки.* Как было сказано выше, некоторые учёные придерживаются мнения, что решения по поводу терапии липидных нарушений должны приниматься исключительно на основании рассчитанного риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (ASCVD), то есть не принимая во внимание уровни холестерина ЛПНП на момент начала и в процессе лечения (Hayward et al. 2006; Krumholz and Hayward 2010; Hayward et al. 2011). Согласно этой теории, риск сам по себе является мишенью терапии. Как вариант, высказывается мнение, что повышение уровня атерогенного холестерина является подлежащей причиной ASCVD. В этом случае интенсивность лечения не должна зависеть от уровней атерогенного холестерина. Следовательно, у всех людей, не страдающих ASCVD, в идеале должны быть достигнуты оптимальные уровни атерогенного холестерина. Поскольку у большинства людей, входящих в популяции высокого риска, уровни атерогенного холестерина превышают оптимальные, то некое вмешательство, приводящее к снижению уровней атерогенного холестерина, должно принести пользу таким людям. Решения о коррекции уровня атерогенного холестерина принимаются на основании оценки факторов стоимости, пользы и безопасности. Доступными вариантами терапии являются изменение образа жизни и приём препаратов, снижающих уровень холестерина, в том числе статинов. По мнению большинства экспертов, изменение образа жизни – это предпочтительный метод, который всегда требуется для максимального снижения риска. Тем не менее, некоторым пациентам для достижения оптимальных уровней атерогенного холестерина также требуется фармакологическая терапия. Если принимается решение о начале терапии лекарственными средствами, она должна быть направлена на достижение оптимального уровня атерогенного холестерина. Следует кратко рассмотреть особенности для каждой категории рисков.

В практических целях высокий риск можно определить как один из следующих вариантов: а) риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (ASCVD)  $\geq 45\%$  в возрасте до 80 лет; б) наличие сахарного диабета в сочетании с другими факторами риска (Solano and Goldberg 2006); в) семейная гиперхолестеринемия (Civeira 2004) и, возможно, хроническая почечная недостаточность (Polonsky and Bakris 2012). Согласно текущим руководствам, в целях первичной профилактики уровни холестерина у пациентов с высоким риском должны быть снижены до оптимального диапазона (Grundy et al. 2004, Catapano et al. 2011, Anderson et al. 2013). Хотя для достижения нормальных уровней атерогенного холестерина может потребоваться фармакологическая терапия, максимальное изменение образа жизни позволяет обойтись низкими дозами препаратов и снижает риск различными способами, помимо уменьшения уровней холестерина.

Умеренно-высокий риск определяется как а) риск ASCVD в 30-44% до возраста 80 лет; б) наличие диабета без каких-либо других факторов риска (Adler 2008, Wannamethee et al. 2011); в) наличие хронической почечной недостаточности (Tonelli et al. 2012); г) метаболический синдром в популяции с повышенным риском (Lorenzo et al. 2007; Hoang et al. 2008). При умеренно-высоком риске, согласно ряду руководств, следует стараться снизить уровень холестерина до оптимального, то есть уровень холестерина ЛПНП должен составлять менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (Grundy et al. 2004; Catapano et al. 2011, Anderson et al. 2013). В соответствии с этими руководствами, допускается применение препаратов, снижающих уровень холестерина, наряду с изменением образа жизни. Тем не менее, применение препаратов, снижающих уровень холестерина, у людей с умеренно-высоким риском в целях достижения более низких значений холестерина ЛПНП не является единогласно принятым (Teramoto et al. 2007). В некоторых странах применение фармакологической терапии у данной категории пациентов считается слишком дорогостоящим для системы здравоохранения.

Умеренный риск – это рассчитанный риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (ASCVD), составляющий 15 – 29% у людей до 80 лет. В целом, при умеренном риске рекомендуется терапия, заключающаяся в изменении

образа жизни. Вопрос о том, назначать ли препараты, снижающие уровень холестерина, остаётся спорным. Некоторые исследователи не рекомендуют лечение пациентов с более низким риском статинами (Mascitelli and Golgstein 2012; Newman et al. 2012). По данным недавнего мета-анализа рандомизированных клинических исследований, у пациентов с умеренным риском, тем не менее, может быть получен положительный эффект (Cholesterol Treatment Trialists' (CITT) Collaboration et al. 2012). При длительном лечении польза может быть ещё более выраженной (Brown and Goldstein 2006; Steinberg and Grundy 2012). Чтобы окончательно ответить на этот вопрос, может понадобиться дополнительное клиническое исследование (Domanski et al. 2011). Важным фактором является исходный уровень атерогенного холестерина у пациентов с умеренным риском. Практически единогласно принято, что пациенты с очень высокими уровнями холестерина ЛПНП (более 190 мг/дл) должны получать фармакологическую терапию; у таких пациентов уровень холестерина ЛПНП должен быть снижен настолько, насколько это возможно (NCEP 2002; Catapano et al. 2011). Для пациентов с высокими уровнями холестерина ЛПНП (160-190 мг/дл) фармакологическое лечение также представляется обоснованным. Требуется ли лечение статинами пациентам с умеренным риском, у которых уровни холестерина ЛПНП составляют от 130 до 150 мг/дл, в настоящее время однозначно не ясно. Хотя у таких пациентов может наблюдаться положительный эффект на фоне терапии статинами, такого же эффекта позволяет добиться максимальное изменение образа жизни.

