



# PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA 2017

PERHIMPUNAN DOKTER  
SPESIALIS KARDIOVASKULAR  
INDONESIA





# PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA 2017

PERHIMPUNAN DOKTER  
SPESIALIS KARDIOVASKULAR  
INDONESIA

# **PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA**

**xii+80 hal**

**14,8 x 21 cm**

**ISBN No: 978-602-7885-53-0**

**© 2017 PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR  
INDONESIA**

**Penerbit: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia**

**Panduan tata laksana ini diterbitkan dalam bentuk:**

**Versi Online: <http://jki.or.id>**

**Versi Jurnal: Jurnal Kardiologi Indonesia**

# PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA

## PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR INDONESIA 2017

### **Tim Penyusun:**

Erwinanto (ketua)

Anwar Santoso

J. Nugroho Eko Putranto

Pradana Tedjasukmana

Renan Sukmawan

Rurus Suryawan

Sodiqur Rifqi

Sutomo Kasiman

Hak Cipta dipegang oleh PP PERKI dan dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian maupun seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin dari PP PERKI.



# KATA PENGANTAR KETUA PENGURUS PUSAT PERKI

Assalamualaikum Wr. Wb.,

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, maka buku “PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA 2017” ini dapat terselesaikan dengan baik.

Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai pedoman dan pegangan dalam memberikan pelayanan Kesehatan Jantung dan Pembuluh Darah di rumah sakit-rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

Kami sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penyusun buku panduan ini yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan keahliannya untuk menyelesaikan tugas ini hingga buku ini dapat diterbitkan.

Sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi kardiovaskular, buku pedoman ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar dapat dipergunakan untuk memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Semoga buku pedoman ini bermanfaat bagi kita semua.

Pengurus Pusat  
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia



**DR. Dr. Ismoyo Sunu, SpJP(K), FIHA**  
Ketua





# DAFTAR ISI

Kata Pengantar Ketua Pengurus Pusat PERKI .....	v
Daftar Singkatan dan Akronim .....	viii
I. Prakata .....	1
II. Pendahuluan .....	1
III. Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskular .....	2
IV. Evaluasi Laboratorium Parameter Lipid dan Lipoprotein .....	6
V. Risiko Kardiovaskular Total .....	9
VI. Target Terapi .....	14
VII. Strategi Intervensi .....	17
VIII. Intervensi Gaya Hidup untuk Memperbaiki Profil Lipid .....	25
IX. Terapi Farmakologis untuk Dislipidemia .....	32
X. Tata Laksana Dislipidemia pada Situasi Khusus .....	43
XI. Pemantauan Parameter Lipid dan Enzim .....	54
Daftar Pustaka .....	56

# DAFTAR SINGKATAN DAN AKRONIM

ApoA = Apolipoprotein A

ApoB = Apolipoprotein B

CETP = Cholesteryl ester transfer protein

DHA = Docosahexaenoic acid

DM = Diabetes Mellitus

EAS = European Atherosclerosis Society

ECG = Electrocardiography

EPA = Eicosapentanoic acid

ESC = European Society of Cardiology

FCH = Familial combined hyperlipidemia

FDA = Food and Drug Administration

HbA1c = Hemoglobin A1c

HDL = High-Density Lipoprotein

HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia

HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia

hs-CRP = High-sensitivity C-Reactive Protein

IDL = Intermediate-Density Lipoprotein

IMT = Indeks Massa Tubuh

LCAT = Lecithin cholesterol acyltransferase

LDL = Low-Density Lipoprotein

GFR = Glomerular Filtration Rate

Lp(a) = Lipoprotein A

MET = Metabolic Equivalent of Task

MUFA = Monounsaturated Fatty Acid

PCSK9 = *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

PERKI = Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

PGK = Penyakit ginjal kronik

PJK = Penyakit jantung koroner

PPAR- $\alpha$  = Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$

PUFA = Polyunsaturated Fatty Acid

RLP = Remnant lipoprotein

SLE = Systemic Lupus Erythematosus

TG = Triglicerida

TIA = Transient Ischemic Attack

VLDL = Very Low-Density Lipoprotein

**KONVERSI DARI mg/dL MENJADI mmol/L:**

Untuk kolesterol total, LDL dan HDL: dikalikan 0,0259

Untuk TG: dikalikan 0,0113



# **PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA**



**PERKI  
2017**



## I. PRAKATA

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) telah menyusun panduan tata laksana tentang berbagai topik klinis sebagai acuan bagi anggotanya dan bagi siapa saja yang berkepentingan. Salah satu dari panduan tata laksana yang telah diterbitkan adalah Pedoman Tata Laksana Dislipidemia tahun 2013. Dokumen Panduan Tata Laksana Dislipidemia 2017 ini dibuat untuk merevisi edisi tahun 2013 karena terdapat bukti baru yang dipandang patut mengubah praktek klinik. Panel penyusun menyadari adanya kekosongan data dari hasil studi klinis acak untuk membuat keputusan klinik yang adekuat sehingga memutuskan untuk memasukkan data dari studi genetik, observasional, epidemiologi, dan ilmu dasar di area di mana data penelitian luaran klinis dianggap tidak adekuat. Panduan tata laksana ini disusun sebagai acuan, implementasinya dalam praktek klinik sepenuhnya merupakan tanggung jawab dokter yang menangani pasien. Panduan Tata Laksana Dislipidemia 2017 dapat diunduh di laman PERKI.

## II. PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia, yang sebagian besar datanya berdasarkan wawancara terhadap gejala penyakit, besarnya 1,5%.<sup>1</sup> Sementara itu, prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total >200 mg/dL adalah 39,8%.<sup>2</sup> Dislipidemia, khususnya kolesterol LDL, mempunyai hubungan kausal dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik berdasarkan studi genetik, observasional, dan luaran klinis.<sup>3</sup> Mengingat pengendalian dislipidemia dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular aterosklerotik di Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) membuat panduan tata laksana dislipidemia untuk prevensi penyakit kardiovaskular aterosklerotik berdasarkan data mutakhir.

Dokumen ini merupakan revisi dari dokumen tahun 2013 dengan tetap menempatkan kolesterol LDL sebagai target terapi primer. Panel penyusun menggunakan pedoman yang dikeluarkan oleh *European*

*Society of Cardiology/European Society of Atherosclerosis (ESC/EAS)*<sup>4</sup> sebagai acuan utama. Walau menggunakan pedoman ESC/EAS sebagai acuan, panduan tata laksana ini juga mengacu pada sumber lain yang dipandang adekuat untuk digunakan dalam praktek klinik. Dalam revisi 2017 ini, panel penyusun memandang perlu mempertahankan: 1) evaluasi risiko kardiovaskular total untuk menentukan tingkat risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular di masa depan, 2) tata laksana berdasarkan target pencapaian konsentrasi kolesterol LDL, dan 3) terminologi dislipidemia sebagai diagnosis bagi mereka dengan konsentrasi kolesterol LDL di atas target terapi.

Revisi dipandang perlu karena, antara lain, adanya data baru dari studi terapi non-statin yang perlu dipertimbangkan dalam tata laksana dislipidemia. Data baru tersebut berasal dari studi klinis fase 2 dan 3 dengan *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors* pada berbagai populasi<sup>5-12</sup> dan studi luaran klinis memakai gabungan statin-ezetimibe yaitu *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)* pada populasi sindrom koroner akut.<sup>13</sup> Alasan lain untuk melakukan revisi adalah bertambahnya analisis tentang efek statin pada populasi tanpa penyakit kardiovaskular (prevensi primer) terutama bagi pasien usia tua ( $\geq 70$  tahun) tanpa komorbiditas.<sup>14,15</sup>

### **III. DISLIPIDEMIA DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

Dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan. Walau terdapat bukti hubungan antara kolesterol total dengan kejadian kardiovaskular, hubungan ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi di tingkat individu seperti pada wanita yang sering mempunyai konsentrasi kolesterol HDL yang tinggi. Kejadian serupa juga dapat ditemukan pada subjek dengan DM atau sindrom metabolik di mana konsentrasi kolesterol HDL sering ditemukan rendah. Pada keadaan ini, penilaian risiko hendaknya mengikutsertakan analisis berdasarkan konsentrasi kolesterol HDL dan LDL.



Terdapat bukti kuat hubungan antara kolesterol LDL dengan kejadian kardiovaskular berdasarkan studi luaran klinis<sup>16</sup> sehingga kolesterol LDL merupakan target utama dalam tata laksana dislipidemia. Kolesterol HDL dapat memprediksi kejadian kardiovaskular bahkan pada pasien yang telah diterapi dengan statin<sup>17</sup> tetapi studi klinis tentang hubungan peningkatan konsentrasi kolesterol HDL dengan proteksi kardiovaskular tidak meyakinkan.<sup>18-23</sup> Bila target kolesterol LDL sudah tercapai, peningkatan kolesterol HDL tidak menurunkan risiko kardiovaskular berdasarkan studi klinis yang ada.<sup>20</sup> Keraguan terhadap kolesterol HDL sebagai faktor risiko kardiovaskular yang spesifik diperkuat oleh sebuah studi kohor observasional yang melibatkan lebih dari 600 ribu individu tanpa penyakit kardiovaskular.<sup>24</sup> Studi kohor ini menunjukkan kompleksitas hubungan antara kolesterol HDL dengan faktor sosiodemografik, gaya hidup, faktor komorbiditas, dan kematian kardiovaskular di tingkat masyarakat.

Peran peningkatan konsentrasi TG sebagai prediktor terhadap penyakit kardiovaskular masih menjadi perdebatan. Hubungan antara TG puasa dengan risiko kardiovaskular yang didapat berdasarkan analisis univariat melemah setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor lain terutama kolesterol HDL. Konsentrasi TG yang tinggi sering disertai dengan konsentrasi kolesterol HDL rendah dan konsentrasi *small, dense* LDL yang tinggi sehingga diperkirakan pengaruh hipertrigliseridemia terhadap risiko kardiovaskular secara tidak langsung disebabkan oleh konsentrasi kolesterol HDL rendah dan konsentrasi *small, dense* LDL tinggi.<sup>25</sup> Walau peran TG sebagai faktor risiko PJK masih diperdebatkan berdasarkan studi luaran klinis, terdapat bukti dari studi genetik yang menyatakan TG berperan sebagai faktor risiko PJK.<sup>25</sup> Peningkatan TG akan meningkatkan lipoprotein yang kaya akan TG yang selanjutnya meningkatkan lipoprotein *remnant* (RLP). Lipoprotein *remnant* terdiri dari kolesterol IDL dan VLDL dalam keadaan puasa dan kedua lipoprotein tersebut ditambah dengan kilomikron dalam keadaan tidak puasa.<sup>26,27</sup> Peningkatan RLP baik saat puasa maupun tidak puasa berhubungan dengan kejadian kardiovaskular berdasarkan studi genetik<sup>28</sup> maupun studi observasional.<sup>29,30</sup> Dalam praktek klinik, RLP dihitung dengan mengurangi kolesterol HDL dan LDL terhadap kolesterol total (kolesterol total – kolesterol HDL – kolesterol LDL). Oleh karena itu,

RLP juga disebut sebagai kolesterol non-LDL dan non-HDL. Saat ini, RLP secara khusus belum digunakan dalam membuat keputusan klinik. Lipoprotein *remnant* pada dasarnya sudah tercakup sebagian dalam kolesterol non-HDL.

