

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Redaktor działu: dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski

Diagnostyka zaburzeń przemiany lipidów w praktyce lekarskiej

Lipid disorder diagnostics in the medical practice

Witold Bachorski, Agnieszka Mickiewicz, Marcin Gruchała, Marcin Fijałkowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Hiperlipidemia jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych w Polsce chorób, a jednocześnie słabo rozpoznawana. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszących hiperlipidemii można obniżyć, włączając wczesne leczenie hipolipemizujące. Podstawowa diagnostyka jest łatwa, ogólnodostępna i prosta w interpretacji. W większości przypadków celem leczenia hipercholesterolemii jest redukcja stężenia lipoprotein o małej gęstości (LDL), ale w ostatnim czasie coraz większą rolę odgrywają inne parametry, takie jak cholesterol inny niż lipoproteiny o dużej gęstości (nie-HDL), a także lipoproteina (a). W szerokiej grupie zaburzeń lipidowych na dodatkową uwagę zasługuje hipercholesterolemia rodzinna (FH), charakteryzująca się dziedziczną tendencją do bardzo wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Choroba ta wymaga wczesnej diagnostyki z uwzględnieniem członków najbliższej rodziny chorego oraz intensywnej terapii hipolipemizującej. W leczeniu FH do dyspozycji pozostaje szeroka gama metod terapeutycznych, od szeroko dostępnych statyn, przez żywice, ezetimib, fibraty, kwasy omega 3, aż do LDL-aferezy i innowacyjnych leków z grupy inhibitorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (evolokumab, alirokumab).

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 258–262

Słowa kluczowe: hiperlipidemia, LDL, hipercholesterolemia rodzinna

Adres do korespondencji:
lek. Witold Bachorski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel. 58 349 25 04, faks 58 346 12 01
e-mail: witekb@gumed.edu.pl

ABSTRACT

Hiperlipidemia is one of the most common and unfortunately underdiagnosed diseases. However, cardiovascular risk due to hyperlipidemia may be easily reduced by early hypolipemic treatment. Diagnostic methods are widely available, easy to perform and interpret. Most of the target levels in hiperlipidemia treatment are based on the levels of low-density lipoproteins (LDL). Nowadays, some other parameters such as cholesterol other than high density lipoproteins (non-HDL) or lipoprotein (a) are becoming more important. Among all types of hiperlipidemia the most notable one is the familial hipercholesterolaemia (FH), which is characterized by very high levels of LDL-cholesterol in the blood and in consequence high cardiovascular risk. FH should be diagnosed early and treated aggressively. Diagnostics also should include the cascade screening of relatives. In hiperlipidemia treatment a wide variety of methods, from statins, through ezetimibe, fibrates, to LDL-apheresis and innovative proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (evolokumab, alirokumab) may be introduced.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 258–262

Key words: hiperlipidemia, LDL, familial hipercholesterolaemia

WPROWADZENIE

Dyslipidemie, czyli choroby polegające na zbyt wysokim stężeniu lipidów i lipoprotein w organizmie, można podzielić na pięć grup (wg klasyfikacji Friedricksona) w zależności od rodzaju składowych występujących w nadmiarze. W praktyce zwykle używa się określeń hipercholesterolemia (wysokie stężenie cholesterolu), hipertriglicerydemia (wysokie stężenie triglicerydów)

oraz hiperlipidemia mieszana (wysokie stężenie obu poprzednich).

Wśród przyczyn hipercholesterolemii można wydzielić dwie główne grupy. Hipercholesterolemia pierwotna jest uwarunkowana genetycznie. Jej najczęstsza postać to hipercholesterolemia wielogenowa, która dotyka od 1:10 do 1:20 osób. Stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) jest niższe niż w hipercholesterolemii monogenowej, ale ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) jest 3–4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.

