

## ДИСЛИПИДЕМИИ – СЪВРЕМЕННИ РАЗБИРАНИЯ И ПОВЕДЕНИЕ

**Йото Йотов**

*Първа клиника по кардиология,  
УМБАЛ „Св. Марина” – Варна,  
УНС по кардиология и ревматология,  
Катедра по вътрешни болести,  
Медицински университет  
„Проф. д-р П. Стоянов” – Варна*

## DYSLIPIDEMIAS – MODERN UNDERSTANDING AND MANAGEMENT

**Yoto Yotov**

*First Cardiology Clinic,  
St. Marina University Hospital, Varna,  
Sector of Cardiology and Rheumatology,  
Department of Internal Diseases,  
Medical University of Varna*

### РЕЗЮМЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са основна причина за смърт и инвалидност у нас и по света. За развитието им основно значение има нарушението в липидния метаболизъм, което води до атеросклероза на съдовете. Дислипидемиите представляват всяко нарушение в нивата и/или функцията на плазмените липопротеини. Те са семейство нарушения в липопротеиновия метаболизъм и са различни по вид и причина. Честотата им е висока в общата популация и сред пациентите със ССЗ. Разгледани са съвременните разбирания за развитието на дислипидемиите, които отчитат не само нивата на липопротеините, но и техния брой, форма, големина, както и други показатели на липидния метаболизъм. Посочени са съвременните препоръки за поведение при дислипидемия. Те включват комплексни мерки за промяна в начина на живот и храненето, както и приложението на различни лекарствени средства. Посочени са основните цели за лечение. В медикаментозното лечение се отбелязва водещата роля на статините за снижение на плазмените липиди. Посочени са и други класове медикаменти, както и съвременни експериментални начини за повлияване на дислипидемиите.

*Ключови думи: дислипидемии, липопротеини, сърдечно-съдови заболявания, статини*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са основна причина за смърт и инвалидност – общо 16.7 млн. умират годишно по света от ССЗ, като ИБС е причина за фатален край при 7 млн., а летален мозъчен инсулт развиват около 6 млн. (1). Те засягат еднакво двата пола и са причина за смърт при 42% от жените и 38% от мъжете преди 75 години в Европа. Смъртността от ССЗ се променя в различните страни, но остава висока в Източна Европа и България (2). Освен като основна причина за смърт, ССЗ са и една от най-важните причини за инвалидност и за загуба на години активен живот, като в развитите икономически страни те

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) are the major cause of mortality and disability in Bulgaria and worldwide. Lipid metabolism disorders have a major impact on their development and this leads to vascular atherosclerosis. Dyslipidemias are any disorder in the levels and/or the function of plasma lipoproteins. These represent a family of disturbances in the lipoprotein metabolism and are different in form and etiology. Their rate of occurrence is high in the general population and in patients with CVDs. The modern understanding of the development of dyslipidemias is overviewed. It takes into account not only the levels of the lipoproteins but also their number, form, size, as well as other indices of the lipid metabolism. The current guidelines on dyslipidemia management are discussed. They include complex measures for lifestyle and diet changes, as well as application of different classes of medications. The major targets for treatment are pointed out. The pivotal role of statins in plasma lipid reduction is stressed on. Other classes of medications are also mentioned, as well as up-to-date experimental methods for affecting dyslipidemias.

*Keywords: dyslipidemia, lipoproteins, cardiovascular diseases, statins*

### INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVDs) are the main reason for mortality and disability – each year a total of 16.7 million people worldwide die of CVDs with ischemic heart disease (IHD) being the cause of a lethal outcome for 7 million individuals, and lethal brain stroke is observed in 6 million patients (1). They affect both genders equally and are reason for death in 42% of the women and 38% of the men under 75 years of age in Europe. CVD mortality rate is different in the different countries but it remains high in Eastern Europe and Bulgaria (2). In addition to being a major reason for death, CVDs are also one of the main reasons for disability and loss of active years of life. In the economically developed coun-

са отговорни за около 10% от общата тежест на болестите, а в развиващите се тя достига до 86% (3). Това води до огромни икономически загуби, които са едновременно загуби на болния и близките му, загуби на държавата и здравната система и разходи на обществото от преждевременна загуба на продуктивност (1).

За появата на ССЗ основно значение има атеросклерозата. Ролята на липидите в развитието на атеросклерозата е известна още от работата на Вирхов и колеги през 19 век върху морфологичните особености на атеросклеротичната плака и съдържанието на холестерол в нея, както и на Ignatowski, Anitchkow и колеги в началото на 20 век, които постигат по експериментален път атеросклероза при зайци след продължителен прием на богата на мазнини диета. Липопротеините са изключително важни елементи в развитието на атеросклерозата при хората и са съществени предиктори на риска от развитие на атеросклероза при индивиди от различни региони и общества. Ето защо всяко нарушение на липидната обмяна е от съществено значение за развитието и клинична изява на ССЗ.

## ДЕФИНИЦИЯ И ЧЕСТОТА

Понятието дислипидемия включва всяко нарушение в нивата и/или функцията на плазмените липопротеини (4). Те могат самостоятелно или във взаимодействие с други сърдечно-съдови рискови фактори да участват в развитието на атеросклероза.

Честотата на дислипидемията по света е висока. В САЩ тя е около 53% (5), като при възрастни над 65 години нараства до 60% (6). Подобна честота на дислипидемията е посочена и в Иран, където 66% от градското население е с някаква форма на нарушение на липопротеиновия метаболизъм (7). В условията на първична обща практика в Канада честотата на дислипидемията е била само 14% (8). В Европа обаче едва 35% от хората, които са регистрирани в общи лекарски практики на 8 страни, са били в границите на нормалните липидни показатели според изходните данни от проучването EUROAction (9). У нас, по данни от епидемиологичното проучване CINDI пре 2002 г., с повишен ОХ над 6.2 mmol/l са около 25% от мъжете и около 30% от жените, но 62% от изследваните лица никога не са изследвали нивата на липидите си. Според резултатите от EUROASPIRE III честота на ОХ>4.5 mmol/l у нас сред високорискови мъже и жени без ССЗ е

tries they are responsible for about 10% of the total disease burden, and in the developing countries the percentage reaches 86% (3). This leads to significant economic losses, which are also losses for the patients and their families, losses for the country and the health system, as well as expenditure for society due to the premature loss of productivity (1).