Beberapa jenis dislipidemia campuran yang berhubungan dengan terbentuknya lipid aterogenik dapat menimbulkan penyakit kardiovaskular prematur. Termasuk di sini adalah meningkatnya kolesterol VLDL yang dimanifestasikan dengan peningkatan TG, meningkatnya *small, dense* LDL, dan berkurangnya kolesterol HDL. Kolesterol VLDL berkorelasi tinggi dengan lipid aterogenik sehingga masuk akal untuk digunakan dalam memprediksi risiko kardiovaskular bersama dengan kolesterol LDL. Jumlah kolesterol LDL, VLDL, dan IDL disebut sebagai kolesterol non-HDL yang pada dasarnya adalah lipid yang mengandung apoB. Mengingat kolesterol IDL dalam praktek klinik masuk ke dalam pengukuran kolesterol LDL maka konsentrasi kolesterol non-HDL besarnya sama dengan penjumlahan kolesterol VLDL dan LDL. Dalam prakteknya, kolesterol non-HDL dihitung dengan mengurangkan kolesterol HDL terhadap kolesterol total (kolesterol non-HDL = kolesterol Total – kolesterol HDL). Konsentrasi kolesterol non-HDL berkorelasi kuat dengan konsentrasi apoB. Walau tidak ditujukan sebagai target terapi primer, berbagai studi luaran klinis memeriksa apoB bersama dengan kolesterol LDL. Berbagai studi prospektif menunjukkan apoB mampu memprediksi risiko kardiovaskular lebih baik dari kolesterol LDL terutama pada keadaan di mana terdapat hipertrigliseridemia yang menyertai DM, sindrom metabolik, dan PGK.<sup>31-34</sup>

Walaupun terdapat ketidakserasian hasil penelitian tentang kekuatan hubungan antara apoB dan kolesterol non-HDL dalam memprediksi penyakit kardiovaskular,<sup>31,35</sup> kolesterol non-HDL dapat dianggap mewakili lipid aterogenik karena konsentrasinya berkorelasi baik dengan konsentrasi apoB. Pada saat ini belum ada penelitian yang menempatkan apoB atau kolesterol non-HDL sebagai target terapi primer obat penurun lipid. Pada keadaan konsentrasi TG <200 mg/dL, konsentrasi kolesterol VLDL pada umumnya tidak meningkat, sehingga kolesterol non-HDL diperkirakan hanya sedikit meningkatkan nilai prediksi penyakit kardiovaskular dibandingkan kolesterol LDL.

Keadaan serupa juga terjadi jika konsentrasi TG serum  $\geq 500$  mg/dL di mana lipoprotein kaya TG lebih banyak berbentuk kolesterol VLDL berpartikel besar yang non-aterogenik. Oleh karena itu, menggunakan kolesterol non-HDL untuk prediksi risiko penyakit kardiovaskular sebaiknya dilakukan pada konsentrasi TG 200-499 mg/dL.<sup>36</sup>

Berbagai rasio parameter lipid telah diteliti hubungannya dengan risiko kardiovaskular. Rasio kolesterol total/HDL dan rasio kolesterol non-HDL/HDL merupakan prediktor kuat untuk risiko kardiovaskular pada pasien DM.<sup>37</sup> Rasio apoB/apoA1 juga mengindikasikan risiko kardiovaskular.<sup>38</sup> Saat ini berbagai rasio tersebut digunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular tetapi tidak digunakan untuk diagnosis dislipidemia maupun sebagai target terapi.

Lipoprotein(a) dibentuk oleh partikel kolesterol LDL yang berikatan dengan *plasminogen-like glycoprotein* bernama apolipoprotein(a). Lipoprotein(a) berperan dalam terjadinya infark miokard dan penyakit jantung iskemik melalui 2 mekanisme. Partikel kolesterol LDL yang dikandung di dalam Lp(a) menyebabkan proses aterosklerosis. *Plasminogen-like glycoprotein* dapat mengintervensi fibrinolisis dan meningkatkan risiko trombotik. Lipoprotein(a) berhubungan dengan penyakit kardiovaskular (PJK dan stroke) secara kontinu dan independen terhadap faktor risiko lain. Tingkat hubungannya sedang saja, sebesar 25% kekuatan hubungan kolesterol non-HDL dengan penyakit kardiovaskular.<sup>39</sup> Peningkatan Lp(a) terutama mempunyai hubungan sebab-akibat dengan penyakit kardiovaskular prematur.<sup>40</sup>

*Small, dense* LDL, yang berhubungan dengan hipertrigliseridemia, adalah partikel lipid yang aterogenik. Peningkatan TG dalam kolesterol VLDL akan mengaktifasi CETP yang berakibat terjadinya pengayaan kolesterol LDL dan HDL dengan TG. Lipase TG hepar akan menghidrolisis TG dalam partikel kolesterol LDL dan HDL dan mengakibatkan terbentuknya partikel *small, dense* LDL dan HDL. Studi eksperimental menunjukkan bahwa kolesterol yang diperkaya oleh TG mengalami disfungsi.<sup>41,42</sup> Partikel *small, dense* LDL mempunyai kerentanan tinggi terhadap oksidasi.<sup>43,44</sup> Peningkatan partikel kolesterol LDL yang aterogenik terbukti meningkatkan risiko

kardiovaskular<sup>45</sup> tetapi saat ini belum ada penelitian klinis yang menunjukkan reduksi risiko kardiovaskular akibat penurunan jumlah partikel *small, dense* LDL melebihi reduksi risiko akibat penurunan konsentrasi kolesterol LDL.

#### **IV. EVALUASI LABORATORIUM PARAMETER LIPID DAN LIPOPROTEIN**

Tujuan evaluasi laboratorium parameter lipid dan lipoprotein selain untuk estimasi risiko kardiovaskular, juga untuk penapisan, diagnosis, dan pengobatan dislipidemia.

- ▶ Kolesterol total digunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular.
- ▶ Kolesterol LDL adalah parameter lipid primer untuk analisis penapisan, diagnosis, dan pengobatan dislipidemia.
- ▶ Kolesterol HDL digunakan sebagai parameter tambahan untuk estimasi risiko kardiovaskular.
- ▶ Kolesterol non-HDL yang didapat dari pengurangan nilai kolesterol HDL terhadap kolesterol total merupakan target terapi sekunder bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi yang mempunyai konsentrasi trigliserida tinggi dan konsentrasi kolesterol LDL telah mencapai target terapi.
- ▶ TG diperhitungkan karena menambah risiko kardiovaskular yang disebabkan oleh kolesterol LDL dan mempengaruhi pilihan terapi.
- ▶ ApoB dipertimbangkan sebagai alternatif bagi kolesterol non-HDL, terutama jika konsentrasi TG tinggi ( $\geq 500$  mg/dL)
- ▶ Lp(a) dipertimbangkan untuk diukur pada pasien dengan: riwayat PJK prematur dalam keluarga, PJK prematur, PJK berulang walau telah mendapat terapi penurunan kolesterol yang optimal, dan hiperkolesterolemia familial.

- ▶ Rasio apoB/apoA1 maupun rasio non-HDL/HDL tidak digunakan untuk membuat keputusan klinik walau terbukti berpengaruh pada risiko kardiovaskular.
- ▶ Lipoprotein *remnant* yang dihitung dengan mengurangi kolesterol HDL dan LDL terhadap kolesterol total tidak digunakan dalam keputusan klinik walau studi genetik dan observasional memperlihatkan hubungannya dengan kejadian kardiovaskular.

Rekomendasi profil lipid yang diperiksa secara rutin adalah kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan TG. Pemeriksaan parameter lain seperti apoB, apoA1, Lp(a), dan *small, dense* LDL tidak dianjurkan diperiksa secara rutin.

Penapisan profil lipid seperti di atas dianjurkan bagi pasien dengan:

- Riwayat PJK prematur dalam keluarga (satu ayah dan satu ibu): pada wanita usia <65 tahun dan pria usia <55 tahun
- Diabetes Mellitus
- Aterosklerosis di pembuluh darah mana pun
- Keadaan klinis yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik seperti hipertensi, obesitas (lingkar pinggang  $\geq 90$  cm bagi pria dan  $\geq 80$  cm bagi wanita), penyakit inflamasi kronik autoimun (SLE, artritis reumatoid, psoriasis), PGK dengan GFR  $< 60$  mL/menit/1,73m<sup>2</sup> dan manifestasi klinis dislipidemia genetik (xanthelesma, xanthoma, dan arkus kornealis prematur pada usia <45 tahun).
- Jika tidak terdapat keadaan di atas, maka pemeriksaan dipertimbangkan bagi semua pria  $\geq 40$  tahun dan wanita  $\geq 50$  tahun atau pasca-menopause terutama jika ditemukan adanya faktor risiko lainnya.

Konsentrasi kolesterol LDL dapat dihitung dengan 2 cara yaitu menggunakan metode Friedewald (tidak langsung) atau metode direk (langsung). Penghitungan konsentrasi menggunakan metode

Friedewald adalah sebagai berikut: kolesterol LDL (dalam mg/dL) = kolesterol total – kolesterol HDL – TG/5.<sup>46</sup> Pada konsentrasi TG >400 mg/dL, pemeriksaan kolesterol LDL dengan metode direk menjadi pilihan yang lebih baik dari metode Friedewald.<sup>47</sup> Walau demikian, pada konsentrasi TG >600 mg/dL, pemeriksaan dengan metode direk mempunyai kelemahan yang disebabkan oleh bias hasil pemeriksaan kolesterol LDL antar berbagai metode direk yang tersedia di pasaran<sup>48</sup> sehingga hasil pemeriksaan kolesterol LDL baru dapat dipercaya ketika konsentrasi TG telah diturunkan dengan terapi obat ke tingkat sekitar 400 mg/dL.

Walaupun pemeriksaan kolesterol LDL dapat dipilih antara memakai metode direk atau metode Friedewald jika konsentrasi TG <400 mg/dL,<sup>49</sup> makin banyak data yang menunjukkan kelemahan pemeriksaan profil lipid memakai metode Friedewald.<sup>48,50-52</sup> Konsentrasi kolesterol LDL dapat terukur lebih rendah dengan metode Friedewald dibandingkan metode direk.<sup>50,52</sup> Seorang dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi dalam terapi statin dapat terdeteksi mempunyai konsentrasi LDL <70 mg/dL (telah mencapai target terapi) jika diperiksa memakai metode Friedewald tetapi ≥70 mg/dL jika diperiksa dengan metode direk. Mengingat konsentrasi kolesterol LDL dapat terukur lebih rendah jika dihitung dengan metode Friedewald, maka pemeriksaan profil lipid memakai metode direk direkomendasikan bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi walau konsentrasi TG <400 mg/dL.

Puasa pra pemeriksaan profil lipid tidak diperlukan jika konsentrasi TG tanpa puasa ≤440 mg/dL. Anjuran ini berlaku baik dengan pemeriksaan memakai metode Friedewald maupun direk. Pada keadaan konsentrasi TG tanpa puasa >440 mg/dL, ulang pemeriksaan profil lipid dalam keadaan puasa.<sup>47</sup> Jika diperlukan, puasa tidak dianjurkan melebihi 12 jam.<sup>53</sup> Pemeriksaan tanpa puasa lebih dianjurkan karena dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pemeriksaan profil lipid dan menambah informasi keberadaan *remnant* kilomikron yang memperkuat prediksi kejadian kardiovaskular.<sup>28,30</sup>

## V. RISIKO KARDIOVASKULAR TOTAL

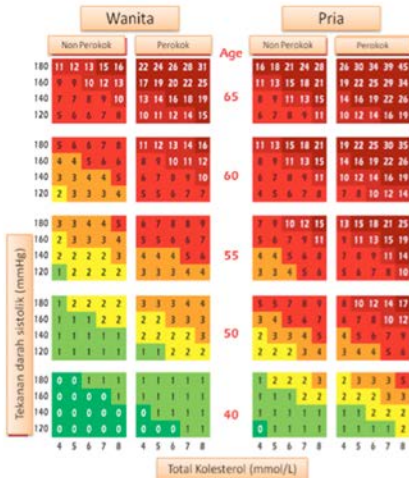
### V.1 Estimasi risiko kardiovaskular total

Risiko kardiovaskular dalam konteks panduan tata laksana ini diartikan sebagai besarnya kemungkinan seseorang untuk mengalami kejadian kardiovaskular aterosklerotik fatal dan tidak fatal dalam periode waktu tertentu (10 tahun). Semua pedoman tata laksana klinis pencegahan penyakit kardiovaskular merekomendasikan penilaian risiko penyakit kardiovaskular total karena penyakit kardiovaskular merupakan produk dari sejumlah faktor risiko. Saat ini terdapat lebih dari 100 sistem estimasi risiko kardiovaskular<sup>54</sup> seperti Framingham,<sup>55</sup> Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE),<sup>56</sup> ASSIGN,<sup>57</sup> Q-Risk,<sup>58</sup> Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM),<sup>59</sup> dan the Pooled Cohort equations.<sup>60</sup> Setiap pedoman tata laksana klinis menggunakan satu sistem estimasi risiko kardiovaskular. Perlu disadari bahwa memilih satu dari beberapa sistem estimasi risiko yang mempunyai kemampuan yang sama dalam memprediksi penyakit kardiovaskular aterosklerosis dapat berbeda terhadap beban biaya kesehatan masyarakat.<sup>14,61</sup> Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI menganjurkan penggunaan SCORE *risk chart* untuk Negara Eropa dengan risiko tinggi (Gambar 1).