Некоторые исследователи подвергают сомнению снижение риска у женщин, не страдающих ASCVD, за счёт применения статинов; они отмечают отсутствие пользы с точки зрения снижения общей смертности (Walsh and Pignone 2004; Kendrick 2007; Вуккаратнам 2010). Однако даже в отчётах о том, что применение препаратов, снижающих уровень холестерина ЛПНП, не влияет на смертность от ASCVD, отмечается, что заболеваемость уменьшается. Снижение заболеваемости ASCVD на фоне приёма статинов было подтверждено в исследовании JUPITER, а также в результате последующего мета-анализа всех исследований первичной профилактики, проведённых у женщин (Ridker et al. 2008; Mora et al. 2010). На основании данных рандомизированных клинических исследований представляется обоснованным проводить у женщин такую же терапию, как у мужчин, если они входят в те же группы риска. При использовании стандартных критериев препараты, снижающие уровень холестерина, показаны намного меньшему числу женщин, чем мужчин.

Отдельно следует рассмотреть назначение статинов людям пожилого возраста (старше 65 лет). Методы оценки риска у пожилых людей ограничены. Удобным подходом считается метод оценки риска на ближайшие 10 лет по Framingham, с коррекцией по стране проживания. С помощью онлайн-калькулятора можно рассчитать риск тяжёлой ишемической болезни сердца (<http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/calculator.asp?usertype=prof>). Полученное значение можно увеличить примерно на одну треть, чтобы получить общий риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (ASCVD). Итоговое значение позволяет приблизительно отнести пациента к той или иной категории риска в отдалённые сроки и решить, нужно ли назначать терапию статинами. По данным рандомизированных клинических исследований, статины снижают риск ASCVD у пациентов пожилого возраста (Shepherd et al. 2002).

*Допущения Международного общества по изучению атеросклероза.* По мнению экспертной панели IAS, в ходе первичной профилактики следует прилагать усилия, чтобы добиться оптимальных уровней атерогенного холестерина. Тем не менее, интенсивность этих усилий должна регулироваться такими факторами, как риск в отдалённой перспективе, стоимость вмешательства и безопасность. По мнению экспертов IAS, всем пациентам групп риска показано максимальное изменение образа жизни. Применение статинов в целом должно ограничиваться пациентами с высоким или умеренно-высоким риском. Правильный подход к изменению образа жизни, а также доступность генерических статинов позволяют добиться оптимальных уровней холестерина ЛПНП у большинства пациентов без значительных затрат. Назначение статинов пациентам с умеренным риском остаётся вопросом, ответ на который зависит

от мнения клинициста и от локальных стандартов терапии. Женщины должны получать такую же терапию, как мужчины, при условии такой же степени отдалённого риска. Терапия статинами снижает риск у пациентов пожилого возраста; таким образом, пожилые пациенты с высоким или умеренно-высоким риском должны получать терапию. Тем не менее, решение о назначении фармакологической терапии пациенту пожилого возраста должно приниматься врачом в индивидуальном порядке. Пожилые пациенты часто получают комбинации из различных препаратов, поэтому следует учитывать стоимость терапии и возможность лекарственного взаимодействия (Grundy 2006).

*Рекомендации.* В целях снижения отдалённого риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (ASCVD) в рамках первичной профилактики следует стремиться к снижению уровней атерогенного холестерина до оптимальных. Принятие решения о том, какие методы будут использоваться для снижения уровня холестерина, должно быть основано на ряде факторов. Терапией первой линии является изменение образа жизни; тем не менее, в зависимости от степени риска, может потребоваться фармакологическая терапия. Общие рекомендации по коррекции интенсивности терапии в зависимости от абсолютного риска приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Рекомендации IAS по назначению препаратов, снижающих холестерин, у пациентов различных уровней риска

Уровень риска (возраст до 80 лет)	Низкий (менее 15%)	Умеренный (15-29%)	Умеренно-высокий (30-44%)	Высокий (более 45%)
Интенсивность терапии		Умеренная	Умеренно-высокая	Высокая
Специфическая терапия	Общие рекомендации касательно здоровья <sup>a</sup>	MLT <sup>b</sup> +CLD <sup>c</sup> (необязательно <sup>d</sup> )	MLT <sup>b</sup> +CLD <sup>c</sup> (рассмотреть <sup>e</sup> )	MLT <sup>b</sup> +CLD <sup>c</sup> (показано <sup>f</sup> )

<sup>a</sup> Пациенты с низким риском ASCVD должны получать лечение в соответствии с национальными рекомендациями для популяции в целом. Эти рекомендации должны согласовываться с рекомендациями IAS касательно образа жизни.

<sup>b</sup> MLT = максимальное изменение образа жизни.

<sup>c</sup> CLD = препараты, снижающие уровень холестерина, обычно статины.

<sup>d</sup> Применение препаратов, снижающих уровень холестерина, обычно ограничивается пациентами с высокими уровнями атерогенного холестерина.

<sup>e</sup> Терапия статинами широко рекомендуется для данной категории риска, хотя во многих странах она не является стандартом из-за высокой стоимости. При назначении препаратов следует выбирать адекватную дозу для достижения оптимального уровня атерогенного холестерина.

<sup>f</sup> Терапия препаратами, снижающими уровень холестерина, обычно показана данной категории пациентов. При назначении препаратов следует выбирать адекватную дозу для достижения оптимального уровня атерогенного холестерина.