Atherosclerosis has a major influence on the occurrence of CVDs. The role of lipids for the occurrence of atherosclerosis has been known from the work of Virchow and associates in the 19<sup>th</sup> century on the morphological specifics of atherosclerotic plaque and its cholesterol content, as well as from the work of Ignatowski, Anitchkow and colleagues from the beginning of the 20<sup>th</sup> century, who, for the first time, induced experimentally atherosclerosis in rabbits after a prolonged high-fat diet. Lipoproteins are vitally important elements in the development of atherosclerosis in individuals from different regions and societies. Therefore, each impairment of the lipid metabolism is of key importance for the development and clinical presentation of CVDs.

## DEFINITION AND INCIDENCE

The term dyslipidemia includes each impairment in the levels and/or function of the plasma lipoproteins (4). They can, individually or in combination with other cardiovascular factors, participate in the development of atherosclerosis.

The incidence of dyslipidemias worldwide is high. In the US, it is about 53% (5) with it rising to 60% in the population aged over 65 (6). A similar incidence rate of dyslipidemias was determined in Iran where 66% of the urban population had some form of lipoprotein metabolism impairment (7). In primary general practice setting in Canada, the incidence of dyslipidemia was only 14% (8). In Europe, however, only 35% of the people registered in general practices in 8 countries, were within the limits of normal lipid indicators, based on data from the EUROAction trial (9). In our country, data from the epidemiological trial CINDI from 2002 shows that 25% of men and about 30% of women are with elevated total cholesterol (TC) >6.2 mmol/L, but 62% of the studied patients had never had their lipid levels tested. According to the results from EUROASPIRE III the incidence rate of TC >4.5 mmol/L among high-risk males and females without CVD in our country is 86% (10).

Dyslipidemias include a wide spectrum of lipid disorders some of which are of significance in regard to CVD prevention. A great importance is assigned to the elevation of TC and low-density lipoproteins

86% (10).

Дислипидемията включват широк спектър от липидни нарушения, някои от които с голямо значение за профилактиката на ССЗ. На повишението на общия холестерол (ОХ) и липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол) се отдава голямо значение, отчасти и поради факта, че последните могат да се коригират с промени в начина на живот и медикаментозна терапия. Нивото на холестерола се определя от множество генетични фактори, както и от фактори на околната среда, основно диетичните навици. Други форми на дислипидемия предразполагат към ранна атеросклероза. Дислипидемията могат да бъдат и вторични, в резултат на други заболявания.

## ВИДОВЕ ДИСЛИПИДЕМИЯ

LDL-холестеролът е носител на около 75% от общия циркулиращ холестерол в организма на човека. Нископлътностният холестерол представлява хетерогенна категория липопротеини, която се състои от седем подтипа според молекулярните им особености, големината и плътността. LDL-I е най-голямата и най-малко плътна частица, до LDL-IVB намаляват размерите и се увеличава плътността им (11,12). Наличието на изобилие от малки плътни LDL-частици, известно като фенотипен вариант В според класификацията на Austin и Krauss (13), води до доказано по-висок риск от ИБС, свързано и със субклинично наличие на калциноза на коронарните съдове. Това се обяснява с някои особености в метаболизма на малките, плътни LDL-частици: те престояват повече време в плазмата, тъй като по-трудно се очистват от липопротеинлипазата в черния дроб, имат по-висока окислителна способност, по-лесно свързване с артериалните протеоглици и по-голям пермеабилитет през ендотелната бариера (14). Фенотип В е три пъти по-чест в мъжкия пол - 34% срещу 11% (15). От значение за развитието на ССЗ е и концентрацията на белтъчните носители – апопротеините, с основни два класа А и В, както и съотношението между тях (15). Съществуват данни, че апоВ има важно значение при изчисление на сърдечно-съдовия риск (16), като апоВ и отношението апоВ/апоА<sub>1</sub> се явяват по-добър предсказващ фактор, отколкото нивата на LDL-холестерола при мъже и жени в проспективно проучване (17). Отношението апоВ/апоА<sub>1</sub> е използвано като мярка за липиден дисметаболизъм и в най-голямото проучване тип случай-кон-

(LDL cholesterol), partly due to the fact that the latter can be corrected with lifestyle changes and medical therapy. The cholesterol level is defined by numerous genetic factors as well as by factors from the environment, mainly eating habits. Other forms of dyslipidemias predispose to early atherosclerosis. The dyslipidemias can also be secondary, as a result of other diseases.

## TYPES OF DYSLIPIDEMIAS

LDL cholesterol represents about 75% of the total circulating cholesterol in the human body. Low-density cholesterol is a heterogeneous category of lipoproteins, which consists of 7 subtypes based on the molecular characteristics, size, and density. LDL-I is the largest particle with the lowest density, moving to LDL-IVB the size decreases and the density increases (11,12). The presence of numerous small, dense LDL particles, known as phenotype B according to the Austin and Krauss classification (13), leads to proven higher IHD risk. It is also related to a subclinical presence of calcifications of the coronary vessels. This explains certain characteristics of the metabolism of the small, dense LDL particles: they spend more time in the plasma because it is more difficult for the lipoprotein lipase in the liver to clear them, they have higher oxidative properties, bind more easily to the arterial proteoglycans and have higher permeability through the endothelial barrier (14). Phenotype B is three times more frequent in males – 34% versus 11% (15). The protein concentration is also of significance in regard to the development of CVDs – these are apoproteins with two main classes A and B, as well as their ratio (15). There is data that apoB plays an important role when calculating the cardiovascular risk (16) with apoB and the apoB/apoA<sub>1</sub> ratio being better predicting factor than the LDL cholesterol levels in men and women part of a prospective study (17). The apoB/apoA<sub>1</sub> ratio has been used as a measure of lipid dysmetabolism in the largest so far case-control study on acute myocardial infarction (AMI) – INTERHEART (18). Another indicator for LDL concentration is the number of LDL particles in the plasma (LDL-P). It is determined via MRI spectroscopy. Several studies show that LDL-P is a better predictor of CVDs than the level of LDL cholesterol (19,20). High LDL-P levels predict a higher CVD risk regardless of the LDL cholesterol level. The recommended levels of this indicator are <1000nmol/L.