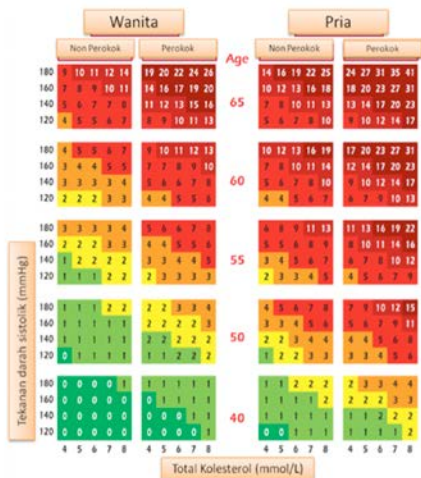
Panel penyusun Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI 2017 menyadari bahwa untuk memilih satu sistem estimasi risiko kardiovaskular untuk diterapkan perlu dilakukan kalibrasi ulang terhadap populasi Indonesia atau setidaknya populasi Asia.<sup>62</sup> Walau belum pernah divalidasi pada populasi Asia, Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI memakai sistem SCORE untuk estimasi risiko kardiovaskular karena panduan yang digunakan oleh ESC/EAS ini dianggap praktis, lengkap, dan dapat dicapai dengan biaya pengobatan yang masuk akal untuk digunakan sebagai acuan di Indonesia. Estimasi risiko kardiovaskular total menggunakan sistem SCORE dianjurkan bagi mereka yang berumur  $\geq 40$  tahun yang tidak mempunyai bukti PJK, DM, PGK, dan hiperkolesterolemia familial.

**Gambar 1. SCORE chart untuk berbagai nilai kolesterol HDL untuk negara dengan risiko tinggi.<sup>4</sup>**

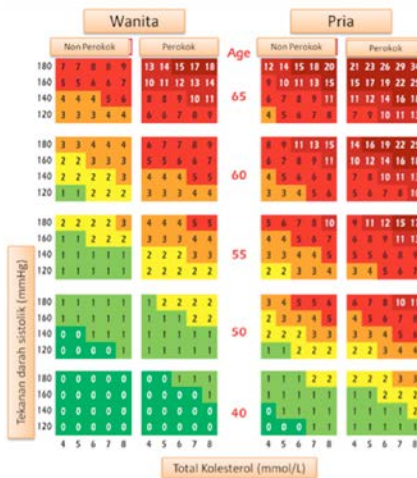
**(1) tabel risiko tinggi: HDL-C = 31 mg/dL**



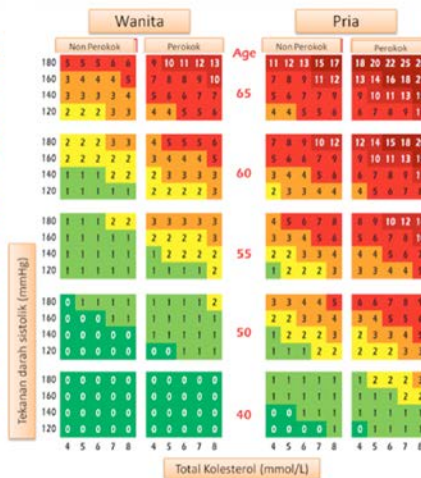
**(2) tabel risiko tinggi: HDL-C = 38,7 mg/dL**



**(3) tabel risiko tinggi: HDL-C = 54,1 mg/dL**



**(4) tabel risiko tinggi: HDL-C = 69,6 mg/dL**



Estimasi risiko kardiovaskular yang menggunakan kriteria risiko absolut seperti sistem SCORE mempunyai kelemahan yaitu sangat dipengaruhi oleh variabel umur. Seorang berusia 65 tahun dengan faktor risiko yang ideal (tidak merokok, kolesterol total 155 mg/dL, dan tekanan darah sistolik 120 mmHg) mempunyai harapan hidup yang sama dengan seorang yang berusia 40 tahun yang merokok, kolesterol total 250-300 mg/dL, dan tekanan darah sistolik 180 mmHg.



Estimasi risiko yang sangat ditentukan oleh variabel umur mempunyai kelemahan karena tidak mempertimbangkan bahwa seorang berusia 40 tahun akan terpapar faktor risiko lebih lama (mempunyai risiko relatif yang lebih tinggi) dibandingkan dengan mereka yang berusia 65 tahun (mempunyai risiko absolut yang lebih tinggi). Saat ini belum ada panduan estimasi risiko kardiovaskular berdasarkan kriteria risiko relatif yang memadai untuk digunakan di praktek klinik.

Cara penggunaan SCORE *risk chart* adalah sebagai berikut:

1. Pilih SCORE *risk chart* dengan kolesterol HDL yang terdekat dengan kolesterol HDL pasien. Contoh: pilih SCORE *risk chart* dengan HDL 54,1 mg/dL bagi pasien dengan kolesterol HDL 50 mg/dL.
2. Dari SCORE *risk chart* yang terpilih berdasarkan poin 1 selanjutnya pilih SCORE *risk chart* yang sesuai dengan jenis kelamin dan status merokok pasien.
3. Masukkan konsentrasi kolesterol total (mg/dL atau mmol/L), umur, dan tekanan darah pasien.
4. Angka dalam kotak menunjukkan angka SCORE.

Estimasi risiko kardiovaskular total dengan SCORE *risk chart* juga dapat dihitung secara *online* (<http://www.heartscore.org>). Khusus untuk pasien dengan artritis reumatoid, terutama jika mempunyai aktivitas penyakit yang tinggi, nilai SCORE aktual direkomendasikan untuk dimultiplikasikan dengan 1,5.<sup>63,64</sup>

Perlu diingat bahwa estimasi risiko kardiovaskular total dengan SCORE *risk chart* tidak berlaku bagi pasien dengan dislipidemia familial atau yang mempunyai konsentrasi kolesterol total di atas 310 mg/dL. Pasien tersebut selalu termasuk kelompok tingkat risiko tinggi sehingga memerlukan perhatian khusus. Sementara itu, pasien yang pernah mengalami kejadian klinis seperti sindrom koroner akut, stroke, atau PGK, maupun yang mempunyai faktor risiko tertentu seperti DM, mempunyai risiko kardiovaskular total yang tinggi atau sangat tinggi sehingga memerlukan penanganan yang lebih intensif. Estimasi risiko bagi kelompok pasien ini tidak memakai SCORE *risk chart*.

## V.2 Tingkat risiko kardiovaskular<sup>4</sup>

Estimasi risiko kardiovaskular total merupakan sebuah kontinum. Pembagian kelompok ke dalam risiko rendah sampai sangat tinggi sebagian didasari oleh tingkat risiko kardiovaskular yang mendapat keuntungan terapi pada penelitian klinis dan sebagian lagi berdasarkan keputusan arbiter karena dianggap berguna dalam praktik klinik. Mengingat bahwa studi klinis acak tidak memasukkan subjek berisiko rendah dan menengah, sementara subjek tersebut dapat terdeteksi dengan menggunakan sistem SCORE, maka klasifikasi tingkat risiko rendah dan menengah ditetapkan secara arbiter.

Tingkat risiko kardiovaskular ditetapkan berdasarkan keberadaan penyakit kardiovaskular (PJK dan penyakit aterosklerosis di pembuluh darah lain), DM, PGK, keberadaan faktor risiko tunggal yang berat terutama hipertensi (tekanan darah  $\geq 180/110$  mmHg) dan hiperkolesterolemia familial. Penghitungan tingkat risiko kardiovaskular memakai sistem SCORE diberlakukan bagi mereka tanpa keadaan tersebut terdahulu. Kategori risiko dan komponennya dapat dilihat pada Tabel 1. Khusus untuk pasien dengan tingkat risiko kardiovaskular menengah, perlu dimodulasi lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor risiko lain seperti riwayat PJK prematur dalam keluarga, obesitas abdominal, kolesterol HDL yang rendah, dan konsentrasi TG tinggi. Keberadaan faktor risiko tersebut mengubah tingkat risiko pasien dari menengah ke tinggi.

Penyakit kardiovaskular terdiri dari ASCVD subklinis yang terdeteksi dengan pemeriksaan pencitraan dan ASCVD klinis. Penyakit dan keadaan yang termasuk ASCVD klinis adalah pasca infark miokard, sindrom koroner akut, intervensi koroner (PCI, CABG) maupun pembuluh arteri lain, stroke/TIA, dan penyakit pembuluh darah perifer. Terdeteksinya plak aterosklerotik koroner dan karotis yang bermakna dengan pemeriksaan angiografi koroner atau ultrasonografi karotis pada pasien tanpa ASCVD klinik menunjukkan adanya ASCVD subklinis.

Tabel 1. Kategori risiko kardiovaskular.<sup>4</sup>

<b>Risiko sangat tinggi</b>	<p>Pasien dengan salah satu dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penyakit kardiovaskular (ASCVD) terdokumentasi, klinis atau terdeteksi melalui pencitraan. ASCVD yang terdokumentasi mencakup riwayat infark miokard (MI) sebelumnya, sindrom koroner akut (ACS), intervensi koroner perkutan (PCI), bedah pintas koroner (CABG) dan prosedur revaskularisasi arterial lainnya, stroke dan transient ischemic attack (TIA), dan penyakit arteri perifer (PAD). ASCVD yang terdeteksi melalui pencitraan adalah yang telah terbukti menjadi faktor predisposisi kuat terhadap kejadian klinis, seperti plak yang signifikan pada angiografi koroner atau ultrasonografi karotis.</li> <li>- DM dengan kerusakan target organ seperti proteinuria atau dengan faktor risiko mayor seperti merokok, hipertensi, atau dislipidemia.</li> <li>- PGK berat (GFR &lt;30 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>- Nilai SCORE ≥10% .</li> </ul>
<b>Risiko tinggi</b>	<p>Pasien dengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faktor risiko tunggal yang meningkat bermakna, khususnya kolesterol total &gt;310 mg/dL (misalnya pada hiperkolesterolemia familial) atau TD ≥180/110 mmHg</li> <li>- Kebanyakan pasien dengan DM (beberapa pasien usia muda dengan DM tipe 1 dapat memiliki risiko menengah atau rendah)</li> <li>- PGK sedang (GFR 30-59 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>- Nilai SCORE ≥5% dan &lt;10%</li> </ul>
<b>Risiko menengah</b>	<p>Nilai SCORE ≥1% dan &lt;5%</p>
<b>Risiko rendah</b>	<p>Nilai SCORE &lt;1%</p>

Pasien diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang berusia di atas 40 tahun dengan albuminuria atau dengan tambahan faktor risiko mayor lain (merokok atau hipertensi) dikelompokkan sebagai pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi. Pasien diabetes tipe 2 yang berusia di bawah 40 tahun atau tanpa karakteristik tersebut terdahulu dikelompokkan sebagai berisiko tinggi. Pasien dengan diabetes tipe 1 dengan usia kurang dari 40 tahun dikelompokkan dalam risiko kardiovaskular rendah atau menengah. Pasien PGK dengan GFR <30 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> disebut berisiko sangat tinggi sementara mereka

dengan GFR 30-59 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> dikelompokkan ke dalam risiko kardiovaskular tinggi. Pasien dengan konsentrasi kolesterol total >310 mg/dL patut dicurigai menderita hiperkolesterolemia familial dan bersama dengan mereka yang mempunyai hipertensi (tekanan darah  $\geq$ 180/110 mmHg) dimasukkan ke dalam kelompok berisiko tinggi.