### Коррекция нелипидных факторов риска в первичной профилактике

Внимание должно уделяться любым важным факторам риска. Фактор риска, не связанные с уровнем липидов, либо усиливают атерогенность, либо повышают предрасположенность к тромботическим событиям. Известно, что снижение уровней холестерина позволяет снизить риск ASCVD в присутствии других факторов риска; именно этот факт является обоснованием того, что для снижения риска в первую очередь назначается терапия, направленная на коррекцию уровней холестерина. Однако в ходе первичной профилактики можно добиться более значимых результатов, если терапия будет направлена не только на снижение уровней холестерина ЛПНП, но и на другие важные факторы риска. К примеру, применение препаратов, снижающих холестерин, не является правильно стратегией терапии у молодых людей, курящих или страдающих гипертонией.

*Курение сигарет* является важным фактором риска ASCVD, а также обладает множеством других нежелательных эффектов, в том числе повышает риск хронической обструктивной болезни лёгких, рака лёгких и других видов рака. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила картину заболеваний, вызванных табакокурением, во всём мире (Бюллетень ВОЗ №339, май 2012 года) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html>). По причине заболеваний, вызванных курением, умирают около 6 миллионов человек в год. Примерно половина курящих людей умирает от заболеваний, вызванных курением. В мире насчитывается около миллиарда курящих людей, преимущественно в странах с низким или средним доходом на душу населения. Употребление табака во всём мире продолжает расти. Таким образом, в клинической работе с риском заболеваний сердечно-сосудистой системы следует особое внимание уделять отказу от курения и профилактике курения. Отказ от курения должен быть неотъемлемой частью изменения образа жизни.

*Гипертензия.* Повышенное артериальное давление является важным фактором риска ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических сосудов, а также почечной недостаточности ([http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence\\_text/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html)). Гипертензия является причиной смерти примерно в 13% случаев (7,5 миллионов человек в год). Гипертензия наблюдается примерно у 40% людей старше 25 лет. Примерно у 1 миллиарда человек отмечается неконтролируемая гипертензия. Среди всех важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (ASCVD) гипертензия является наиболее частой причиной инвалидизации (Ezzati et al. 2002). Развитие гипертензии напрямую зависит от образа жизни (наличия ожирения, потребления большого количества соли и алкоголя); тем не менее, гипертензия обычно хорошо контролируется разумным применением недорогих антигипертензивных средств.

*Диабет* широко признан, как важнейший фактор в развитии ASCVD. По данным ВОЗ, сахарным диабетом страдают 347 миллионов человек; в 2004 году от этого заболевания умерли 3,4 миллиона людей. Диабет наиболее распространён в странах с низким или средним доходом на душу населения, однако развитые страны с распространением ожирения также отличаются высокой частотой диабета. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость диабетом увеличится на две трети в ближайшие 20 лет. Повышение уровня глюкозы в плазме приводит к нарушению функции мелких сосудов, тяжёлой почечной недостаточности и слепоте; кроме того, имеются доказательства вклада гипергликемии в усиление атеросклероза или развитие ASCVD. В большинстве случаев пациенты страдают сахарным диабетом типа 2 в сочетании с различными другими факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Комбинация гипергликемии и других факторов считается состоянием высокого риска ASCVD. В некоторых популяциях риск, связанный с наличием сахарного диабета, приближается к риску, сопровождающему уже диагностированные ASCVD (NCEP 2002); в других популяциях такой корреляции не отмечается. В то время как гипергликемия сама по себе является фактором риска, её нельзя считать эквивалентом высокого риска ишемической болезни сердца. Сочетание гипергликемии с другими факторами приводит к явному увеличению риска. Поскольку взаимосвязь гипергликемии и ASCVD в различных популяциях мира является комплексной, её трудно анализировать. На сегодняшний день имеются лишь ограниченные доказательства того, что лечение гипергликемии позволяет снизить риск ASCVD со стороны крупных сосудов (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al. 2008; Skyler et al. 2009). В любом случае, лечение гипергликемии снижает риск патологии со стороны мелких сосудов. Наиболее эффективным методом снижения риска ASCVD у пациентов, страдающих диабетом, является применение препаратов, снижающих уровень холестерина ЛПНП (Jellinger et al. 2012). У пациентов с сахарным диабетом типа 1 также повышен риск ASCVD (Orchard et al. 2006). Согласно текущим рекомендациям, пациенты с сахарным диабетом типа 1 должны получать такую же терапию, направленную на снижение уровня холестерина, как и пациенты с сахарным диабетом

типа 2, при условии одинаковых профилей риска (Американская ассоциация диабета, 2012).

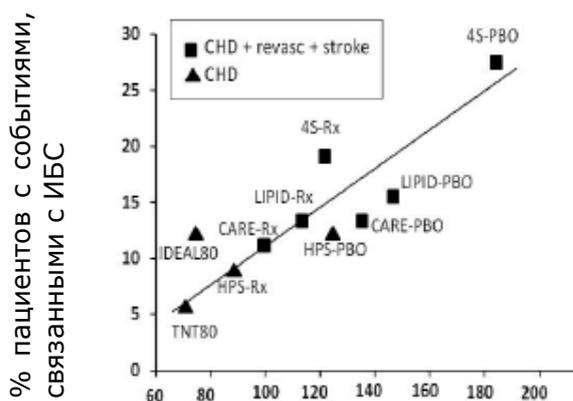
*Хронические заболевания почек* сопровождаются повышением вероятности ASCVD и в целом считаются состоянием высокого риска (Tonelli et al. 2012). Эффективность терапии статинами для снижения риска остаётся несколько сомнительной. Однако в недавнем клиническом исследовании был чётко продемонстрирован положительный эффект интенсивной терапии, направленной на снижение уровня ЛПНП, у пациентов с хроническими заболеваниями почек (Baigent et al. 2011). Ценность терапии статинами у пациентов с хроническими заболеваниями почек была подтверждена в результате двух мета-анализов данных (Barylski et al. 2013, Hou et al. 2013). Неясно, показаны ли статины пациентам, проходящим гемодиализ. К примеру, в исследовании 4D терапия аторвастатином не оказывала какого-либо положительного эффекта по отношению к состоянию пациентов, проходящих гемодиализ (Wanner et al. 2005). Тем не менее, возможно, что данный отчёт не даёт однозначного ответа на вопрос, поскольку в другом исследовании были получены данные о положительном эффекте у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (Baigent et al. 2011).