In the recent years the presence of elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] levels has started to attract at-

трола за остър миокарден инфаркт ОМИ, проведено досега, INTERHEART (18). Друга мярка за LDL-концентрацията е броят на LDL-частиците в плазмата (LDL-P), определена с помощта на ядрено-магнитно-резонансна спектроскопия. Няколко проучвания показват, че LDL-P по-добре предсказва появата на ССЗ, отколкото нивото на LDL-холестерола (19, 20). Високи нива на LDL-P вещаят по-висок риск от ССЗ, независимо от нивото на LDL-холестерола. Препоръчителни нива на този показател са <1000 nmol/l.

През последните години наличието на повишени нива на липопротеин (а) привличат внимание като важен рисков фактор (22). Lp(a) представлява LDL-подобна частичка, в която аполипопротеин (а) е свързан чрез дисулфиден мост с апопротеин В-100. Освен като носител на холестерол в организма, Lp(a) вероятно е свързан и с процесите на атеросклероза и възпаление, както и в тромбообразуването. Lp(a) е значимо асоцииран с остро фазови белтъци на възпалението и подпомага пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки, както и в хемотаксиса на моноцитите и превръщането на макрофагите в пенести клетки. Съществуват редица доказателства, че наличието на повишени стойности на Lp(a) имат самостоятелно значение за развитие и прогресия на ССЗ (22,23). Във Фрамингамското проучване мъжете с ИБС имат сигнификантно по-високи стойности на Lp(a). При жени, макар и да е налице тенденция за по-високи стойности на Lp(a), тя не достига достоверност (24).

Новите мерки за концентрация на LDL вече са неизменна част от препоръките на Американската липидна асоциация за оценка на атерогенния риск, но неизменно се съчетават с нивата на об-

тention as an important risk factor (22). Lp(a) is an LDL-like particle where apolipoprotein(a) is connected to apoprotein B-100 via a disulphide bridge. In addition to being a cholesterol carrier in the organism, Lp(a) is probably linked to atherosclerosis and inflammation processes and to platelet formation. Lp(a) is significantly linked to acute-phase inflammatory proteins and promotes the proliferation of the vascular smooth muscle cells, as well as the monocyte chemotaxis and the conversion of macrophages into foam cells. It has been proven that the presence of elevated Lp(a) levels has an independent impact of the occurrence and progress of CVDs (22,23). In the Framingham Heart Study, men with IHD had significantly higher Lp(a) levels. Although women were prone to having higher Lp(a) levels, they were not statistically significant (24).

The new indicators for LDL concentration are already included in the recommendations of the National Lipid Association in the US for atherogenic risk assessment, but they are invariably combined with the levels of the total cardiovascular (CV) risk and their assessment must be conducted only in high-risk patients and those with moderately high risk (Fig. 1) (23).

Of all cholesterol subclasses, HDL cholesterol is the most important protective factor against CVDs. Just like the other TC subclasses, it is also a heterogeneous group containing several subclasses – HDL2 and HDL3 depending on the presence of different types of apolipoproteins (AI-AIV, E, C, D), lipids, enzymes and transport proteins (25). The atheroprotective effect of HDL cholesterol is due to several apolipoprotein functions:

1. participation in the reverse cholesterol transport (26) via intake of cholesterol from lipid-loaded

	CRP	Lp-PLA2	ApoB	LDL-P	Lp(a)	HDL or LDL subfractions
Low risk (<5% 10-year risk of CHD)	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Moderate risk (5-20% 10-year risk of CHD)	Appropriate in many patients	Not recommended	Appropriate in many patients	Appropriate in many patients	Not recommended	Not recommended
CHD or CHD equivalent	Appropriate in many patients	Not recommended	Appropriate in many patients	Appropriate in many patients	Considered in selected patients	Not recommended
Family history	Considered in selected patients	Not recommended	Considered in selected patients	Considered in selected patients	Considered in selected patients	Not recommended
Recurrences	Appropriate in many patients	Not recommended	Appropriate in many patients	Appropriate in many patients	Considered in selected patients	Not recommended

Fig. 1. U.S. recommendations for analyzing additional indicators of lipid metabolism and inflammatory markers (23)

щия СС риск и тяхната оценка трябва да става само при високорискови лица и такива с умерено повишен риск (Фиг. 1) (23).

От всички субкласове на холестерола, HDL-холестеролът е най-важен като протективен фактор за ССЗ. Както другите подкласове на ОХ, той също е хетерогенна група, която съдържа няколко подкласа – HDL2 и HDL3, в зависимост от наличието на различни видове аполипопротеини (AI-AIV, E, C, D), липиди, ензими и транспортни протеини (25). Атеропротективният ефект на HDL-холестерола се дължи на няколко действия на аполипопротеина:

1. участие в обратния транспорт на холестерола (26), чрез прием на холестерол от натоварени с липиди макрофаги, което е известно като „капацитет за ефлукс на холестерол”. Този механизъм представлява важна функция на HDL и играе ключова роля в СС протекция;
2. участие на HDL-холестерола в протекцията от оксидативния стрес, което включва не само предпазване от серумния LDL-холестерол, но и от неблагоприятното интрацелуларно действие на оксидирания LDL;
3. противовъзпалителни ефекти на HDL-холестерола върху моноцитите и ендотелните клетки;
4. антитромботична активност благодарение на медираната от HDL-холестерола инхибиция на тромботичната активност;
5. способността на HDL-холестерола да стимулира ендотелната простаглицлинова синтеза и по този начин да улеснява вазодилатацията чрез способността си да удължава плазмения му полуживот. Към това се добавя и повишената продукция на ендотелна NO-синтетаза;
6. способността на високоплътностните липопротеини да регулират продукцията на тромбоксан и простаглицлини и да активират фибринолитичната система, като по този начин подобрява лизирането на тромба;
7. възможността на HDL-холестерола да свързва ендотоксините и да предпазва от техните ефекти *in vivo* (25,27).