## **VI. TARGET TERAPI**

Pembahasan target terapi dibagi dua yaitu jenis parameter lipid yang menjadi target terapi dan target konsentrasi parameter lipid.

### **VI.1 Parameter lipid yang menjadi target terapi**

Kolesterol LDL adalah target primer terapi penurun lipid berdasarkan bukti studi luaran klinis di mana penurunannya terbukti mereduksi risiko kardiovaskular. Kolesterol non-HDL merupakan target sekunder terapi penurun lipid dan hanya diberlakukan bagi mereka dengan tingkat risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi. Kolesterol non-HDL ditetapkan sebagai target parameter lipid sekunder karena tidak didukung oleh studi klinis acak melainkan berdasarkan analisis *post-hoc*, studi genetik, dan studi observasional terhadap TG dan RLP. Yang dimaksud sebagai target sekunder dalam praktek klinik adalah target yang perlu dicapai setelah target primer tercapai. Dalam keadaan di mana konsentrasi TG >500 mg/dL, TG menjadi target terapi primer (tanpa mempedulikan pencapaian target kolesterol LDL) guna mencegah kejadian pankreatitis.<sup>65</sup>

### **VI.2 Target konsentrasi kolesterol LDL**

Konsentrasi kolesterol LDL yang perlu dicapai melalui intervensi lipid tidak dinyatakan dalam studi klinis acak sehingga menyertakannya dalam panduan tata laksana dislipidemia terbuka untuk diperdebatkan. Mencantumkan pencapaian target konsentrasi kolesterol LDL akan mempermudah dokter untuk menentukan keberhasilan terapi yang dilakukannya, sehingga panel penyusun memutuskan untuk mencantumkan target konsentrasi kolesterol LDL

berdasarkan 2 sumber. Pertama, tinjauan sistematik<sup>16,66,67</sup> dan studi klinis acak<sup>9,10,13</sup> menunjang efikasi konsentrasi kolesterol LDL yang rendah terhadap reduksi risiko kardiovaskular. Kedua, tidak terdapat kesepakatan yang menyatakan penurunan konsentrasi kolesterol LDL di bawah mana dapat menyebabkan efek yang merugikan.<sup>10,68</sup> Target konsentrasi kolesterol LDL yang seharusnya dicapai dapat dilihat pada Tabel 2. Besaran target ini didapat dari ekstrapolasi studi klinis acak, kecuali target bagi pasien dengan risiko kardiovaskular menengah dan rendah di mana besarnya ditentukan secara lebih arbiter. Terdapat 1 studi luaran klinis yang menunjukkan keberhasilan terapi rosuvastatin 10 mg dalam menurunkan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan risiko kardiovaskular menengah.<sup>69</sup> Ekstrapolasi hasil studi ini bagi semua pasien dengan tingkat risiko kardiovaskular menengah tidak dimungkinkan karena perbedaan definisi tingkat risiko dan tidak dicantumkan kriteria inklusi konsentrasi kolesterol LDL awal.

**Tabel 2. Target terapi konsentrasi kolesterol LDL<sup>4</sup>**

Pada pasien dengan risiko <b>SANGAT TINGGI</b> , direkomendasikan target kolesterol LDL <70 mg/dL atau penurunan setidaknya 50% bila kolesterol LDL awal antara 70 dan 135 mg/dL
Pada pasien dengan risiko <b>TINGGI</b> , direkomendasikan target kolesterol LDL <100 mg/dL atau penurunan setidaknya 50% bila kolesterol LDL awal antara 100 dan 200 mg/dL
Pada pasien dengan risiko <b>RENDAH</b> atau <b>MENENGAH</b> , pertimbangkan target kolesterol LDL <115 mg/dL

### VI.3 Target konsentrasi kolesterol non-HDL

Target kolesterol non-HDL adalah 30 mg/dL di atas target kolesterol LDL.<sup>4</sup> Target ini sesuai dengan konsentrasi kolesterol VLDL pada pasien yang mempunyai konsentrasi TG >150 mg/dL. Konsentrasi kolesterol VLDL “normal” yang besarnya <30 mg/dL adalah konsentrasi kolesterol VLDL ketika konsentrasi TG “normal” yaitu <150 mg/dL.<sup>70</sup> Sebaliknya, ketika konsentrasi TG ≥150 mg/dL, konsentrasi kolesterol VLDL biasanya ≥30 mg/dL. Mengingat kolesterol non-HDL adalah perjumlahan dari kolesterol VLDL dan LDL maka target yang masuk akal bagi kolesterol non-HDL adalah 30 mg/dL lebih tinggi dari konsentrasi kolesterol LDL. Target konsentrasi kolesterol LDL bagi pasien dengan risiko sangat tinggi adalah <70 mg/dL sehingga target konsentrasi kolesterol non-

HDL bagi pasien ini adalah <100 mg/dL. Target kolesterol non-HDL untuk pasien dengan risiko tinggi adalah <130 mg/dL.

#### VI.4 Target konsentrasi parameter lipid lain

Konsentrasi ApoB berkorelasi dengan konsentrasi kolesterol non-HDL tetapi pemeriksaannya lebih mahal. Jika ApoB diperiksa, maka target terapinya adalah <80 mg/dL untuk pasien berisiko sangat tinggi dan <100 mg/dL bagi pasien dengan risiko tinggi.<sup>71</sup>

Tidak ada target yang perlu dicapai untuk konsentrasi TG. Target konsentrasi kolesterol non-HDL digunakan jika ditemukan HTG. Konsentrasi TG <150 mg/dL hanya menunjukkan risiko lebih rendah dan konsentrasi  $\geq 150$  mg/dL mengindikasikan untuk mengevaluasi faktor risiko lainnya.

Kolesterol HDL saat ini dipergunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular dan tidak menjadi target terapi karena studi klinisnya tidak meyakinkan<sup>18-21</sup> bahkan pada pasien risiko tinggi dengan konsentrasi kolesterol LDL yang telah mencapai target terapi.<sup>20</sup> Konsentrasi >40 mg/dL pada pria dan >50 mg/dL pada wanita hanya mengindikasikan tingkat risiko yang lebih rendah.

Lipoprotein(a) merupakan penanda risiko tambahan yang tidak dianjurkan diperiksa secara rutin.<sup>39</sup> Lipoprotein(a) dapat direkomendasikan diperiksa pada pasien dengan tingkat risiko sedang atau tinggi yang mempunyai penyakit kardiovaskular prematur, dislipidemia familial, riwayat penyakit kardiovaskular prematur dalam keluarga, dan penyakit kardiovaskular berulang walau telah mendapat terapi statin.<sup>4</sup> Khusus untuk keadaan di atas, terapi dianjurkan jika ditemukan konsentrasi Lp(a) >50 mg/dL pada pasien yang telah mencapai target konsentrasi kolesterol LDL. Target terapi Lp(a) adalah konsentrasi  $\leq 50$  mg/dL.<sup>72</sup>

Pemeriksaan apoB/apoA1 dalam penapisan risiko tidak dianjurkan.<sup>71</sup> *Small, dense* LDL saat ini tidak direkomendasikan untuk diperiksa<sup>73</sup> mengingat belum ada penelitian klinis yang mengevaluasi hubungan antara penurunan jumlah partikel *small, dense* LDL dengan reduksi risiko kardiovaskular melebihi yang dicapai oleh penurunan konsentrasi kolesterol LDL.

## VII. STRATEGI INTERVENSI

### VII.1 Prinsip strategi intervensi

- ▶ Strategi intervensi kolesterol LDL ditentukan oleh target terapi sesuai tingkat risiko kardiovaskular.
- ▶ Terapi perubahan gaya hidup dan obat penurun kolesterol LDL dimulai ketika konsentrasi kolesterol LDL terukur di atas target terapi kecuali pada mereka dengan infark miokard akut dan mereka dengan risiko kardiovaskular rendah.
- ▶ Mengingat kolesterol non-HDL adalah target parameter lipid sekunder, maka intervensinya hanya dilakukan jika konsentrasi TG >200 mg/dL pada subjek dengan tingkat risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi yang mempunyai konsentrasi kolesterol LDL yang telah mencapai target dengan terapi farmakologis.
- ▶ Strategi intervensi parameter lipid lain seperti apoB dan Lp(a) disesuaikan dengan indikasi yang ada.
- ▶ Mengingat tidak tersedia data dari studi klinis acak yang menunjang terapi penurun lipid pada orang tua >75 tahun tanpa penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan pada mereka dengan risiko kardiovaskular rendah, maka keputusan untuk memulai terapi hendaknya didiskusikan bersama pasien.

### VII.2 Strategi intervensi kolesterol LDL

Pertimbangkan adanya penyebab sekunder peningkatan kolesterol LDL sebagai berikut:<sup>71</sup>

- Hipotiroidisme
- Sindrom nefrotik
- Kehamilan
- Sindrom Cushing
- Anoreksia nervosa
- Penggunaan agen-agen immunosupresan
- Kortikosteroid

Strategi intervensi kolesterol LDL dapat dilihat pada Tabel 3. Strategi intervensi pada pasien usia tua dibicarakan tersendiri. Intervensi gaya hidup ditujukan untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL. Bagi pasien dengan risiko kardiovaskular rendah dan sedang, intervensi gaya hidup diberlakukan bersama terapi obat. Bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi, intervensi gaya hidup tanpa terapi obat, direkomendasikan untuk dimulai pada konsentrasi kolesterol LDL di bawah target terapi.

Terapi obat dimulai ketika konsentrasi LDL terukur di atas target terapi. Pengecualian diberlakukan bagi mereka dengan risiko kardiovaskular rendah di mana terapi dimulai ketika konsentrasi kolesterol LDL  $\geq 190$  mg/dL dan bagi mereka dengan infark miokard akut di mana terapi dimulai tanpa mempertimbangkan konsentrasi kolesterol LDL.<sup>4</sup>

Statin merupakan pilihan pertama untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL berdasarkan studi yang ada. Terdapat beda potensi berbagai statin dalam menurunkan konsentrasi kolesterol LDL.<sup>74</sup> Atorvastatin dan rosuvastatin termasuk statin intensitas tinggi. Pada dosis tinggi, atorvastatin dan rosuvastatin berpotensi menurunkan konsentrasi LDL >50% (Tabel 4).