## Вторичная профилактика

Вторичная профилактика касается всех пациентов с уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ASCVD), в том числе ишемической болезнью сердца, инсультами в анамнезе, заболеваниями периферических артерий, патологией сонной артерии, а также другими формами атеросклеротических заболеваний сосудов.

### Определение оптимальных уровней атерогенного холестерина в рамках вторичной профилактики

*Предпосылки.* У пациентов с имеющимся ASCVD, по данным различных рандомизированных клинических исследований, применение статинов позволяет снизить риск повторных событий со стороны сердечно-сосудистой системы (NCEP 2002; Grundy et al. 2004; Smith et al. 2011; Baigent et al. 2005; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. 2010). Работа группы CTT состояла в первую очередь из исследований, посвящённых вторичной профилактике (Рисунок 5). Взаимосвязь между уровнями холестерина ЛПНП и частотой ИБС суммарно представлена на Рисунке 7. В результате некоторые исследователи пришли к выводу, что статины должны применяться для вторичной профилактики без учёта исходных уровней атерогенного холестерина или целей терапии. Тем не менее, имеются доказательства того, что терапия статинами наиболее эффективна, когда она направлена на снижение уровней холестерина ЛПНП или холестерина не-ЛПВП. В более ранних рандомизированных клинических исследованиях статинов было показано, что риск ИБС значительно уменьшался при снижении уровня холестерина ЛПНП до 100-125 мг/дл (Sacks et al. 2000).



Средние уровни холестерина ЛПНП на фоне поддерживающего лечения (мг/дл)

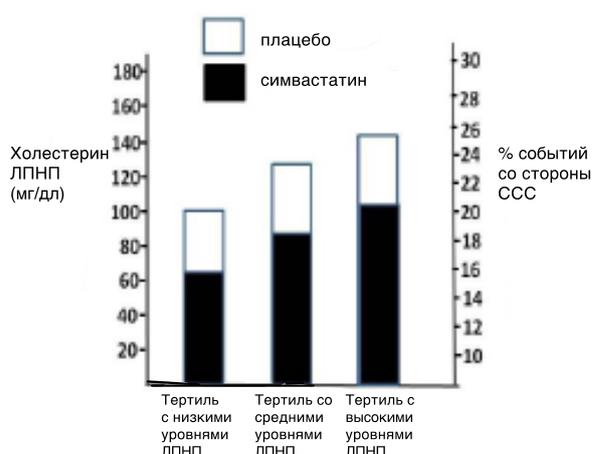
Рисунок 7. Взаимосвязь между снижением уровней холестерина ЛПНП и % событий, связанных с ИБС, в исследованиях вторичной профилактики. Согласно полученным результатам, взаимосвязь была устойчивой даже для уровней холестерина ЛПНП ниже 80 мг/дл.

Rx=экспериментальная группа; PBO = группа плацебо. 80 = 80 мг аторвастатина.

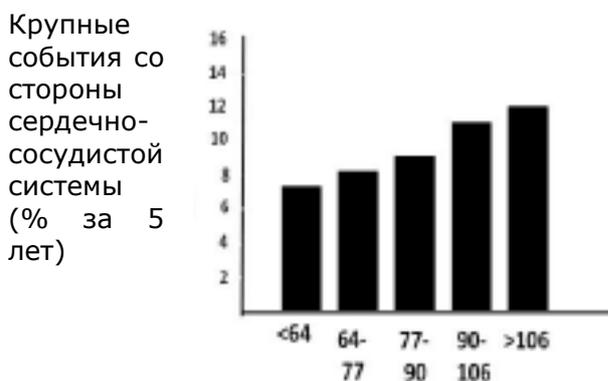
Согласно полученным результатам, оптимальный уровень холестерина ЛПНП в рамках вторичной профилактики должен составлять около 70 мг/дл или ниже.

(Рисунок взят из описания исследований, посвящённых вторичной профилактике).

Согласно результатам проведённых недавно рандомизированных клинических исследований, снижение уровня холестерина ЛПНП до 70-80 мг/дл сопровождается снижением частоты событий, связанных с ИБС (Heart Protection Study, 2002; LaRosa et al. 2005, 2007; Pedersen et al. 2005; Cannon et al. 2004, 2005, 2006). Результаты суммарно представлены на Рисунках 8 – 10.