Gordon и сътр. изчисляват в мета-анализ на четири големи американски епидемиологични проучвания, че за всеки 1 mg/dl нарастване на HDL-холестерола в серума коронарният риск намалява с 2% при мъжете и с 3% при жените, независимо от другите рискови фактори и от нивото на LDL-холестерола (28). Понастоящем е вече ясно, че не само нивата на HDL-холестерола са важни за протекцията от ССЗ, а и функционалната годност

macrophages, also known as “cholesterol efflux capacity”. This mechanism represents an important HDL function and play a key role in CV protection;

2. participation of HDL cholesterol in the protection against oxidative stress, which includes not only protection against serum LDL cholesterol, but also against unfavorable intracellular impact of oxidized LDL;
3. anti-inflammatory effects of HDL cholesterol on the monocytes and endothelial cells;
4. anti-platelet activity due to the HDL cholesterol-mediated inhibition of the platelet activity;
5. HDL cholesterol ability to stimulate endothelial prostacyclin synthesis, thus promoting vasodilation through its ability to prolong its plasma half-life. The increased endothelial NO-synthase production is added to this;
6. the ability of high-density lipoproteins to regulate the thromboxane and prostaglandin production and activate the fibrinolytic system, thus improving platelet lysis;
7. HDL cholesterol ability to bind endotoxins and protect against their effects *in vivo* (25, 27).

Gordon and associates calculated, in a meta-analysis of four large-scale American epidemiologic studies, that for every 1 mg/dL serum HDL cholesterol increase, the coronary risk was reduced by 2% in men and by 3% in women, regardless of the other risk factors and the LDL cholesterol level (28). It has already been established that HDL cholesterol levels are not the only factor, which plays a role in CVD protection, but also the functional fitness and size of the particles (HDL-P). In a study including patients with an increased intima/media ratio and coronary atherosclerosis, the cholesterol efflux is an independent predictor of CV incidents with a reverse correlation (29). HDL particles are also important, just like with LDL. Mackey and associates (30) found that an increase in the HDL-P number by 1 standard deviation decreased the intima/media ration by 0.022 mm (95% CI 0.011-0.034 mm) and the coronary heart disease (CHD) risk by 25% (95% CI 7-39%), whereas the effect of the HDL cholesterol level disappear after controlling the level of LDL and HLD-P. A similar association was also found in the EPIC trial where the change in HDL-P decreased the CHD risk by half (OR=0.50, 95% CI=0.37-0.66), independent of other factors (31). Of importance is also the apolipoprotein A-I concentration because it comprises 70% of the total HDL protein and the number of its molecules is different in the different HDL particle subclasses. The large spherical HDL-P carry 4-5

и големината на частиците (HDL-P). В проучване сред пациенти с повишено отношение на интима/медия и с коронарна атеросклероза ефлуксът на холестерол е независим предиктор на СС инциденти в обратна корелация (29). Значение има и броят на HDL-частиците, подобно на този при LDL. Маскеу и сътр. (30) намират, че повишение на броя на HDL-P с 1 стандартно отклонение намалява отношението интима/медия с 0.022 мм (95% CI 0.011-0.034 мм) и риска от коронарна болест на сърцето (КБС) с 25% (95% CI 7-39%), докато ефектите на нивото на HDL-холестерола изчезват след контролиране за нивото на LDL и HDL-P. Подобна асоциация е намерена и в проучването EPIC, където промяната на HDL-P намалява риска от КБС наполовина (OR=0.50, 95% CI=0.37-0.66), независимо от други фактори (31). От значение е и концентрацията на аполипопротеин А-I, тъй като той съставлява 70% от общия HDL протеин и броят на молекулите му е различен в отделните подкласове HDL-частици. Големите сферични HDL-P носят по 4-5 молекули апоА-I, докато малките дискоидни частици имат само 2-3 молекули апоА-I/32/. А количеството на апоА-I е в обратна зависимост с риска от ССЗ.

Друг важен липиден показател за развитието на ССЗ са триглицеридите (ТГ). Тяхната самостоятелна прогностична роля от дълго време е оспорвана. Нивата на ТГ на гладно са свързани с риска от ССЗ в еднофакторните анализи, но ефектът им отслабва след контролиране за други фактори, най-вече HDL-холестеролът. Повишените нива на ТГ допринасят индиректно за повишаване на риска от атеросклероза по няколко начина (33): чрез богатите на IDL-холестерол остатъчни частички, които се образуват от големите богати на ТГ частици, подложени на действието на липопротеинлипазата; чрез промяна на метаболизма на LDL-холестерола, който в присъствието на по-високи ТГ чрез действието на липазата се превръща в малки плътни LDL частици (LDL III), които имат по-висок атерогенен капацитет; чрез засилване на клирънса на HDL-холестерола посредством чернодробната липаза, тъй като богатите на ТГ малки HDL-частици се разграждат по-бързо и напускат кръвното русло по-лесно, отколкото големите, бедни на ТГ HDL-частици. Това води до формиране на особен силно атерогенен липопротеинов фенотип, който включва високи ТГ, нисък HDL-холестерол и наличие на повишение на малките плътни LDL-частици, и който е характерен за метаболитния синдром и захарния диабет тип 2. Понастоящем повече вни-

апоА-I molecules, whereas small disk-like particles only have 2-3 apoA-I molecules (32). The apoA-I quantity is inversely related to the CVD risk.