Saat ini terdapat pilihan antara statin monoterapi dan kombinasi statin dengan non-statin (*ezetimibe*, inhibitor PCSK9, *bile acid sequestrant*) untuk mereduksi konsentrasi kolesterol LDL menuju target terapi. Dengan pilihan terapi yang ada, target terapi untuk pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi secara berurutan adalah <100 mg/dL dan <70 mg/dL, yang diharapkan dapat dicapai tanpa memandang konsentrasi kolesterol LDL sebelum terapi. Statin merupakan terapi pilihan bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi yang mempunyai konsentrasi kolesterol LDL sebelum terapi berurutan 100-200 mg/dL dan 70-135 mg/dL. Reduksi konsentrasi kolesterol LDL sebesar minimum 50%



Tabel 3. Strategi intervensi penurunan konsentrasi kolesterol LDL.<sup>4</sup>

Total Risiko Kardiovaskular (SCORE)	Nilai Kolesterol LDL				
	< 70 mg/dL	70 – <100 mg/dL	100 – <155 mg/dL	155 – <190 mg/dL	≥190 mg/dL
	<1,8 mmol/L	1,8 – <2,6 mmol/L	2,5 – <4 mmol/L	4 – <4,9 mmol/L	≥4,9 mmol/L
<1	Tidak ada intervensi lipid	Tidak ada intervensi lipid	Tidak ada intervensi lipid	Tidak ada intervensi lipid	Intervensi gaya hidup, pertimbangan obat bila tidak terkontrol
≥1 - <5	Tidak ada intervensi lipid	Tidak ada intervensi lipid	Intervensi gaya hidup, pertimbangan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup, pertimbangan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup, pertimbangan obat bila tidak terkontrol
>5 - <10 (risiko tinggi)	Tidak ada intervensi lipid	Intervensi gaya hidup, pertimbangan obat bila tidak terkontrol*	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera
≥10 (risiko sangat tinggi)	Intervensi gaya hidup, pertimbangan obat*	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat segera

\* Pada pasien dengan infark miokard, terapi statin harus dipertimbangkan tanpa melihat nilai kolesterol LDL.

diprediksi dapat dicapai dengan terapi statin intensitas tinggi sehingga target terapi dapat dicapai. Walau demikian, tidak semua pasien dapat mentoleransi statin dosis tinggi dan, mengingat respons terapi bersifat individual, tidak semua pasien dapat mencapai reduksi kolesterol LDL 50% dengan terapi statin intensitas tinggi. Pada keadaan target terapi tidak tercapai dengan terapi statin, direkomendasikan untuk menambahkan ezetimibe pada statin.<sup>4,64,75</sup> Kombinasi statin dengan ezetimibe meningkatkan efektivitas terapi statin monoterapi sebesar 23-24%<sup>76,77</sup> dan meningkatkan jumlah pasien yang mencapai target terapi.<sup>78</sup>

**Tabel 4. Intensitas berbagai jenis dan dosis statin terhadap penurunan konsentrasi kolesterol LDL.<sup>79</sup>**

Terapi Statin Intensitas Tinggi	Terapi Statin Intensitas Menengah	Terapi Statin Intensitas Rendah
Dosis harian menurunkan kolesterol LDL rata-rata sebesar kurang lebih $\geq 50\%$	Dosis harian menurunkan kolesterol LDL rata-rata sebesar kurang lebih 30% hingga $< 50\%$	Dosis harian menurunkan kolesterol LDL rata-rata sebesar $< 30\%$
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg 2x sehari Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Pasien risiko sangat tinggi (ASCVD dan diabetes) dengan konsentrasi kolesterol LDL  $> 140$  mg/dL direkomendasikan untuk diterapi dengan kombinasi statin dan inhibitor PCSK9 (Gambar 2).<sup>80</sup>

Terapi dengan inhibitor PCSK9 seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2 dikecualikan bagi mereka dengan PGK dengan GFR  $< 30$  mL/menit/1,73m<sup>2</sup> karena subjek dengan PGK tersebut dieksklusi pada sebagian besar penelitian inhibitor PCSK9. Selain bagi pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi, kombinasi statin/inhibitor PCSK9 juga diindikasikan bagi pasien dengan hiperkolesterolemia familial heterozigot. Studi terdahulu menunjukkan bahwa hanya sekitar 20% pasien hiperkolesterolemia familial heterozigot mencapai target terapi kolesterol LDL  $< 100$  mg/dL dengan terapi statin, ezetimibe, dan/atau *bile acid sequestrant*.<sup>81,82</sup> Sementara itu, terapi dengan statin/inhibitor PCSK9 menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sebesar 49-55% pada pasien tersebut.<sup>83</sup>

Gambar 2. Panduan terapi untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL bagi pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi.<sup>8</sup>



\*Progresi cepat ASCVD didefinisikan sebagai berulangnya sindrom koroner akut, revaskularisasi koroner yang tidak terjadwal, dan stroke iskemik dalam 5 tahun. Ambang waktu ini ditentukan berdasarkan konsensus ESC/EAS *task force* setelah menimbang antara keuntungan terapi inhibitor PCSK9 dan beban biaya.

Walau inhibitor PCSK9 monoterapi menurunkan konsentrasi kolesterol LDL secara bermakna,<sup>12,84,85</sup> dalam studi luaran klinis penggunaannya selalu bersama statin sehingga penggunaannya dalam praktek klinis harus disesuaikan dengan studi klinis yang ada. Inhibitor PCSK9 harus digunakan bersama statin pada dosis tertinggi yang dapat ditoleransi kecuali pada keadaan di mana terdapat intoleransi statin. Kombinasi statin/inhibitor PCSK9 mampu menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sebesar 50-70%.<sup>6,86</sup>

Efek luaran kardiovaskular dari kombinasi statin dan *bile acid sequestrant* belum diketahui. Kombinasi ini hendaknya dipertimbangkan bagi pasien yang, karena suatu alasan, tidak dapat diterapi dengan ezetimibe atau dengan inhibitor PCSK9.

Belum ada studi luaran klinis yang dapat dipakai menunjang rekomendasi terapi tunggal non-statin (ezetimibe, inhibitor PCSK9, *bile acid sequestrant*) untuk menurunkan risiko kardiovaskular. Terapi tunggal non-statin dapat dipertimbangkan bagi mereka yang tidak dapat mentoleransi statin sama sekali.<sup>4</sup>

Ezetimibe monoterapi menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sekitar 19% seperti yang dilaporkan sebuah meta-analisis dari sejumlah studi klinis acak.<sup>87</sup>

Inhibitor PCSK9 monoterapi menurunkan konsentrasi kolesterol LDL  $\geq 50\%$ .<sup>12,84,85</sup> Penggunaan dosis tertinggi *bile acid sequestrant* (kolestiramin 24 g, kolestipol 20 g, atau kolesevelam 4,5 g) menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sebesar 18-25%.<sup>4</sup>

Serendah apakah konsentrasi kolesterol LDL yang dianggap aman? Pada saat ini tidak ada konsensus tentang target konsentrasi kolesterol LDL terendah. Efek yang tidak diinginkan dari pencapaian kolesterol LDL yang rendah tergantung dari terapi yang digunakan. Studi memakai inhibitor PCSK9 alirocumab menunjukkan tidak ada beda gangguan muskuloskeletal, neurologis, neurokognitif, dan kadar *glycated hemoglobin* antara subjek dengan konsentrasi kolesterol  $< 25$  mg/dL dan  $\geq 25$  mg/dL. Insiden katarak secara bermakna tercatat 3 kali lebih tinggi pada subjek dengan konsentrasi kolesterol LDL  $< 25$  mg/dL.<sup>68</sup> Studi JUPITER melaporkan bahwa konsentrasi kolesterol LDL  $< 30$  mg/dL yang dicapai dengan terapi rosuvastatin berhubungan dengan peningkatan kejadian diabetes, hematuria, insomnia, dan steatosis hepatis.<sup>88</sup> Konsentrasi kolesterol LDL yang diturunkan sampai ke tingkat 30 mg/dL seperti pada studi JUPITER tidak berhubungan dengan peningkatan kejadian diabetes maupun gangguan neurokognitif pada studi FOURIER memakai statin/evolocumab.<sup>10</sup> Sementara itu, studi IMPROVE-IT melaporkan bahwa efek yang tidak diinginkan tidak berbeda antara subjek dengan konsentrasi LDL 54 mg/dL dan 70 mg/dL yang diterapi dengan gabungan simvastatin dan ezetimibe.<sup>13</sup>

### VII.3 Strategi intervensi kolesterol non-HDL

Seperti telah diterangkan sebelumnya, kolesterol non-HDL merupakan lipoprotein kaya TG. Target terapi kolesterol non-HDL dicapai dengan menurunkan konsentrasi TG. Terdapat berbagai definisi HTG yang diukur saat puasa. Hipertrigliseridemia ringan hingga sedang didefinisikan oleh EAS sebagai konsentrasi 150-880 mg/dL. Konsentrasi >880 mg/dL didefinisikan sebagai HTG berat.<sup>89</sup> Definisi ini tidak berhubungan dengan target terapi TG.

Strategi intervensi kolesterol non-HDL untuk menurunkan kejadian kardiovaskular terutama berdasarkan ekstrapolasi hasil studi sub-grup dan *post hoc* pada populasi diabetes.<sup>90-93</sup> Studi ini menunjukkan bahwa pada pasien diabetes yang konsentrasi kolesterol LDL-nya telah di bawah target terapi, menurunkan konsentrasi TG akan bermanfaat dalam menurunkan kejadian kardiovaskular jika konsentrasi TG >200 mg/dL. Mengingat pasien diabetes mempunyai risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi, terapi penurun TG beralasan dimulai pada pasien dengan risiko sebanding dengan diabetes jika konsentrasi TG >200 mg/dL dan konsentrasi kolesterol LDL telah diturunkan ke target terapi.

Konsentrasi kolesterol non-HDL digunakan untuk menentukan inisiasi terapi dan mengukur keberhasilan terapi TG. Konsentrasi kolesterol non-HDL  $\geq 30$  mg/dL di atas target terapi kolesterol LDL dipakai sebagai nilai ambang memulai terapi penurunan TG. Target terapi kolesterol non-HDL adalah 30 mg/dL di bawah target terapi kolesterol LDL.

Pasien yang mempunyai konsentrasi TG puasa >500 mg/dL perlu segera mendapat terapi penurun TG tanpa memandang konsentrasi kolesterol LDL untuk mencegah pankreatitis akut.<sup>65</sup> Sebuah studi kohor prospektif menunjukkan bahwa risiko pankreatitis akut dimulai pada konsentrasi TG tanpa puasa 89-176 mg/dL dan meningkat 1,17 kali setiap peningkatan 89 mg/dL TG. Walau demikian, risiko pankreatitis akut relatif rendah pada konsentrasi TG  $\leq 500$  mg/dL.<sup>94</sup>

Sebelum melakukan terapi penurunan TG, pertimbangkan adanya penyebab sekunder peningkatan konsentrasi TG, antara lain:<sup>71</sup>

- ▶ Predisposisi genetik
- ▶ Obesitas
- ▶ DM tipe 2
- ▶ Konsumsi alkohol
- ▶ Diet tinggi karbohidrat sederhana
- ▶ Penyakit ginjal
- ▶ Hipotiroidisme
- ▶ Kehamilan (konsentrasi TG berlipatganda secara fisiologis pada trimester ketiga)
- ▶ Kelainan autoimun, seperti paraproteinemia atau SLE
- ▶ Berbagai pengobatan, termasuk di antaranya:
  - Kortikosteroid
  - Estrogen, terutama yang dikonsumsi secara oral
  - Tamoxifen
  - Anti-hipertensi seperti  $\beta$ -bloker (termasuk carvedilol), tiazid
  - Isotretinoin
  - Resin yang mengikat asam empedu
  - Siklosporin
  - Antiretroviral (inhibitor protease)
  - Psikotropika seperti fenotiazin, antipsikotika generasi kedua

Intervensi farmakologis yang tersedia untuk terapi penurunan konsentrasi kolesterol non-HDL adalah statin, fibrat, dan PUFA omega 3.<sup>4</sup>

Mengingat statin mempunyai efek bermakna terhadap luaran kardiovaskular pada pasien risiko tinggi dan sangat tinggi maka obat ini pilihan pertama baik untuk mereduksi risiko kardiovaskular maupun menurunkan TG pada HTG yang moderat. Statin mampu menurunkan konsentrasi TG sampai 30%. Menambahkan fibrat pada statin dapat dipertimbangkan ketika statin tidak dapat menurunkan konsentrasi TG,

sehingga konsentrasi kolesterol non-HDL masih  $\geq 30$  mg/dL di atas target kolesterol LDL. Fenofibrat lebih terpilih daripada gemfibrozil mengingat risiko miopati 15 kali lebih tinggi jika digunakan gemfibrozil daripada fenofibrat.<sup>95</sup> Dianjurkan untuk memantau kejadian miopati yang diakibatkan oleh kombinasi statin dan fibrat. Keuntungan klinis terapi PUFA omega 3 (EPA dan DHA) masih belum jelas. Sebuah studi meta-analisa menunjukkan efek netral asam lemak omega 3 terhadap luaran kardiovaskular.<sup>96</sup> Sebelum tersedia data baru, PUFA omega 3 dianjurkan diberikan bersama diet, statin, dan fibrat pada pasien dengan konsentrasi TG  $>500$ mg/dL.