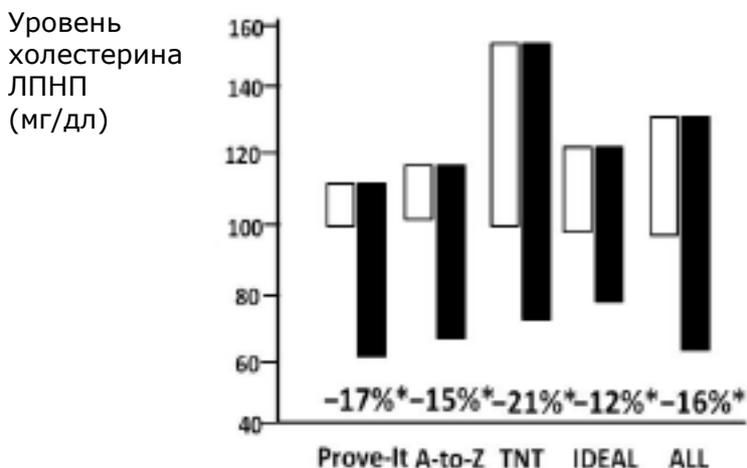


У пациентов с наиболее низкими исходными уровнями холестерина ЛПНП (около 100 мг/дл) терапия симвастатином приводила к снижению уровня холестерина ЛПНП почти до 60 мг/дл; это сопровождалось соответствующим снижением процентного числа событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Таким образом, оптимальным уровнем холестерина ЛПНП в рамках вторичной профилактики является уровень ниже 70 мг/дл. (Рисунок взят из материалов исследования Heart Protection Study, 2002).



Уровни холестерина ЛПНП на фоне лечения

Рисунок 9. Анализ данных подгрупп исследования TNT. Показано процентное количество крупных событий со стороны сердечно-сосудистой системы для пациентов с различными уровнями холестерина ЛПНП на фоне лечения. Наиболее низким процентное число событий было у пациентов, у которых уровень холестерина ЛПНП был ниже 70 мг/дл. Эти данные подтверждают, что оптимальным уровнем холестерина ЛПНП в рамках вторичной профилактики является уровень ниже 70 мг/дл (LaRosa et al. 2007).



\* Процентное снижение риска.

Рисунок 10. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований и сравнение высоких и умеренных доз статинов. Уровни холестерина ЛПНП, достигнутые на фоне применения умеренных доз (столбцы белого цвета) и высоких доз (столбцы чёрного цвета). Процентное снижение риска на фоне приёма высокой дозы в сравнении со средней дозой (для каждого исследования). Столбец ALL отражает средние результаты мета-анализа. Наилучшие результаты были достигнуты применением высоких доз статинов (из Cannon et al. 2006).

Следует отметить, что у части пациентов с острыми коронарными синдромами исходный уровень холестерина ЛПНП был ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (Sachdeva et al. 2009). В исследовании Heart Protection Study было показано, что у таких пациентов терапия статинами обладала положительным эффектом, несмотря на то, что уровни холестерина ЛПНП и так были достаточно низкими. В другом исследовании было продемонстрировано, что снижение уровней холестерина ЛПНП до очень низких позволяет значительно снизить риск инсульта (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators 2006). Ни в одном из этих исследований не было продемонстрировано, что очень сильное снижение уровней холестерина ЛПНП может сопровождаться какими-либо нежелательными явлениями (НЯ).

Итак, согласно результатам клинических исследований, проведённых у пациентов с ASCVD (TNT, IDEAL, PROVE-IT, HPS), и анализа в подгруппах, вторичная профилактика должна быть основана на снижении и оптимизации уровней холестерина ЛПНП. Во всех исследованиях были сделаны выводы о том, что чем ниже уровень холестерина ЛПНП, тем лучше снижается риск. Поскольку у пациентов с ASCVD повышен риск повторных событий и смерти, желательно выбирать более агрессивную и менее консервативную стратегию профилактики. Препараты, снижающие уровень холестерина, в целом считаются безопасными; недостаточное лечение в данном случае сопровождается большими рисками, чем чрезмерное. Если нельзя точно определить оптимальный уровень холестерина ЛПНП, следует принять решение о том, должно ли снижение уровня ЛПНП быть более интенсивным или менее интенсивным.

Чтобы определить, какие именно липиды, помимо холестерина ЛПНП, должны быть мишенями при вторичной профилактике ASCVD, в исследованиях TNT и IDEAL было

проведено сравнение взаимосвязи уровней холестерина ЛПНП, холестерина не-ЛПВП и аполипопротеина В на фоне лечения, а также соотношений общего холестерина и холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП, аполипопротеина В и А-I, с частотой событий со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, получавших статины (Kastelein et al. 2008). В данном исследовании уровни холестерина не-ЛПВП и аполипопротеина В на фоне лечения были более тесно взаимосвязаны с исходами со стороны сердечно-сосудистой системы, чем уровни холестерина ЛПНП. Таким образом, уровни холестерина не-ЛПВП и аполипопротеина В должны быть мишенями при вторичной профилактике. По данным более крупного мета-анализа, уровни холестерина не-ЛПВП и аполипопротеина В могут быть выбраны в качестве терапевтических мишеней в рамках вторичной профилактики (Voeckholdt et al. 2012).