Another important lipid indicator for the development of CVDs are triglycerides (TGs). Their independent prognostic role has been discussed for a long time. Fasting TG levels are linked to the CVD risk in single-factor analyses but their effect weakens after controlling for other factors, especially HDL cholesterol. Elevated TG levels contribute indirectly to an increased atherosclerosis risk in several ways (33): by the IDL cholesterol-rich residual particles, which are formed by the large TG-rich particles under the influence of lipoproteinlipase; by altering the LDL cholesterol metabolism, which, in the presence of elevated TG levels, turns into small dense LDL particles (LDL III) under the influence of lipase and these particles have higher atherogenic capacity; by increasing the HDL cholesterol clearance through hepatic lipase since the TG-rich small HDL particles decompose faster and leave the blood circulation more easily than the large TG-depleted HDL particles. This leads to the formation of especially strongly atherogenic lipoprotein phenotype, which includes high TG levels, low HDL cholesterol and presence of elevated number of small dense LDL particles. This phenotype is characteristic of metabolic syndrome and type 2 diabetes.

Currently more attention is paid to non-fasting TGs, which are probably more strongly related to elevated risk, independent of HDL cholesterol (34). According to the latest management recommendations in Europe, TGs are not a single therapeutic target but they have to be monitored in the presence of dyslipidemia with elevated TG levels (class IIa B) (4). Non-HDL cholesterol is a secondary therapy target in combined hyperlipidemia, diabetes, metabolic syndrome and chronic kidney diseases, which possibly contributes to the TG impact. Prospective studies show that the combined effect of the highest non-HDL cholesterol levels is 2.5 times more significant for the occurrence of CVDs (35).

## DYSLIPIDEMIA MANAGEMENT

The treatment of lipid metabolism disorders is determined by the LDL cholesterol levels, which are the primary target to be influenced, as well as the global cardiac risk levels (Fig. 2) (by 4).

LDL cholesterol is recommended as a primary target because the facts showing the effects of its decrease are the most numerous and the most significant (class IA). When an analysis is impossible, TC can also be a

Assessment of the laboratory lipid indicators					
Score CVD risk	LDL-cholesterol levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid correction	No lipid correction	Lifestyle changes	Lifestyle changes	+ consider medical therapy
Class <sup>a</sup> / Level <sup>a</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C
>1 to <5	Lifestyle changes	Lifestyle changes	+ consider medical therapy	+ consider medical therapy	+ consider medical therapy
Class <sup>a</sup> / Level <sup>a</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A
>5 to <10 high risk	Lifestyle changes, consider medical therapy	Lifestyle changes, consider medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy
Class <sup>a</sup> / Level <sup>a</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
>10 very high risk	Lifestyle changes, consider medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy	Lifestyle changes, medical therapy
Class <sup>a</sup> / Level <sup>a</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Fig. 2. Management in the different patients according to the LDL cholesterol level and CV risk (4)

мание се отделя на ТГ, изследвани не на гладно, които може би повече се свързват с повишен риск, независимо от HDL-холестерола (34). В последните препоръки за поведение в Европа ТГ не са самостоятелен терапевтичен таргет, но трябва да се проследяват при наличие на дислипидемия с високи нива на ТГ (клас IIa B) (4). Като вторичен таргет на лечение при комбинирана хиперлипидемия, диабет, метаболитен синдром и хронични бъбречни заболявания, чрез които вероятно се опосредства влиянието на ТГ, е неHDL-холестеролът. Проспективни проучвания показват, че комбинираният ефект на най-високите нива на неHDL-холестерола е 2.5 пъти по-голям за развитие на ССЗ (35).

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЯ

Лечението на нарушенията в липидния метаболизъм се определя според нивата на LDL-холестерола, който е първична цел на повлияване, и нивата на глобалния сърдечен риск (Фиг. 2) (по 4).

Като първичен таргет се препоръчва LDL-холестеролът, тъй като доказателствата за ефектите от снижението на нивата му са най-много и най-значими (клас IA). Когато анализът му е невъзможен, като таргет за лечение се допуска и ОХ (клас IIaA). Както вече споменахме, нивото на ТГ трябва да се проследява, когато изходно е повишено (клас IIaB). Като вторични цели на ле-

therapy target (class IIaA). As we have already mentioned, the TG level must be monitored when the initial level is elevated (class IIaB). The recommended secondary therapy targets are non-HDL cholesterol (class IIaB) and apo-B (class IIaB). For the moment, serum HDL cholesterol is not suggested as a therapy target (class III C), as well as the apoB/apoAI ratio or the non-HDL/HDL cholesterol ratio (class III C). Diet-related measures are not advocated for all dyslipidemia types. The restriction of unsaturated fatty acids (<7% of the total energy intake) and trans unsaturated fatty acids is of key importance. They are replaced with mono- and polyunsaturated fatty acids. If 1% of the daily energy intake, received by unsaturated fatty acids, is replaced by monounsaturated fatty acids, the LDL cholesterol level will decrease by 0.041 mmol/L, and if it is replaced by n-6 polyunsaturated ones, the reduction of the LDL cholesterol level will be by 0.051 mmol/L (36). The use of a high concentration of n-3 polyunsaturated fatty acids (>2g/daily) reduces also the TG levels. However, for this purpose food sources are not enough and nutritional supplements or medicaments are needed. In patients with severe forms of hypertriglyceridemia a significant reduction of fats in food is required (<30g/daily). They must be less than 35% from the total energy intake. In addition, a decrease of the total carbohydrate intake is needed, especially carbohydrate foods with high glycemic index/low fiber content (4). In regard to HDL cholesterol, trans fat reduction

чение се препоръчват не-HDL холестерола (клас IIaB) и апо-B (клас IIaB). HDL-холестеролът като серумно ниво засега не се препоръчва като цел на лечението (клас IIIС), както и отношението апоB/апоАI или отношението неHDL/HDL холестерол (клас IIIС).