Rzadsza postać hipercholesterolemii pierwotnej — hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolaemia*) jest chorobą monogenową i dziedziczną autosomalnie dominującą. U jej podłoża leży najczęściej mutacja genu dla receptora LDL, rzadziej apolipoproteiny B lub proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK-9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). W postaci homozygotycznej objawy miażdżycy występują już w dzieciństwie, a do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych dochodzi w dzieciństwie lub młodości [1]. W postaci heterozygotycznej stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi 200–400 mg/dl (5–10 mmol/l), a ryzyko sercowo-naczyniowe jest 20-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.

Drugą grupą hipercholesterolemii, o której trzeba pamiętać podczas diagnostyki różnicowej, jest hipercholesterolemia wtórna do innych chorób, na przykład niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego, zespołu Cushinga czy stosowanych leków, między innymi kortykosteroidów, progestagenów, cyklosporyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny, tiazydowych leków moczopędnych oraz leków antyretrowirusowych.

Według danych z badania NATPOL 2011 (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce 2011) aż 61% Polaków (18 mln) choruje na hipercholesterolemię, a 60% z nich (10,8 mln) nie jest tego świadomych [2]. Jedna na milion osób choruje na homozygotyczną FH, a aż u 1:404 występuje wariant heterozygotyczny [3]. Właśnie dlatego skuteczna diagnostyka, właściwa interpretacja wyników badań i prawidłowe leczenie są tak ważne.

METABOLIZM LIPIDÓW

Cholesterol należy do grupy związków zwanych steroidami. Jest odpowiedzialny za rozwój miażdżycy, ale pełni też ważną rolę jako składnik błon komórkowych i osłonek mielinowych oraz prekursor kwasów żółciowych czy hormonów steroidowych. Cholesterol może być pobierany z zewnątrz (egzogenny) w formie pokar-

mów lub wytwarzany (endogenny) przez organizm. Proces powstawania cholesterolu zachodzi w wątrobie z acetylokoenzymu A przy udziale enzymu — reduktazy 3-hydroksy-3-metylglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*). Jest on regulowany poprzez hamowanie zwrotne reduktazy HMG-CoA. Część cząsteczki cholesterolu jest hydrofobowa, więc jej transport w krwi jest możliwy tylko w kompleksach z białkami — lipoproteinami, które pełnią funkcję strukturalną oraz regulującą metabolizm lipidów [4].

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Określenie zaburzeń lipidowych jest relatywnie proste, a metody diagnostyczne są szeroko dostępne. Należy oznaczyć z pobranej na czczo (po 9–12 h od ostatniego posiłku) krwi lipidogram, czyli cholesterol całkowity (TC, *total cholesterol*), cholesterol frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) i triglicerydy (TG, *triglycerides*). Niestety, bardzo często jedynym parametrem ocenianym u pacjentów pozostaje TC. Co prawda, jest on przydatny przy określaniu całkowitego ryzyka wystąpienia CVD z użyciem karty SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), ale do ustalenia celu leczenia i jego monitorowania potrzeba wyniku czterech wymienionych wyżej parametrów. Oznaczenie jedynie TC może być mylące u pacjentów z niską wartością cholesterolu frakcji HDL lub wysokimi wartościami TG. Wartości TC, cholesterolu frakcji HDL oraz TG oznacza się w sposób bezpośredni w analizatorach biochemicznych. Natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL najczęściej jest wyliczane (metoda pośrednia) według wzoru Friedewalda [5] (tab. 1).

Wykorzystanie metody pośredniej jest, niestety, w niektórych przypadkach obarczone dużymi ograniczeniami. Sam fakt uzależnienia wyniku od oznaczenia trzech wartości (TC, cholesterol frakcji HDL i TG) powoduje wystąpienie dodatkowego ryzyka błędu. Ponadto, ze względu na zmienność stężenia TG zależnie od spożywanych posiłków (stężenie jest większe o 27 mg/dl [0,3 mmol/l]), badany pacjent musi pozostać na czczo. Należy też pamiętać, że u osób z hipertriglicydemią o wartości TG ponad 400 mg/dl (4,5 mmol/l) nie można użyć tego

Tabela 1. Wzór Friedewalda

$LDL = TC - (HDL + TG/2,2)$	Dla wartości w mmol/l
$LDL = TC - (HDL + TG/5)$	Dla wartości w mg/dl

LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

wzoru i pozostaje oznaczenie stężenia cholesterolu frakcji LDL metodą bezpośrednią [6].