*Допущения Международного общества по изучению атеросклероза.* Эксперты IAS обратили внимание, что, по мнению ряда исследователей, пациенты с ASCVD должны получать высокие дозы статинов независимо от уровней холестерина ЛПНП (Ledford 2013). В качестве аргумента в пользу такого подхода приводится тот факт, что в рандомизированных клинических исследованиях не был определён оптимальный уровень холестерина ЛПНП для вторичной профилактики. По мнению экспертной панели IAS, данный подход является неправильным. Эксперты выявили данные клинических исследований и анализа в подгруппах, согласно которым, оптимальный уровень холестерина ЛПНП должен составлять 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) или ниже. В будущем, в клинических исследованиях высокоэффективных препаратов, снижающих уровни холестерина ЛПНП, может быть установлено, что оптимальный уровень должен быть ещё ниже. В настоящее время оптимальный уровень холестерина ЛПНП ниже 70 мг/дл считается приемлемым. Кроме того, по мнению экспертной панели IAS, оптимальный уровень холестерина не-ЛПВП составляет менее 100 мг/дл. Эксперты Международного общества по изучению атеросклероза в курсе, что в отчёте Ballantyne et al (2013) сообщалось о соответствии уровня холестерина не-ЛПВП в 90 мг/дл уровню холестерина ЛПНП в 70 мг/дл. Тем не менее, по данным крупных эпидемиологических исследований, концентрации холестерина не-ЛПВП обычно на 30 мг/дл превышают концентрации холестерина ЛПНП. Кроме того, выбор холестерина не-ЛПВП в качестве мишени показывает особенно хорошие результаты у пациентов с повышением уровня триглицеридов; в данной популяции, вероятно, разница уровней холестерина ЛПНП и холестерина не-ЛПВП более значима, чем было отмечено Ballantyne et al. В последнем исследовании разница уровней холестерина ЛПНП и холестерина не-ЛПВП у пациентов с повышением уровня триглицеридов составляла 24 мг/дл.

*Рекомендации.* Оптимальные уровни холестерина ЛПНП и холестерина не-ЛПВП в рамках вторичной профилактики составляют менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) и менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), соответственно.

### **Применение препаратов, снижающих уровень холестерина, в рамках вторичной профилактики**

*Предпосылки.* По данным множества рандомизированных клинических исследований, статины являются терапией первой линии для вторичной профилактики. Высокие дозы статинов, позволяющие добиться максимального снижения уровня ЛПНП, позволяют и наилучшим образом снизить риск. Хотя, по данным рандомизированных клинических исследований, оптимальный уровень холестерина ЛПНП для вторичной профилактики составляет менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), в этих же исследованиях было показано, что у большинства пациентов, получающих высокие дозы статинов, не удаётся добиться такого снижения. На Рисунке 11 приведён пример данных из исследований TNT и IDEAL. Рисунок отражает потребность в применении дополнительных препаратов для достижения оптимальных уровней холестерина ЛПНП в рамках вторичной профилактики.

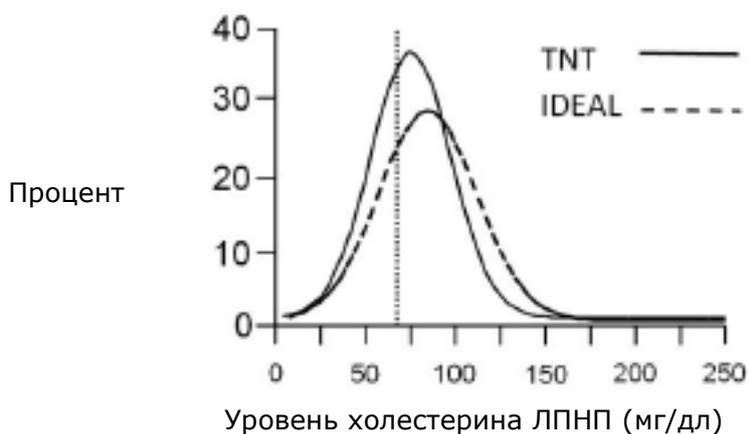


Рисунок 11. Распределение уровней холестерина ЛПНП на фоне лечения у пациентов, получавших высокие дозы (80 мг в день) аторвастатина в исследованиях TNT и IDEAL. У большинства пациентов не удалось добиться уровня холестерина ЛПНП менее 70 мг/л (1,8 ммоль/л) (LaRosa et al. 2005, Pedersen et al. 2005).

В качестве дополнения к терапии статинами имеется пять классов препаратов, снижающих уровни липидов: секвестранты желчных кислот, эзетимиб, никотиновая кислота, фибраты (например, фенофибрат) и жирные кислоты омега-3. Единственный препарат, который изучался в качестве дополнения к терапии максимальными дозами статинов, это ниацин. В исследованиях AIM-HIGH и HPS-2 THRIVE добавление ниацина к терапии максимальными дозами статинов не привело к дополнительному снижению риска ASCVD. Однако следует отметить, что комбинация статинов с ниацином оказывала положительный эффект по отношению к субклиническому атеросклерозу; тем не менее, в клинических исследованиях, основанных на конечных точках, не удалось подтвердить снижения числа событий. Секвестранты желчных кислот снижают частоту событий, связанных с ИБС, у пациентов с очень высокими уровнями холестерина ЛПНП (Lipid Research Clinics Program 1984), однако они не изучались в комбинации с максимальными дозами статинов. В настоящее время проведено исследование эзетимиба в комбинации с высокими дозами статинов (IMPROVE-IT, Cannon et al, 2008); результаты этого исследования ещё не сообщены. Недавно была опубликована информация о том, что комбинация статинов и фенофибрата не приводила к дополнительному снижению риска ASCVD в сравнении с терапией только статинами у пациентов, страдающих диабетом (ACCORD Study Group et al. 2010); тем не менее, согласно результатам анализа в подгруппах, у пациентов с повышением уровня триглицеридов и низким уровнем холестерина ЛПНП отмечалось снижение риска (Elam et al. 2011). По данным анализа в подгруппах других исследований фибратов, эти препараты снижают риск ASCVD у пациентов с повышением уровня триглицеридов и низким уровнем холестерина ЛПНП (Lee et al. 2011). В крупном исследовании, посвящённом вторичной профилактике, добавление жирных кислот омега-3 к терапии статинами (наряду с эффективной коррекцией других факторов риска) не способствовало снижению частоты событий, связанных с ASCVD (Kromhout et al. 2010). Кроме того, в исследовании ORIGIN ежедневный приём жирных кислот омега-3 в дозе 1 г не приводил к снижению частоты событий со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с высоким риском этих событий (ORIGIN Trial Investigators 2012). С другой стороны, в исследовании JELIS отмечался положительный эффект дополнительной терапии EPA в рамках вторичной профилактики (Yokoyama et al. 2007).