#### **VII.4 Strategi intervensi kolesterol HDL**

Studi *post hoc* menunjukkan bahwa konsentrasi kolesterol HDL dapat memprediksi kejadian kardiovaskular pada pasien risiko sangat tinggi dengan konsentrasi kolesterol LDL di bawah 70 mg/dL.<sup>17</sup> Walau demikian, kolesterol HDL yang rendah bukan target intervensi farmakologis, bahkan ketika kolesterol LDL telah mencapai target terapi. Studi luaran klinis gagal menunjukkan penurunan risiko kardiovaskular akibat peningkatan konsentrasi kolesterol HDL dengan berbagai jenis terapi.<sup>20-23</sup>

### **VIII. INTERVENSI GAYA HIDUP UNTUK MEMPERBAIKI PROFIL LIPID**

Bukti penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang berhubungan dengan intervensi gaya hidup tidak sekuat bukti yang berhubungan dengan intervensi farmakologis. Pentingnya konseling intervensi gaya hidup terutama berhubungan dengan perubahan positif terhadap perilaku untuk mengontrol profil lipid.<sup>97</sup> Tujuan intervensi gaya hidup adalah untuk mengurangi kolesterol LDL, mengurangi konsentrasi TG, dan meningkatkan kolesterol HDL. Usaha yang dapat dilakukan antara lain mengurangi asupan asam lemak jenuh, meningkatkan asupan serat, mengurangi asupan karbohidrat dan alkohol, meningkatkan aktivitas fisik sehari-hari, mengurangi berat badan berlebih, dan menghentikan kebiasaan merokok (Tabel 5).

## VIII. 1. Diet

Diet yang dapat dipakai untuk menurunkan kolesterol LDL adalah diet asam lemak tidak jenuh seperti MUFA dan PUFA karena faktor diet yang paling berpengaruh terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol LDL adalah asam lemak jenuh. Penurunan kolesterol LDL yang diakibatkan oleh diet PUFA lebih besar dibandingkan dengan diet MUFA atau diet rendah karbohidrat. PUFA omega-3 tidak mempunyai efek hipokolesterolemik langsung, tetapi kebiasaan mengonsumsi ikan (mengandung banyak PUFA omega-3) berhubungan dengan reduksi risiko kardiovaskular independen terhadap efek pada lipid plasma. Konsumsi PUFA omega-3 pada dosis farmakologis (>2 gram/hari) mempunyai efek netral terhadap konsentrasi kolesterol LDL dan mengurangi konsentrasi TG.<sup>98</sup> Data dari penelitian klinis acak, kasus kelola, dan kohor menunjukkan bahwa konsumsi PUFA omega-6 setidaknya 5% hingga 10% dari total energi mereduksi risiko PJK.<sup>99</sup>

Konsumsi PUFA omega-3, PUFA omega-6, dan MUFA berhubungan dengan peningkatan konsentrasi kolesterol HDL sampai 5% dan penurunan TG sebesar 10-15%.<sup>98,100,101</sup>

Asam lemak trans diproduksi dari minyak nabati dengan cara hidrogenasi, dan dapat ditemukan secara alami di dalam lemak hewani. Asam lemak trans meningkatkan kolesterol LDL<sup>102,103</sup> dan menurunkan kolesterol HDL.<sup>104</sup> Sumber asam lemak trans di dalam diet biasanya berasal dari produk yang terbuat dari minyak terhidrogenasi parsial seperti biskuit asin (*crackers*), kue kering manis (*cookies*), donat, roti, dan makanan lain seperti kentang goreng atau ayam yang digoreng memakai minyak nabati yang dihidrogenasi.<sup>36</sup>

Diet karbohidrat bersifat netral terhadap kolesterol LDL, sehingga makanan kaya karbohidrat merupakan salah satu pilihan untuk menggantikan diet lemak jenuh.<sup>105</sup> Di lain pihak, diet kaya karbohidrat (>60% kalori total) berhubungan dengan penurunan konsentrasi kolesterol HDL dan peningkatan konsentrasi TG. Oleh karena itu, asupan karbohidrat dianjurkan kurang dari 60% kalori total. Asupan lebih rendah dianjurkan bagi pasien dengan peningkatan konsentrasi TG dan konsentrasi kolesterol HDL rendah seperti yang ditemukan pada pasien sindrom metabolik.<sup>36</sup> Diet karbohidrat yang kaya serat dianggap



diet optimal pengganti lemak jenuh yang tujuannya meningkatkan efek diet pada konsentrasi kolesterol LDL dan mengurangi efek yang tidak dikehendaki dari diet kaya karbohidrat pada lipoprotein lain.<sup>106</sup> Diet makanan tinggi serat seperti kacang-kacangan, buah, sayur, dan sereal memiliki efek hipokolesterolemik langsung. Rekomendasi diet untuk memperbaiki profil lipid dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 5. Pengaruh perubahan gaya hidup pada konsentrasi lipid.<sup>4</sup>**

	Besar manfaat
<b>Intervensi gaya hidup untuk menurunkan kolesterol total dan LDL</b>	
Pengurangan asupan lemak trans	+++
Pengurangan asupan lemak jenuh	+++
Peningkatan asupan serat	++
Konsumsi makanan yang diperkaya fitosterol	++
Penggunaan suplementasi angkak (red yeast rice)	++
Pengurangan berat badan berlebih	++
Pengurangan asupan kolesterol	+
Peningkatan aktivitas fisik habitual	+
Penggunaan produk protein kedelai	+/-
<b>Intervensi gaya hidup untuk menurunkan lipoprotein kaya TG</b>	
Pengurangan berat badan berlebih	+++
Pengurangan asupan alkohol	+++
Peningkatan aktivitas fisik habitual	++
Pengurangan jumlah total asupan karbohidrat	++
Penggunaan suplementasi PUFA omega 3	++
Pengurangan asupan mono dan disakarida	++
Penggantian lemak jenuh dengan MUFA atau PUFA	+
<b>Intervensi gaya hidup untuk meningkatkan kolesterol HDL</b>	
Pengurangan lemak trans	+++
Peningkatan aktivitas fisik habitual	+++
Pengurangan berat badan berlebih	++
Pengurangan asupan karbohidrat dan menggantinya dengan lemak tak jenuh	++
Konsumsi alkohol dengan jumlah sedang (bagi yang memang sudah mengonsumsi alkohol sebelumnya)	++
Berhenti merokok	+
Memilih karbohidrat dengan indeks glikemik rendah dan tinggi serat	+/-
Pengurangan asupan mono dan disakarida	+/-

Tabel 6. Rekomendasi diet untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL dan profil lipid lainnya.<sup>4</sup>

Golongan	Disarankan	Konsumsi seperlunya	Konsumsi kadang-kadang dengan jumlah terbatas
Sereal	Whole grain	Roti olahan, nasi dan pasta, biskuit, corn flake	Kue-kue, muffin, pai, croissant
Sayuran	Sayur mentah maupun matang	Kentang	Sayuran yang dimasak dengan mentega atau krim
Tumbuhan polong	Lentil, kacang polong, kacang fava, buncis, kedelai		
Buah-buahan	Buah segar atau beku	Buah yang dikeringkan, jeli, selai, buah kalengan, es krim rasa buah (sorbet), es loli, jus buah	
Gula-gula dan pemanis	Pemanis tanpa kalori	Sukrosa, madu, coklat, permen	Cake, es krim, fruktosa, minuman ringan (soft drink)
Daging dan ikan	Ikan berminyak maupun tanpa minyak, produk unggas tanpa kulit	Potongan sapi, domba, babi atau sapi muda tanpa lemak, hidangan laut, kerang-kerangan	Sosis, salami, bacon, spare rib, hot dog, jeroan
Produk susu dan telur	Susu dan yogurt skim	Susu dan keju rendah lemak, produk susu lain, telur	Keju reguler, krim, susu dan yogurt biasa
Lemak memasak dan dressing	Cuka, mustard, saos/dressing bebas lemak	Minyak zaitun, minyak sayuran non-tropis, margarin lembut, salad dressing, mayones, saos tomat	Lemak trans dan margarin padat (sebaiknya dihindari), minyak sawit dan kelapa, mentega, lemak babi, lemak bacon
Kacang-kacangan/biji-bijian		Segala jenis, tidak diasinkan (kecuali kelapa)	Kelapa
Cara memasak	Memanggang, merebus, mengukus	Menggoreng dengan sedikit minyak, membakar	Menggoreng dengan banyak minyak

## VIII. 2. Aktivitas fisik

Tujuan melakukan aktivitas fisik secara teratur adalah mencapai berat badan ideal, mengurangi risiko terjadinya sindrom metabolik, dan mengontrol faktor risiko PJK. Pengaruh aktivitas fisik terhadap parameter lipid terutama berupa penurunan TG dan peningkatan kolesterol HDL. Olahraga aerobik dapat menurunkan konsentrasi TG sampai 20% dan meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL sampai 10%.<sup>107,108</sup> Sementara itu, olahraga berupa latihan resistensi hanya menurunkan TG sebesar 5% tanpa pengaruh terhadap konsentrasi HDL.<sup>109,110</sup> Efek penurunan TG dari aktivitas fisik sangat tergantung pada konsentrasi TG awal, tingkat aktivitas fisik, dan penurunan berat badan.<sup>111-113</sup> Tanpa disertai diet dan penurunan berat badan, aktivitas fisik tidak berpengaruh terhadap kolesterol total dan LDL.<sup>104</sup>

Aktivitas fisik yang dianjurkan adalah aktivitas yang terukur seperti jalan cepat 30 menit per hari selama 5 hari per minggu atau aktivitas lain setara dengan 4-7 kkal/menit atau 3-6 METs. Beberapa jenis latihan fisik lainnya antara lain:<sup>36</sup>

- Berjalan cepat (4,8-6,4 km per jam) selama 30-40 menit
- Berenang selama 20 menit
- Bersepeda baik untuk kesenangan atau transportasi, jarak 8 km dalam 30 menit
- Bermain voli selama 45 menit
- Menyapu halaman selama 30 menit
- Menggunakan mesin pemotong rumput yang didorong selama 30 menit
- Membersihkan rumah (secara besar-besaran)
- Bermain basket selama 15 hingga 20 menit
- Bermain golf tanpa *caddy* (mengangkat peralatan golf sendiri)
- Berdansa selama 30 menit

## VIII. 3. Penurunan berat badan

Indeks Massa Tubuh dan lingkar pinggang dipakai sebagai ukuran untuk menilai obesitas umum dan obesitas abdominal. Baik obesitas umum maupun obesitas abdominal berhubungan dengan risiko kematian.<sup>115</sup> Konsep obesitas terutama dihubungkan dengan konsep

sindrom metabolik. Untuk semua pasien dengan kelebihan berat badan hendaknya diusahakan untuk mengurangi 10% berat badan.<sup>36</sup> Walaupun ukuran antropometri lain seperti lingkaran pinggang atau rasio pinggul terhadap pinggang dapat menambah informasi, IMT sendiri adalah prediktor kuat untuk mortalitas secara keseluruhan. Lingkaran pinggang normal untuk Asia adalah <90 cm untuk pria dan <80 cm untuk wanita.<sup>71,116</sup> Bertambahnya mortalitas secara progresif akibat peningkatan IMT terutama berhubungan dengan mortalitas penyakit vaskular. Hubungan antara IMT dengan kematian di Asia menunjukkan perbedaan antar etnis. Indeks Massa Tubuh yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada etnis Asia Timur (Cina, Jepang, dan Korea), tetapi tidak pada etnis India dan Bangladesh. Kesepakatan klasifikasi IMT untuk populasi Asia dapat dilihat pada Tabel 7.