Диетичните мерки се препоръчват за всички видове дислипидемия. Основно значение има ограничаването на наситените мастни киселини (<7% от общия енергиен внос) и на транс-ненаситени мастни киселини, като те се заменят с моно- и полиненаситени мастни киселини. Ако 1% от дневния енергиен прием, получен от наситени мастни киселини, се замени с мононенаситени мастни киселини, LDL холестеролът ще намалее с 0.041mmol/l, а ако се замени с n-6 полиненаситени, то редуцията в нивото на LDL-холестерола ще е с 0.051 mmol/l (36). Използването на висока концентрация на n-3 полиненаситени (>2 г/дневно) намалява нивата и на ТГ, като за тази цел не е достатъчна само доставката от хранителни източници, а са необходими и хранителни добавки или медикаменти. При болни с тежки форми на хипертриглицеридемия е необходима и значима редукция на мазнините в храната (<30 г/дневно), които да са под 35% от общия енергиен внос, и намаляване на общия въглехидратен внос, особено на въглехидратни храни с висок гликемичен индекс/ нисък състав на фибри (4). По отношение на HDL-холестерола редуцията на транс-мазнините е от най-голямо значение, докато ограничаването на наситените и повишеното количество на ненаситените мастни киселини нямат толкова отчетлив ефект. Умереният прием на алкохол (1-2 пъти дневно, което отговаря на 10-30 г/дневно етанол) редуцира ТГ и повишава нивата на HDL-холестерола, но по-големи количества могат да увеличат ТГ значимо. Добавянето на въглехидрати (захарни изделия не повече от 10% от общия енергиен внос), фибри, соя, фитостероли и други хранителни добавки биха подобрили липидната обмяна.

От другите мерки за промяна в начина на живот намаляването на телесното тегло с 5-10% и повишаването на ежедневната физическа активност до 30 мин/дневно повлияват благоприятно всички показатели на липидната обмяна, както и глюкозната обмяна и инсулиновата чувствителност. Спиране на тютюнопушенето повишава HDL-холестерола умерено. Ограничаването на солта под 5 г/дневно намалява стойностите на артериалното налягане и по този начин редуцира общия СС риск.

is of highest importance, whereas the restriction of saturated and the increase of unsaturated fatty acids do not have such marked effect. The moderate alcohol intake (1-2 drinks daily, which corresponds to 10-30 g of ethanol daily) reduces TGs and increases the HDL cholesterol levels, but larger quantities can increase TGs significantly. The addition of carbohydrates (food with sugar content no more than 10% of the total energy intake), fibers, soy, phytosterols and other nutritional supplements would improve the lipid metabolism.

Among the other measures related to lifestyle changes, the reduction of body weight by 5-10% and the increase of the daily physical activity to 30 min/d have a beneficial effect on all lipid metabolism indicators as well as glucose metabolism and insulin sensitivity. Smoking cessation leads to a moderate increase of HDL cholesterol levels. Salt restriction to under 5 g/d decreases blood pressure and thus reduces the total CV risk.

## MEDICAL THERAPY

Statins still remain the main antilipemics. They significantly reduce TC and LDL cholesterol levels, moderately decrease the TG level and slightly increase the HDL cholesterol level. Meta-analyses show that the use of statins reduces the total mortality rate by 10%, CV mortality by 20%, the incidence of coronary incidents by 23% and that of brain stroke by 17% for every 1 mmol/L decrease of the LDL cholesterol level (37). Currently, the following algorithm for choosing a statin is suggested (4):

- assessing the individual CVD risk and including the patient in the process of decision-making in regard to influencing the CV risk;
- determining the target LDL cholesterol levels for the respective risk level;
- calculating the percentage of LDL cholesterol reduction needed to achieve the goal;
- choosing a statin, which based on literature data will ensure the needed LDL cholesterol decrease;
- since the response to statins is variable, increasing the dosage is almost compulsory;
- combined therapy is needed in case of no effect after monotherapy.

The side effects from the use of statins are few and rare. The most serious one is myopathy, which can progress to rhabdomyolysis. Fortunately, it occurs relatively rarely - <1/1000 patients treated for myopathy and <1/1000000 for rhabdomyolysis. Myalgia, without creatine kinase (CK) level elevation is ob-



## МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

Основни антилипемични средства остават статините. Те намаляват значимо нивата на ОХ и на LDL-холестерола, умерено снижават ТГ и леко повишават HDL-холестерола. Мета-анализи показват, че приложението на статини намалява общата смъртност с 10%, СС смъртност – с 20%, честотата на коронарните инциденти – с 23%, и на мозъчния инсулт – със 17% за всеки 1 mmol/l снижение на LDL-холестерола (37). Понастоящем се предлага следната схема на избор на статин (4):

- оценка на индивидуалния риск от ССЗ и включване на индивида в процеса на вземане на решения за въздействие върху параметрите на неговия СС риск;
- установяване на таргетните стойности на LDL-X за съответното ниво на риск;
- изчисляване на процента на редукция на LDL-X, необходим да се постигне целта;
- избор на статин, който по данни от литературата би осигурил такова снижение на LDL-X;
- тъй като отговорът към действието на статините е много вариабилен, повишаването на дозите е почти задължително;
- при липса на ефект от монотерапия със статин за постигане на целта, да се приложи комбинирано лечение.