Ostatnio dużo mówi się o oznaczeniu cholesterolu frakcji nie-HDL. Oznaczenie to zdaje się pozbawione wad wzoru Friedewalda i pacjent nie musi pozostawać na czczo przed badaniem, a nawet według niektórych źródeł jest uważane za bardziej precyzyjne niż oznaczenie cholesterolu frakcji LDL [7]. Cholesterol frakcji nie-HDL może odpowiadać łącznej liczbie występujących w osoczu lipoprotein odpowiedzialnych za powstawanie blaszek miażdżycowych. Wynik można uzyskać poprzez odjęcie od wartości TC stężenia cholesterolu frakcji HDL. Jako parametr alternatywny może służyć oznaczenie w laboratorium stężenia lipoproteiny apoB (klasa zaleceń IIa), która znajduje się jedynie w lipoproteinach aterogennych. Należy pamiętać, że szerokie zastosowanie i liczne dowody naukowe związane z cholesterolu frakcji LDL czynią go najważniejszym parametrem (klasa I zaleceń wg *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* [ESC/EAS]). Obecnie wartość cholesterolu frakcji nie-HDL powinno się traktować pomocniczo jako dodatkowy cel terapeutyczny, zwłaszcza u osób z hipertriglicerydemią (klasa I zaleceń).

W tym miejscu warto jeszcze wspomnieć o lipoproteinie (a) [Lp(a)]. Jej cząsteczka jest połączeniem struktury podobnej do LDL i apolipoproteiny (a). Z powodu takiej budowy wykazuje działanie aterogenne poprzez odkładanie cholesterolu w ścianie naczynia krwionośnego. Struktura Lp(a) jest podobna do struktury plazminy i plazminogenu, więc Lp(a) cechuje również działanie prozakrzepowe. Podwyższone stężenie Lp(a) (określane jako powyżej 80. Percentyla, tj. > 50 mg/dl) odpowiada za zwiększone ryzyko występowania CVD. Takie wartości Lp(a) obserwuje się u 20% mężczyzn i kobiet rasy kaukaskiej. Należy rozważyć oznaczenie Lp(a) w ściśle określonych grupach osób (klasa zaleceń IIa) (tab. 2) [8]. Zalecaną wartością Lp(a) jest stężenie poniżej 50 mg/dl [9].

Oznaczenie pełnego lipidogramu należy rozważyć u mężczyzn powyżej 40. roku życia i u kobiet powyżej 50. roku życia lub po menopauzie. U krewnych pacjentów z rozpoznaną FH lub z przedwczesną chorobą wieńcową powinno się również oznaczyć stężenie lipidów. Wiedząc, że duża część społeczeństwa nie jest świadoma swojej choroby, oraz biorąc pod uwagę występowanie *de novo* mutacji leżących u podłoża hipercholesterolemii, rozsądne wydaje się rozważenie również pojedynczego oznaczenia lipidogramu u osób w 3. dekadzie życia.

Za prawidłowe wartości poszczególnych składowych lipidogramu uważa się:

- stężenie TG poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l);
- stężenie cholesterolu frakcji HDL ponad 45 mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet oraz ponad 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn;
- stężenia cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu frakcji nie-HDL podane w tabeli 3 [8].