**Tabel 7. Klasifikasi IMT untuk populasi Asia dewasa.<sup>117</sup>**

Klasifikasi	IMT (kg/m <sup>2</sup> )
Berat Badan Kurang	<18,5
Normal	18,5 – 22,9
Berat Badan Lebih:	≥ 23
Berisiko	23 – 24,9
Obesitas I	25 – 29,9
Obesitas II	≥ 30

Walau pengaruh penurunan berat badan terhadap kolesterol total dan LDL hanya sedikit, untuk semua pasien dengan kelebihan berat badan direkomendasikan untuk mengurangi 10% berat badan.<sup>36</sup> Setiap penurunan 10 kg berat badan berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL sebesar 8 mg/dL. Konsentrasi kolesterol HDL justru berkurang saat sedang aktif menurunkan berat badan dan akan meningkat ketika berat badan sudah stabil.

Setiap penurunan 1 kg berat badan berhubungan dengan peningkatan kolesterol HDL sebesar 4 mg/dL dan penurunan konsentrasi TG sebesar 1,3 mg/dL.<sup>118</sup> Sebuah studi dengan masa pemantauan maksimum 13,5 tahun menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup yang intensif pada penderita DM tipe 2 dengan kelebihan berat badan (*overweight*) atau obesitas tidak menurunkan kolesterol

LDL tetapi menurunkan HbA1C dan semua risiko kardiovaskular. Studi ini menunjukkan bahwa intervensi berupa penurunan berat badan minimal 7%, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi asupan kalori pada pasien yang mendapat terapi obat proteksi kardiovaskular tidak menurunkan laju kejadian kardiovaskular.<sup>119</sup>

#### **VIII. 4. Menghentikan kebiasaan merokok**

Menghentikan merokok dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL sebesar 5-10%.<sup>120</sup> Merokok berhubungan dengan peningkatan konsentrasi TG,<sup>121,122</sup> tetapi menghentikan merokok diragukan menyebabkan penurunan konsentrasi TG.<sup>120</sup>

#### **VIII. 5. Diet suplemen**

##### **a) Fitosterol**

Fitosterol berkompetisi dengan absorpsi kolesterol di usus sehingga dapat menurunkan konsentrasi kolesterol total. Secara alami, fitosterol banyak didapat dalam minyak nabati dan, dalam jumlah lebih sedikit, dalam buah segar, kacang kenari, dan kacang polong. Fitosterol sering ditemukan sebagai bahan tambahan pada minyak goreng dan mentega. Konsumsi fitosterol sebagai diet suplemen menurunkan kolesterol LDL sampai 15%.<sup>123,124</sup> Asupan sebesar 2 gram/hari dianggap sebagai pilihan terapi untuk menurunkan kolesterol LDL.<sup>36</sup> Asupan lebih dari 3 gram per hari tidak menurunkan konsentrasi kolesterol lebih lanjut. Sampai saat ini belum ada bukti penurunan risiko kardiovaskular akibat konsumsi fitosterol.<sup>124</sup> Fitosterol tidak atau sedikit berpengaruh terhadap kolesterol HDL dan TG.<sup>125</sup>

##### **b) Protein kedelai**

Protein kedelai berhubungan dengan penurunan 3-5% kolesterol LDL.<sup>126</sup> Sebagian besar studi menggunakan asupan protein kedelai lebih dari 40 mg/hari. Sebuah studi menunjukkan asupan 25 mg/hari berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL sebesar 5 mg/dL.<sup>127</sup>

### c) Makanan kaya serat

Diet serat yang larut dalam air seperti kacang polong, sayuran, buah, dan sereal mempunyai efek hipokolesterolemik.<sup>106</sup> Diet serat yang larut dalam air sebanyak 5-10 gram/hari dapat menurunkan kolesterol LDL sebesar 5%.<sup>128,129</sup> Anjuran diet serat yang larut dalam air untuk menurunkan kolesterol LDL adalah 5-15 gram/hari.<sup>130</sup>

### d) PUFA Omega-3

*Polyunsaturated fatty acid* omega-3 adalah komponen yang ada dalam minyak ikan atau diet mediterania. Asupan PUFA omega-3 yang berasal dari produk laut (seperti minyak ikan) sebesar 4 gram sehari dilaporkan menurunkan konsentrasi TG 25-30%, menurunkan konsentrasi kolesterol LDL 5-10%, dan menaikkan konsentrasi kolesterol HDL sebesar 1-3%.<sup>131</sup> Produk laut mengandung banyak PUFA omega-3 rantai panjang seperti EPA dan DHA. *Polyunsaturated fatty acid* omega-3 yang berasal dari tanaman seperti kedelai dan kenari mengandung asam linolenik alfa (PUFA rantai moderat) yang tidak menurunkan konsentrasi TG secara konsisten.<sup>132</sup> Dosis farmakologis untuk menurunkan konsentrasi TG adalah >2 gram/hari. Suplementasi PUFA omega-3 rantai panjang dosis rendah (400 mg/hari) dalam margarin tidak menurunkan konsentrasi TG secara bermakna.<sup>133</sup> Faedah PUFA omega-3 terhadap mortalitas kardiovaskular berdasarkan berbagai studi tidak konsisten<sup>96,134</sup> walau satu studi di Jepang melaporkan terapi EPA berhubungan dengan penurunan 19% kejadian kardiovaskular.<sup>135</sup>

## IX. TERAPI FARMAKOLOGIS UNTUK DISLIPIDEMIA

### IX.1 Statin (inhibitor HMG-coA reduktase)

Statin adalah obat penurun lipid pertama yang harus digunakan untuk menurunkan kolesterol LDL. Dalam keadaan tidak toleran terhadap statin, direkomendasikan pemakaian ezetimibe, inhibitor PCSK9, atau *bile acid sequestrant* monoterapi.<sup>4</sup>

Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30%. Cara kerja statin adalah dengan menghambat kerja HMG-CoA reduktase.<sup>136</sup> Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL.<sup>137</sup> Dalam keadaan hipertrigliseridemia (tidak berlaku bagi normotrigliseridemia), statin membersihkan kolesterol VLDL. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol HDL oleh statin sampai sekarang belum jelas.<sup>138</sup>

Studi awal yang menggunakan statin untuk menurunkan kolesterol LDL menunjukkan penurunan laju PJK dan mortalitas total serta berkurangnya infark miokard, prosedur revaskularisasi, stroke, dan penyakit vaskular perifer.<sup>139-143</sup> Statin hendaknya digunakan sampai dosis maksimal yang direkomendasikan (Tabel 8) atau yang maksimal dapat ditoleransi untuk mencapai target kolesterol LDL. Pada pasien dengan risiko tinggi dan sangat tinggi, sebaiknya terapi statin dilanjutkan walau target terapi sudah tercapai selama tidak ada indikasi kontra ataupun efek samping yang berat.<sup>144</sup> Bagi pasien dengan PGK, dosis statin perlu disesuaikan seperti yang tercantum dalam Tabel 9.

**Tabel 8. Dosis maksimal statin yang dianjurkan**

Statin	Dosis maksimal yang direkomendasikan (mg/hari)
Lovastatin	80
Pravastatin	80
Simvastatin	80
Fluvastatin	80
Atorvastatin	80
Rosuvastatin	40
Pitavastatin	4

Khusus untuk simvastatin, penggunaan dosis maksimum (80 mg) meningkatkan miopati atau jejas otot yang bermakna, terutama jika digunakan selama 12 bulan berturut-tan.<sup>145</sup> Simvastatin dosis 80 mg tidak dianjurkan diresepkan bagi pasien baru, melainkan bagi mereka yang telah menggunakan dosis tersebut selama 12 bulan berturut-tan tanpa keluhan atau gejala miopati.

**Tabel 9. Penyesuaian dosis statin pada PGK<sup>146</sup>**

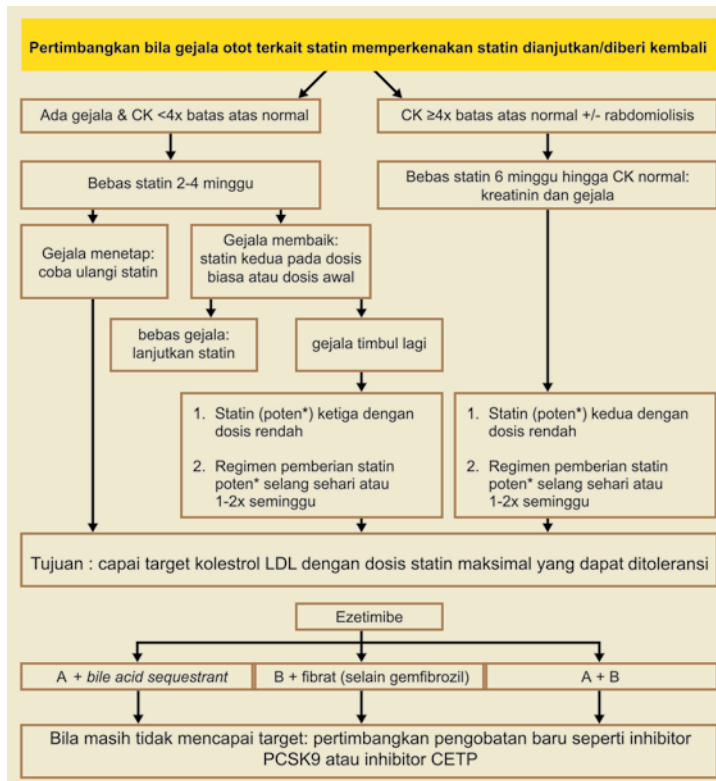
Statin	Dosis pada PGK dalam mg/hari			
	Tanpa PGK atau PGK tingkat 1-2	PGK tingkat 3	PGK tingkat 3-4	Transplan ginjal
Atorvastatin	10-80	10-80	10-80	10-20
Fluvastatin	20-80	20-80	10-80	10-80
Lovastatin	10-80	10-80	10-40	10-40
Pravastatin	10-40	10-40	10-20	10-20
Rosuvastatin	5-40	5-20	5-10	5
Simvastatin	5-40	5-40	5-20	5-20

Miopati, sebuah terminologi umum untuk penyakit otot, terjadi pada 5% pasien pengguna statin dan kejadiannya tidak berbeda dengan pengguna plasebo dalam penelitian klinis acak.<sup>147</sup> Miopati dapat berupa mialgia, miositis, atau rabdomiolisis. Mialgia adalah terminologi untuk nyeri atau kelemahan otot tanpa peningkatan kreatinin kinase. Miositis terjadi jika keluhan otot disertai peningkatan kreatinin kinase. Sementara itu, rabdomiolisis merupakan diagnosis pada pasien dengan keluhan otot yang disertai peningkatan kreatinin kinase melebihi 10 kali batas atas normal. Pemeriksaan kreatinin kinase tanpa dasar keluhan otot tidak mempunyai nilai klinis sehingga tidak dianjurkan. Kejadian rabdomiolisis terjadi kurang dari 1 persepuluh persepuluh. Faktor risiko terjadinya miopati adalah: berat badan rendah, usia lebih dari 80 tahun, penyakit multiorgan terutama PGK, atau periode perioperatif. Miopati juga berhubungan dengan konsumsi atau obat yang spesifik seperti fibrat (terutama gemfibrozil), eritromisin, klaritromisin, antibiotika makrolid, antifungal, amiodaron, verapamil, siklosporin, jus anggur (sekitar 1 Liter perhari), dan minum alkohol berlebihan.



Terjadinya keluhan otot mengindikasikan perlunya pemeriksaan kreatinin kinase dan mengganti statin dengan non-statin (Gambar 3). Jika konsentrasi kreatinin kinase kurang dari 4 kali batas atas normal, pertimbangkan untuk memberikan statin selang sehari atau 2 kali seminggu, atau mengganti jenis statin.<sup>4</sup> Walau tidak ditunjang oleh hasil penelitian luaran klinis, beberapa studi menunjukkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL yang cukup berarti dengan pemberian statin dosis selang seling.<sup>148,149</sup>

**Gambar 3. Algoritma pengobatan keluhan otot selama terapi statin<sup>4</sup>**



\*Statin poten: atorvastatin atau rosuvastatin

Semua statin kecuali pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin mengalami metabolisme di hati melalui isoenzim sitokrom P450 sehingga akan berinteraksi dengan obat yang dimetabolisme

melalui enzim tersebut. Interaksi dengan berbagai obat seperti yang tercantum pada Tabel 10 berpotensi meningkatkan risiko efek samping statin berupa miopati dan rabdomiolisis.