Страничните ефекти от приложението на статините са малко и редки. Най-сериозното от тях е миопатията, която може да прогресира до рабдомиолиза. За щастие, те са сравнително рядко - <1/1000 лекувани болни за миопатията и <1/1000000 за рабдомиолизата. Миалгия, без повишение на стойностите на СК, се среща при 5-10% от болните, но рядко е причина за прекъсване на лечението. Рискът от развитие на миопатия се повишава при комбиниране на статин с фибрат. Повишение на чернодробните ензими над 3 пъти горна референтна граница в два последователни изследвания се наблюдава при 0.5-2% от лекуваните и е обикновено дозозависимо. Наскоро се появиха съобщения за леко повишение на риска от захарен диабет тип 2 при прием на статини, но това не бива да ни обезкуражава да прилагаме статини при индикации за това, тъй като съотношението полза/риск за този клас медикаменти е силно положително. Като алтернатива на статините при непоносимост могат да се обсъдят жлъчни киселини, инхибитори на холестероловата абсорбция (езетимиб) и ниацин. Комбинацията на статин с есетимиб може да намали LDL-X допълнително с 15-20% и може да се използва

сerved in 5-10% of the patients but it is rarely a reason to interrupt the treatment. The risk of myopathy is increased when combining statins with fibrates. A 3-fold elevation of the liver enzymes in two consecutive tests is observed in 0.5-2% of the patients and is usually dose-dependent. There have recently appeared publications about a slightly increased risk of type 2 diabetes after statin intake but this need not discourage us from using statins if there are indications for it because the benefit/risk ratio of this class of medicaments is strongly positive. Bile acids, inhibitors of the cholesterol absorption (ezetimibe) and niacin can be considered alternatives to statins in cases of intolerance. A combination of statin and ezetimibe can additionally decrease the LDL cholesterol level by 15-20% and can be used when the therapeutic goal is not achieved.

Fibrates are antilipemics of choice in hypertriglyceridemia when the TG levels are >2.3 mmol/L and when the CV risk is high. Despite the fact that the data about their application is controversial, they can reduce TG levels by 50% and increase HDL cholesterol levels by 10-15% in the short term and 5% in the long term. Meta-analyses show that fibrates reduce the incidence of the main CV incidents by 13% (95% CI 7-19%), especially in patients with elevated TG levels >2.3 mmol/l and low HDL cholesterol levels. The use of potent statins in high doses can decrease the TG levels by 30% along with other benefits they carry. The uses of n-3 fatty acids, nicotinic acid (not recommended currently), as well as a combination of statins and fibrates, omega-3 fatty acids, niacin, and fibrates combined with fatty acids are considered alternative therapies.

The increase of HDL cholesterol levels is not considered a primary goal now because in clinical studies no correlation was found between the elevation of HDL cholesterol levels and CVD incidents. For the moment lifestyle changes are recommended, the use of statins and fibrates only partially solves the problem. The application of potent medicaments to treat the hypoHDL-emia is not approved for the moment due to the inability to improve the patient prognosis or due to numerous serious and frequent adverse effects. The use of nicotinic acid, alone or in combination with laropiprant is now considered unfounded after several trials (HPS-2 THRIVE, AIM-HIGH) did not confirm the positive effect on CV incidents. Another group of medicaments, which inhibit the cholesteryl ester transfer protein (CETP-I), represented by torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, have not gained popularity for the moment due to their side effects and the lack of effi-

при непостигане на терапевтичната цел.

Фибратите са антилипемични медикаменти на избор при наличие на хипертриглицеридемия, когато нивата на ТГ > 2.3 mmol/l и при наличие на висок СС риск. Въпреки че данните за тяхното самостоятелно приложение са противоречиви, те могат да редуцират нивата на ТГ до 50% и да повишат HDL-X 10-15% краткосрочно и 5% дългосрочно. Мета-анализи показват, че фибратите намаляват честотата на основните СС инциденти с 13% (95%CI 7-19%), особено при болни с повишени нива на ТГ > 2.3 mmol/l и ниски нива на HDL-X. Приложението на мощни статини във високи дози могат да намалят нивата на ТГ до 30%, наред с останалите ползи. Като алтернативи се обсъждат използването на n-3 мастни киселини, никотинова киселина (сега не се препоръчва), както и комбинация на статини с фибрати, омега-3 мастни киселини, ниацин и на фибрати с мастни киселини.

Повишаването на HDL-X сега не се счита за първична цел, тъй като в клинични проучвания не се потвърди корелацията между покачването на нивото на HDL-X и инцидентите от ССЗ. Засега се препоръчват мерки за промяна на начина на живот, използването на статини и фибрати само частично преодолява проблема. Приложението на потентни средства за лечение на хипоHDL-емията засега не се приема поради невъзможност да подобрят прогнозата при болните или поради множество сериозни и чести странични явления. Приложението на никотинова киселина, самостоятелно или в комбинация с лапопипрант, сега вече се счита за неоправдано след като няколко проучвания (HPS-2 THRIVE, AIM-HIGH) не потвърдиха положителните ефекти върху СС инциденти. Друга група медикаменти, които инхибират холестерил естер трансферния протеин (СЕТР-I), с представители torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, не успяха да се наложат засега поради появата на странични ефекти и липса на ефективност (първите медикаменти) или поради липса на данни от проучвания (позовите).

Съвременните търсения за лечение на дислипидемията са насочени за намаляване на резидуалния риск отвъд приложението на статините, който остава около 30%. Търсенията са насочени в няколко посоки. Вече са одобрени за лечение на болни с първична хиперхолестеролемия два медикамента: lomitapide, който е инхибитор на микрозомалния ТГ трансферен протеин (МТР), и mipomersen, който е инхибитор на antisense оли-

ciency (the first medicaments), or because of the lack of research data (the newer ones).

The modern search for dyslipidemia treatment is aimed at reducing the residual risk beyond the use of statins, which remains about 30%. The search has several directions. There are two drugs that have already been approved for treating patients with primary hypercholesterolemia: lomitapide, which is an inhibitor of the microsomal TG transfer protein (MTP), and mipomersen, which is an inhibitor of the antisense oligonucleotide (ASO), being mainly directed to apoB-100. Monoclonal bodies to PCSK9 have been developed as well with their action being similar to the genetic decrease of LDL cholesterol levels via blockage of this protein responsible for the disintegration of the lipoprotein receptor in the hepatocytes. Darapladib is an inhibitor of the lipoprotein associated phospholipase A2 (LaP A2) enzyme, which is carried by the LDL particles and is transported into the vascular wall. It has been tested in 2 trials with an end result CV incidents. Canakinumab is a monoclonal antibody to interleukin-1 $\beta$  and aimed at the inflammation processes and the increase of interleukin-1 $\beta$  by the cholesterol crystals in the atheromatous plaque.