Warto pamiętać, że podane wyżej stężenia TG i cholesterolu frakcji HDL nie są celem terapeutycznym, ale wskazują na niższe ryzyko CVD. Ważnym, ale niestety często pomijanym, elementem jest włączenie leczenia statynami u osób, u których ryzyko rozwoju CVD jest wysokie lub bardzo wysokie (np. po ostrym zespole wieńcowym). Przy wyjściowym stężeniu cholesterolu frakcji LDL w zakresie 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) dla ryzyka

Tabela 2. Sytuacje, w których należy rozważyć oznaczenie lipoproteiny (a) [Lp(a)] (źródło [8])

Przedwczesna choroba niedokrwienna serca
Hipercholesterolemia rodzinna
Dodatni wywiad rodzinny przedwczesnej choroby wieńcowej lub podwyższonego stężenia Lp(a)
Nawracające incydenty wieńcowe mimo skutecznego leczenia hipolipemizującego
Wysokie ryzyko według karty SCORE

SCORE — *Systematic COronary Risk Evaluation*

Tabela 3. Cele terapeutyczne cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i nie-HDL (*high-density lipoprotein*) (źródło [8])

Ryzyko CVD	Docelowa wartość	
	Cholesterol frakcji LDL	Cholesterol frakcji nie-HDL
Bardzo wysokie	70 mg/dl (1,8 mmol/l) Zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli wartość początkowa wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l)	100 mg/dl (2,6 mmol/l)
Wysokie	100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli wartość początkowa wynosi 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l)	130 mg/dl (3,4 mmol/l)
Niskie lub umiarkowane	115 mg/dl (3,0 mmol/l)	145 mg/dl (3,8 mmol/l)

CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego

bardzo wysokiego i 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l) dla ryzyka wysokiego dąży się do obniżenia wartości reakcji tego cholesterolu o co najmniej 50%.

Powyższe wytyczne niejednokrotnie zmuszają do osiągnięcia bardzo niskiego stężenia cholesterolu frakcji LDL. Nie należy się jednak obawiać żadnych wynikających z tego konsekwencji dla układu nerwowego [10]. Amerykanie idą o krok dalej, wyznając przeciw zasadę „im mniej, tym lepiej” [11].

HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Otrzymując nieprawidłowy wynik lipidogramu, należy pamiętać również o FH. Taką diagnozę trzeba rozważyć u dorosłych w przypadku stężenia cholesterolu frakcji LDL ponad 190 mg/dl (4,9 mmol/l) (u dzieci > 150 mg/dl [3,88 mmol/l]), prawidłowym stężeniu TG oraz dodatnim wywiadzie przedmiotowym i rodzinnym przedwczesnej CVD. Do rozpoznania klinicznego stosuje się skalę punktową (*The Dutch Lipid Clinic Network*) [12]. Przy wyniku przekraczającym 5 punktów należy rozważyć wykonanie badań genetycznych, jeśli są one dostępne. Choroba ta dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Oznacza to, że dzieci lub rodzeństwo osoby chorej są obarczone 50-procentowym ryzykiem zachorowania. W postaci heterozygotycznej FH (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*) występuje w populacji polskiej u 1:404 osób [3]. Postać ta jest związana z 20-krotnie podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Homozygoty, występujące bardzo rzadko, umierają zwykle w bardzo młodym wieku z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zazwyczaj, wykrywając u chorego FH, po zbadaniu członków rodziny można nakreślić drzewo genealogiczne i wdrożyć diagnostykę kaskadową z użyciem lipidogramu i badań genetycznych. Kliniczne rozpoznanie FH wystarcza, by włączyć intensywną terapię hipolipemizującą [13].

LECZENIE

W niniejszym artykule skoncentrowano się przede wszystkim na diagnostyce zaburzeń przemiany lipidów, ale warto w tym miejscu wspomnieć o kilku najważniejszych informacjach, często pomijanych, dotyczących ich leczenia. Zmiana stylu życia jest istotnym elementem postępowania w zaburzeniach lipidowych. Dieta tak zwana śródziemnomorska, z oliwą z oliwek lub orzechami, może odpowiadać za około 30-procentową redukcję występowania przypadków CVD [14].