*Допущения Международного общества по изучению атеросклероза.* Эксперты IAS признают отсутствие доказательств более эффективного снижения риска при использовании дополнительных препаратов в сочетании с высокими дозами статинов. Кроме того, учитывая криволинейную взаимосвязь между уровнем холестерина ЛПНП и риском ИБС, трудно сказать, какой может быть дополнительная польза значительного снижения уровня холестерина ЛПНП ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). В двух исследованиях (AIM-HIGH и HPS-2 THRIVE) добавление ниацина к терапии

максимальными дозами статинов не привело к дополнительному снижению риска ASCVD. С другой стороны, по мнению большинства экспертов, если терапии статинами недостаточно для достижения уровня холестерина ЛПНП менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), можно рассмотреть назначение дополнительного препарата для снижения уровня холестерина. В двух недавних исследованиях были получены результаты, указывающие на отсутствие эффективности диетического приёма жирных кислот омега-3 (Kromhout et al. 2010, ORIGIN Trial Investigators 2012).

*Рекомендации.* Если максимальные дозы статинов не позволяют снизить уровень холестерина ЛПНП ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), следует рассмотреть назначение секвестранта жирных кислот или эзетимиба в качестве дополнительной терапии. Если уровень холестерина не-ЛПВП и триглицеридов остаётся высоким, когда достигнут оптимальный уровень холестерина ЛПНП, следует рассмотреть назначение фибрата, ниацина или жирных кислот омега-3. Любая дополнительная терапия должна использоваться с пониманием того, что в рандомизированных клинических исследованиях не было подтверждено дополнительное снижение риска. Кроме того, низкие дозы жирных кислот омега-3, вероятно, не снижают риск в рамках обычной вторичной профилактики.

### **Коррекция нелипидных факторов риска во вторичной профилактике**

Поскольку ASCVD – это многофакторные состояния, профилактика должна быть направлена на все имеющиеся факторы риска. Наиболее новые и полные инструкции по вторичной профилактике были опубликованы Американской ассоциацией сердца и Фондом американского кардиологического колледжа (Smith et al. 2011). Эти инструкции были особо отмечены Всемирной федерацией заболеваний сердца. Рекомендации касательно уровней гликированного гемоглобина были обновлены Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета (Inzucchi et al. 2012).

*Курение:* Целью является полный отказ от курения, а также от воздействия табачного дыма в атмосфере.

*Артериальное давление:* должно быть снижено до <140/90 мм.рт.ст.

*Физическая активность:* по крайней мере 30 минут, 7 дней в неделю (минимум 5 дней в неделю).

*Коррекция массы тела:* достижение индекса массы тела от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>.

*Сахарный диабет типа 2:* достижение уровня гликированного гемоглобина, адекватного для клинического состояния пациента.

*Применение антитромбоцитарных средств и антикоагулянтов:* всем пациентам с ИБС рекомендован ежедневный приём аспирина в дозах 75 – 162 мг, если нет противопоказаний. Информация о других препаратах содержится в национальных руководствах.

*Блокаторы системы ренин-ангиотензин-альдостерона:* информация содержится в национальных руководствах.

*Бета-блокаторы:* информация содержится в национальных руководствах.

*Вакцинация против гриппа:* пациенты, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, должны ежегодно получать вакцину от гриппа.

*Другие факторы:* следует вовремя выявлять и лечить депрессию, а также применять средства реабилитации, когда это необходимо.

## Литературные источники

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

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

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

AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67. Epub 2010 Nov 15.

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

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct20;120(16):1640-5.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

[Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators.](#) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.

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

Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in

Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):626-32

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

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

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

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

[Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group.](#) Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy- A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013 Jun;72:35-44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007. Epub 2013 Mar 28.

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

Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, Lebeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *ClinTher*. 2001;23:1209-30. Erratum in: *ClinTher*. 2001; 23:1601.

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

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

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

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

Blackburn H, Watkins LO, Agras WS, Carleton RA, Falkner B. Primary prevention of coronary heart disease. *Circulation*. 1987 Jul;76(1 Pt2):I164-7.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403-14.

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

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

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

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

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

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

Epub 2004 Mar 8. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006;354:778.

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

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 1;48(3):438-45.

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

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

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

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

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

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;332:1345-1361.

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

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

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

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

Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia.

Atherosclerosis. 2004Mar;173(1):55-68.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-72.

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

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

Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, Rossouw JE, Wassertheil-Smoller S, Ridker PM. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation*. 2012 Apr 10;125(14):1748-56.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR,

Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; Investigators.. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307- 16.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA; the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90. doi: 10.1056/NEJMoal200303. Epub 2013 Feb 25.

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

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

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

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

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

Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-39.

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

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

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

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

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987 Nov 12;317(20):1237-45.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):210-5.

- Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20;314(12):745-8.
- Grundy SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am J Cardiol*. 1999 May 15;83(10):1455-7.
- Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Apr;5(4):295-309.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):399-404.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2008Apr;28(4):629-36.
- Grundy SM, Ahrens EH Jr, Davignon J. The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *J Lipid Res*. 1969 May;10(3): 304-15.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertens JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005; 112:3297 and *Circulation*. 2005;112:e298], *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39. Review. Erratum in: *Circulation*. 2004;110:763.
- Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tershakovec AM. Comparisons of apolipoprotein B levels estimated by immunoassay, nuclear magnetic resonance, vertical auto profile, and non- high-density lipoprotein cholesterol in subjects with hypertriglyceridemia (SAFARI Trial). *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):40-6.
- Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assmann G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J*. 1990 May;11(5):462-71.
- Guerci AD, Spadaro LA, Popma JJ, Goodman KJ, Brundage BH, Budoff M, Lerner G, Vizza RF. Relation of coronary calcium score by electron beam computed tomography to arteriographic findings in asymptomatic and symptomatic adults. *Am J Cardiol*. 1997;79:128-33.
- Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fatintake. *Metabolism*. 1999;48:575-80.
- Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Jul;19(6):401-8. doi: 10.1016/j.numecd.2008.09.003. Epub 2008 Dec 16.
- Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care*. 2006;29:1123-24.
- Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol*. 2000 Dec;11(6):615- 20.

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

Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):69-77. doi: 10.1059/0003-4819-152-2-201001190-00004. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011Jun21;154(12):848.

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

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

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

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

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

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

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

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

[Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H.](#) Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013 Jun;34(24):1807-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehs065. Epub 2013 Mar 6.

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

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

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

[Indian Polycap Study \(TIPS\), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J,](#)

[Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N.](#) Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373 (9672): 1341-51.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-doi: 10.2337/dcl2-0413. Epub 2012 Apr 19.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Krumholz HM, Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. *BMJ*. 2010 Jul 28;341:c3531.
- Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, Siscovick D, Freedman DS, Kronmal R. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2002;22:1175-80.
- Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ et al. Apoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a 5 year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1996;94:273-8.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol*. 2007;100:747-52.
- LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2013 Apr 15;111(8):1221-9.
- [Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P.](#) Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1353-64.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-72.
- Ledford H. Cholesterol limits lose their luster. Revised guidelines for heart health are set to remove from target-based approach. *Nature*. 2013;494:410-1.
- Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998;129:681-9.
- Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;Feb,9(2):391-407.
- [Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Sutkowski MB.](#) How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. *Am Heart J*. 1999;137:837-45.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool

compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA*. 2004 Jun 2;291(21):2591-9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2010;3:8-14.

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

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

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

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

McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* Apr 17;97(8A):89C-94C.

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

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

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

Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5): 1146-55. PubMed PMID: 12716665.

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

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

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

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

Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary

prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010 Mar 9;121(9):1069-77.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735): 112-23.

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

Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Bild DE, Burke GL, Eng J, Lloyd-Jones DM. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the

- MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 3;57(18):1838-45.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22. PubMed PMID: 9878640.
- Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2528-38.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):611-9.
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):309-18.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
- Park YS, Kim JS. Obesity phenotype and coronary heart disease risk as estimated by the Framingham risk score. *J Korean Med Sci*. 2012 Mar;27(3):243-9. doi: 10.3346/jkms.2012.27.3.243. Epub 2012 Feb 23. PubMed PMID: 22379333; PubMed Central PMCID: PMC3286769.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):96-103.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):567-72.
- Patt MR, Yanek LR, Moy TF, Becker DM. Assessment of global coronary heart disease risk in overweight and obese African-American women. *Obes Res*. 2003 May;11(5):660-7.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45. Erratum in: *JAMA*. 2005;294:3092.
- Pelletier P, Lapointe A, Laflamme N, Piche ME, Weisnagel SJ, Nadeau A, Lemieux S, Bergeron J. Discordances among different tools used to estimate cardiovascular risk in postmenopausal women. *Can J Cardiol*. 2009 Dec;25(12):e413-6.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Beiser AS, Cobain MR, Vasan RS. Estimating lifetime risk of developing high serum total cholesterol: adjustment for baseline prevalence and single-occasion measurements. *Am J Epidemiol*. 2007;165:464-72. Epub 2006 Nov 20.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:3078-84. Epub 2009.

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

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A. Executive summary. *Nutr Rev*. 2009 Feb;67(2):14-20.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, Papacosta AO, Thomas MC, Wannamethee SG. Prediction of coronary heart disease risk by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:186-93.

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

Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*.

2005;46:1405-10.

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

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.

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

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

Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non- high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2009 Jan 27;53(4):316-22.

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

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

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

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

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

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

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

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

Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium

area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157-62.

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

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

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

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

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

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

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.

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

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

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

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

[Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group.](#) PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of

vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.

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

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

Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458-73.

Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):444-9.

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

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

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

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

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

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

Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl*. 2012 Jan;14(1):19-27.

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

[St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B.](#) Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men. 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb*

Vase Biol. 2005;25:553-9.

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

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

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

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

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

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

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

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59. Thompson GR. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Dec;21(6):487-91.

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

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3109-16. PubMed PMID: 12821592.

Thomsen T F, Davidsen M, Ibsen H, Jorgensen T, Jensen G, Borch-Johnsen K. A new

method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:291-297. Review. Erratum in: *J Cardiovasc Risk*. 2001 Dec;8(6):391.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.

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

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

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

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

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

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

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

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

Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Kawamura K,

Tanaka F, Yoshida Y, Nakamura M, Terayama Y, Ogawa A, Okayama A. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):89-98. Epub 2010 Oct20.

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

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

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

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

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