## CONCLUSION

Dyslipidemias are a main risk factor for the occurrence of CVDs. They develop as a result of the interaction of numerous genetic changes with environmental factors. Its incidence in the general population is high, especially among CVD patients. Dyslipidemias are a group of lipid metabolism disorders and frequently include complex interactions between the separate lipid subclasses in the organism. Their modern treatment is aimed at decreasing the LDL cholesterol level as a primary target and includes both measures for lifestyle and diet changes, and medical therapy. Statins are the drug of choice in almost all dyslipidemias, being applied alone or in combinations, whereas fibrates and other antilipemic medicaments have a limited use. In order to reduce the residual CV risk, new solutions, beyond the decrease of the LDL cholesterol levels with statins, are sought.

### Address for correspondence:

Assoc. prof. Yoto Yotov, MD  
First Cardiology Clinic  
St. Marina University Hospital  
1 Hristo Smirnenski Blvd  
9010 Varna, Bulgaria  
Tel/fax: +359 52 302933  
e-mail: y\_yotov@yahoo.com

гонуклеотид (ASO), като основно е насочен към апоВ-100. Разработени са и моноклонални анти-тела към PCSK9, чието действие е да наподобява генетично детерминирано снижение на нивата на LDL-X посредством блокиране на този протеин, отговорен за разграждането на липопротеиновия рецептор в хепатоцитите. Daprapladib е инхибитор на ензима липопротеин-свързана фосфолипаза А2 (LaP А2), който се носи от LDL-частиците и се пренася в съдовата стена, и е тестван в 2 проучвания с краен изход СС инциденти. Canakinumab представлява моноклонално антитяло към interleuken-1 $\beta$  и е насочено към процесите на възпалението и увеличението на interleuken-1 $\beta$  от холестероловите кристали в атероматозната плака.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемиите са основен рисков фактор за развитие на ССЗ. Те се развиват в резултат на взаимодействие на множествени генетични промени с фактори на околната среда. Честотата им е висока в общата популация и особено сред пациентите със ССЗ. Дислипидемиите са семейство нарушения в липидния метаболизъм и често включват сложни взаимоотношения между отделните подкласове липиди в организма. Съвременното им лечение е насочено към намаляване на LDL-холестерола като първична цел и включва както мерки за промяна в начина на живот и храненето, така и медикаментозно повлияване. Средство на първи избор при почти всички дислипидемии са статините, самостоятелно или в комбинации, докато фибратите и други антилипемични медикаменти са с ограничено приложение. За да се намали остатъчният СС риск, се търсят нови решения отвъд намаляването на LDL-холестерола със статин.

### Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Йото Йотов, дм  
Първа клиника по кардиология  
УМБАЛ „Св. Марина“  
Бул. Христо Смирненски 1, ст. 727  
9010 Варна  
Тел/факс: 052 302933  
e-mail: y\_yotov@yahoo.com

## REFERENCES

1. WHO. Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO, Geneva, 2004: 18-19
2. Yusuf S, S Reddy, S Ôunpuu, S Anand. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-2753
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33: 1635–1701
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerotic Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818
5. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA* 2012;308:1545-1554
6. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:256-263
7. Shirani S, Kelishadi R, Sarrafzadegan N, Khosravi A, Sadri G, Amani A, Heidari S, Ramezani MA. Awareness, treatment and control of hypertension, dyslipidaemia and diabetes mellitus in an Iranian population: the IHHP study. *East Mediterr Health J* 2009;15:1455-1463
8. Petrella RJ, Merikle E, Jones J. Prevalence and treatment of dyslipidemia in Canadian primary care: a retrospective cohort analysis. *Clin Ther* 2007;29:742-750
9. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, on behalf of EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1999-2012
10. Kotseva K, Jennings C, De Backer G, De Bacquer D, Amouyel P, Gaita D, Keil U, Pajak A, Reiner Z, Wood D. EUROASPIRE III: Risk factor and therapeutic management in people at high risk of developing cardiovascular disease from 12 European countries. *Eur Heart J* 2009;30

(Abstract Supplement): 303

11. Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4525-4532
12. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363–1379
13. Austin MA, RM Krauss. Genetic control of low-density lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986;2:592–595
14. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl 1): III2-III7
15. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalurova I, Cupples LA, Parise H, D'Agostino RB, Wilson PW, Schaefer EJ. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem* 2004; 50: 1189-1200
16. Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, Siscovick D, Freedman DS, Kronmal R. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1175–1180
17. Walldius G, I Jungner, I Holme, A Aastveit, W Kolar, E Steiner. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–2033
18. Yusuf S, S Hawken, S Ôunpuu, T Dans, A Avezum, F Lanas, M McQueen, A Budaj, P Pais, J Varigos, L Lisheng, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952
19. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL Particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study – implications for LDL management. *J Clin Lipidology* 2007;1:583-592.
20. Otvos D, Mora S, Shalurova I, et al. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol* 2011;5:105-113
21. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085
22. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: Advice from an expert panel of lipid specialists *J Clin Lipidol* 2011;5:338-367

23. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P; PRIME Study Group. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163:377-384
24. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999;45:1039-1046
25. Gotto A. Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease. A working group report. *Circulation* 2001;103:2213-2218
26. von Eckardstein A, Nofer J-R, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:13-27
27. Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III-8-III-14
28. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs Jr DR, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15
29. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127-35
30. Mackey RH, Greenland P, Goff DC, Jr., Lloyd-Jones D, Sibley CT, Mora S. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:508-16
31. El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med* 2009;150:84-93
32. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74
33. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:6-14
34. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309-316
35. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apo-lipoproteins A-I and B<sub>100</sub>, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in

women. JAMA 2005;294:326-333

36. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–1155
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681