Spośród dostępnych obecnie środków farmakologicznych najczęściej stosuje się statyny. Stosowanie monokliny, zwanej naturalną statyną, zawartej w czerwonym ryżu, można rozważyć u wybranych chorych. Simwastatyna jest przeznaczona do przyjmowania wieczorem ze względu na jej krótki okres półtrwania. Atorwastatyna i rosuvastatyna mogą być przyjmowane niezależnie od posiłków i pory dnia. Kolejnym stosowanym lekiem jest ezetimib, najskuteczniejszy w połączeniu ze statynami, gdyż powoduje dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ponad 20% [15]. Najnowsze z dostępnych leków — inhibitory PCSK9 — dodane do terapii statynami zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL o 60% [16]. Do metod terapii hipolipemizującej należy również zabieg LDL-aferezy. Polega on na wykorzystaniu specjalnych urządzeń z filtrami lub adsorbentami, na których zatrzymywane są określone składniki krwi, w tym przede wszystkim lipidy i lipoproteiny. Zabiegi LDL-aferezy przeprowadza się wyłącznie w wyspecjalistycznych ośrodkach. Terapia ta jest przeznaczona przede wszystkim dla pacjentów z homozygotyczną FH i ciężką postacią heterozygotycznej FH, odpornej na leki lub z ich nietolerancją. Dzięki niej można uzyskać obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL o ponad 60% [17].

PODSUMOWANIE

Hiperlipidemia jest szeroko rozpowszechnioną chorobą we współczesnej cywilizacji. Klinicznie przez długi czas pozostaje asymptomatyczna, a jej pierwszym i późnym objawem są incydenty sercowo-naczyniowe. Diagnostyka zaburzeń przemiany lipidów jest tania i szeroko dostępna, a interpretacja wyników w większości przypadków nie budzi wątpliwości. Ponadto dostępna jest szeroka gama metod terapeutycznych, których zastosowanie, podobnie jak monitorowanie skuteczności leczenia, pozostaje w zasięgu każdego gabinetu lekarskiego. Jedynie w ściśle określonej grupie przypadków, głównie w sytuacji FH, konieczne jest skonsultowanie pacjenta z personelem specjalistycznego ośrodka.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają potencjalnego konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2017;

- 70(9): 1162–1170, doi: [10.1016/j.jacc.2017.06.058](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.058), indexed in Pubmed: [28838366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838366/).
2. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016; 74(3): 213–223, doi: [10.5603/KP.2016.0029](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0029), indexed in Pubmed: [27004543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004543/).
 3. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016; 12(4): 687–696, doi: [10.5114/aoms.2016.59700](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59700), indexed in Pubmed: [27478447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478447/).
 4. Murray R, Rodwell V. *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
 5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6): 499–502, indexed in Pubmed: [4337382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4337382/).
 6. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis.* 2014; 233(1): 83–90, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016), indexed in Pubmed: [24529127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529127/).
 7. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence, London 2014.
 8. Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016; 74(11): 1234–1318, doi: [10.5603/kp.2016.0157](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0157).
 9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31(23): 2844–2853, doi: [10.1093/eurheartj/ehq386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386), indexed in Pubmed: [20965889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965889/).
 10. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1500–1509, doi: [10.1056/NEJMoa1500858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858), indexed in Pubmed: [25773607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773607/).
 11. Jarcho JA, Keaney JF. Proof that lower is better — LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2448–2450, doi: [10.1056/NEJMe1507041](https://doi.org/10.1056/NEJMe1507041), indexed in Pubmed: [26039520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039520/).
 12. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Polish Lipid Expert Forum. [Management of familial heterozygous hypercholesterolaemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum]. *Kardiol Pol.* 2013; 71(1): 107–111, indexed in Pubmed: [23348551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348551/).
 13. NICE. Familial hypercholesterolaemia: hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical Guideline. 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71> (11.20.2017).
 14. Guasch-Ferré M, Salas-Salvadó J, Ros E, et al. PREDIMED Investigators. The PREDIMED trial, Mediterranean diet and health outcomes: how strong is the evidence? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27(7): 624–632, doi: [10.1016/j.numecd.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.05.004), indexed in Pubmed: [28684083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28684083/).
 15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).
 16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18): 1713–1722, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664), indexed in Pubmed: [28304224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/).
 17. Coker M. [LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014; 42, Suppl 2(3): 32–46.