Peningkatan enzim hepar terjadi pada 0,5-2% pengguna statin terutama pada dosis tinggi.<sup>150</sup> Setiap pasien hendaknya diperiksa enzim heparinya sebelum memulai terapi statin dan sesuai indikasi sesudahnya. Terapi statin hendaknya dihentikan pada pasien dengan jejas hepar serius yang disertai keluhan klinis dan/atau hiperbilirubinemia atau ikterus.<sup>151</sup> Kenaikan transaminase lebih dari 3 kali batas atas normal merupakan indikasi untuk menghentikan terapi statin. Terapi statin dapat dilanjutkan jika konsentrasi transaminase sudah turun menjadi kurang dari 3 kali batas atas normal.

**Tabel 10. Obat yang dimetabolisme di sitokrom P450 dan berpotensi berinteraksi dengan statin dalam meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis<sup>4</sup>**

Agen anti-infeksi	Antagonis kalsium	Lainnya
Itraconazole	Verapamil	Siklosporin
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipin	Amiodarone
Eritromisin		Ranolazine
Klaritromisin		Jus anggur
Telitromisin		Nefazodone
Inhibitor HIV protease		Gemfibrozil

Pengobatan statin berhubungan dengan terjadinya DM onset baru.<sup>152</sup> Analisis meta dari 13 studi dengan 91.140 partisipan menunjukkan pengobatan statin meningkatkan insiden DM sebesar 9% dalam 4 tahun. Hubungan terapi statin dengan risiko DM lebih kuat pada partisipan usia tua sementara persentase perubahan kolesterol LDL bukan faktor yang penting. Temuan ini tidak mengubah rekomendasi pengobatan statin pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan menekankan pentingnya terapi intervensi gaya hidup bagi pasien dengan risiko kardiovaskular rendah.

Statin meningkatkan risiko gangguan atau hilangnya memori pada pasien di atas usia 50 tahun yang reversibel ketika terapi

statin dihentikan. Onset gangguan memori ini bisa bervariasi dari satu hari hingga beberapa tahun sesudah terapi statin dan tidak berhubungan dengan jenis statin tertentu, dosisnya, ataupun pengobatan tambahan. Gangguan memori ini tidak berhubungan dengan demensia yang menetap atau progresif seperti penyakit Alzheimer.<sup>151</sup> Efek statin terhadap keadaan klinis lain seperti steatosis hepatic,<sup>88,153</sup> kanker,<sup>154,155</sup> dan tromboemboli vena<sup>156</sup> telah dievaluasi tetapi relevansi klinis dari keadaan tersebut tidak pernah dilaporkan.

## **IX.2 Inhibitor absorpsi kolesterol**

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid pertama yang menghambat ambilan kolesterol dari diet dan kolesterol empedu tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak. Dosis ezetimibe yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari dan harus digunakan bersama statin. Pada keadaan tidak toleran terhadap statin, ezetimibe dapat dipergunakan secara tunggal. Tidak diperlukan penyesuaian dosis bagi pasien dengan gangguan hati ringan atau insufisiensi ginjal berat. Kombinasi statin dengan ezetimibe menurunkan kolesterol LDL lebih besar daripada menggandakan dosis statin.<sup>157</sup>

Kombinasi ezetimibe dan simvastatin telah diujikan pada subjek dengan stenosis aorta,<sup>158</sup> pasien gagal ginjal kronik,<sup>159</sup> dan setelah sindrom koroner akut.<sup>13</sup> Sampai saat ini belum ada laporan efek samping yang berarti dari pemakaian ezetimibe.<sup>13,159-161</sup> Berdasarkan bukti klinis yang ada, ezetimibe yang dikombinasikan dengan statin direkomendasikan sebagai obat penurun kolesterol LDL ketika target tidak tercapai dengan statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi (Gambar 2). Studi IMPROVE-IT adalah studi klinis pertama yang menunjukkan efikasi kardiovaskular dari terapi kombinasi statin dan ezetimibe pada pasien dengan ASCVD.<sup>13</sup> Secara keseluruhan, studi IMPROVE-IT memunculkan dugaan penurunan risiko kardiovaskular pada pasien dislipidemia lebih ditentukan oleh besarnya reduksi konsentrasi kolesterol LDL daripada jenis obat yang digunakan. Dugaan ini diperkuat oleh studi FOURIER di mana menurunkan konsentrasi LDL ke 30 mg/dL dengan menambahkan

evolocumab pada statin berhubungan dengan penurunan 15% risiko kardiovaskular dibandingkan dengan statin monoterapi.<sup>10</sup>

### IX.3 Inhibitor PCSK9

Penemuan yang menunjukkan PCSK9 menyebabkan degradasi reseptor LDL memunculkan cara baru dalam mengontrol kolesterol LDL.<sup>162</sup> Peningkatan konsentrasi atau fungsi PCSK9 berhubungan dengan penurunan ekspresi reseptor LDL dan peningkatan konsentrasi kolesterol LDL di plasma.<sup>163</sup> Penelitian awal untuk mereduksi PCSK9 difokuskan pada penggunaan antibodi monoklonal untuk mengurangi konsentrasi PCSK9 yang beredar di sirkulasi. Pendekatan ini mengurangi jumlah PCSK9 yang berikatan dengan reseptor LDL.<sup>164,165</sup> *Proprotein convertase subtilisin–kexin type 9* yang beredar di sirkulasi hampir seluruhnya berasal dari hepar,<sup>166</sup> sehingga pendekatan untuk menghambat produksi PCSK9 di hepar menawarkan alternatif terhadap terapi menggunakan antibodi monoklonal. Inclisiran adalah obat penghambat produksi PCSK9 yang telah dievaluasi pada penelitian fase 2.<sup>12</sup>

Inhibitor PCSK9 merupakan obat penurun kolesterol LDL terbaru yang beberapa hasil penelitian klinisnya telah dipublikasi. Saat ini, ada 3 inhibitor PCSK9 yang telah dievaluasi terhadap luaran kardiovaskular yaitu alirocumab, bococicumab, dan evolocumab. Studi analisis *post-hoc* dengan statin/alirocumab dan studi analisis eksploratif dengan statin/evolocumab dan statin/bococizumab melaporkan reduksi kejadian kardiovaskular yang berhubungan dengan inhibisi PCSK9 pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi.<sup>6,11,86</sup> Data ini harus diinterpretasi secara hati-hati karena jumlah kejadian kardiovaskular yang rendah. Data yang kuat untuk merekomendasikan pemakaian statin/inhibitor PCSK9 berasal dari studi klinis acak memakai statin/evolocumab pada pasien ASCVD yang baru dipublikasi. Studi ini melaporkan bahwa statin/evolocumab menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sampai ke median 30 mg/dL dan menurunkan risiko kardiovaskular yang bermakna sebesar 15% dibandingkan statin monoterapi.<sup>10</sup> Pada pasien dengan ASCVD kronik, terapi statin/inhibitor PCSK9 meningkatkan regresi plak aterosklerosis dan menurunkan kejadian kardiovaskular.<sup>9,10</sup>

Efikasi dalam menurunkan kejadian kardiovaskular oleh inhibitor PCSK9 setara dengan penurunan kolesterol LDL.<sup>6,86</sup> Khusus untuk bococizumab, efek penurunan kolesterol LDL bervariasi karena terbentuknya *antidrug antibody* pada 48% subjek, 1 tahun setelah terapi bococizumab. Sebagian besar antibodi terhadap bococizumab terbentuk setelah minggu ke 12.<sup>167</sup> *Antidrug antibody* juga terbentuk pada pasien yang diterapi dengan alirocumab tetapi dalam persentase yang jauh lebih kecil (5,1%) dibandingkan bococizumab. Persentase ini berkurang dengan perjalanan waktu. Persentase pasien yang mempunyai *antidrug antibody* yang persisten ( $\geq 2$  sampel positif yang diukur berturut-turut setelah  $\geq 12$  minggu) terhadap alirocumab besarnya 1,4%.<sup>168</sup>

Keamanan jangka panjang inhibitor PCSK9 belum diketahui. Bukti yang ada saat ini menunjukkan inhibitor PCSK9 pada umumnya ditoleransi dengan baik, dengan reaksi di tempat penyuntikan dilaporkan terjadi pada sekitar 5% pasien.<sup>6,86</sup> Tidak dilaporkan peningkatan kreatinin kinase, mialgia, dan keluhan otot lainnya.<sup>169</sup> Terdapat petunjuk kemungkinan peningkatan gangguan neurokognitif.<sup>8</sup> Perlu diketahui bahwa gangguan neurokognitif pada penelitian ini tidak didefinisikan secara sistematis dan kejadiannya rendah. Analisis dari data pasien tanpa diabetes menunjukkan terapi dengan alirocumab tidak meningkatkan insidensi diabetes onset baru dalam 6-18 bulan dibandingkan dengan plasebo atau ezetimibe.<sup>170</sup> Penelitian dengan masa pemantauan yang lebih lama diperlukan untuk memastikan efek inhibitor PCSK9 terhadap kejadian diabetes onset baru.

#### **IX.4 Bile acid sequestrant**

Terdapat 3 jenis *bile acid sequestrant* yaitu kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol. *Bile acid sequestrant* mengikat asam empedu (bukan kolesterol) di usus sehingga menghambat sirkulasi enterohepatik dari asam empedu dan meningkatkan perubahan kolesterol menjadi asam empedu di hati. Dosis harian kolestiramin, kolestipol, dan kolesevelam berturut-turut adalah 4-24 gram, 5-30 gram, dan 3,8-4,5 gram. Penggunaan dosis tinggi (24 g kolestiramin atau 20 g kolestipol) menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sebesar 18-25%.

*Bile acid sequestrant* tidak mempunyai efek terhadap kolesterol HDL sementara konsentrasi TG dapat meningkat.

Walau tidak menurunkan kejadian infark miokard dan kematian akibat PJK dalam sebuah penelitian pencegahan primer,<sup>171</sup> *bile acid sequestrant* direkomendasikan bagi pasien yang intoleran terhadap statin. Kombinasi statin/*bile acid sequestrant* direkomendasikan bagi pasien yang, karena suatu alasan, tidak dapat diterapi dengan kombinasi statin dengan ezetimibe atau inhibitor PCSK9.<sup>4</sup> Efek sampingnya terutama berkenaan dengan sistem pencernaan seperti rasa kenyang, terbentuknya gas, dan konstipasi. *Bile acid sequestrant* berinteraksi dengan obat lain seperti digoksin, warfarin, tiroksin, atau tiazyd, sehingga obat-obatan tersebut hendaknya diminum 1 jam sebelum atau 4 jam sesudah *bile acid sequestrant*. Absorpsi vitamin K dihambat oleh *bile acid sequestrant* dengan akibat mudah terjadi perdarahan dan sensitisasi terhadap terapi warfarin. Kolesevelam lebih sedikit berinteraksi dengan obat lain sehingga dapat diberikan bersamaan dengan statin dan obat lain.<sup>172</sup>

## IX.5 Fibrat

Fibrat adalah agonis dari PPAR- $\alpha$ . Melalui reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen apoC-III serta meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II. Berkurangnya sintesis apoC-III menyebabkan peningkatan katabolisme TG oleh lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan kolesterol VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron. Peningkatan regulasi apoA-I dan apoA-II menyebabkan meningkatnya konsentrasi kolesterol HDL.<sup>173</sup>

Efikasi fibrat terhadap luaran kardiovaskular tidak sebaik statin. Walau penelitian *Helsinki Heart Study*<sup>174</sup> melaporkan penurunan risiko kardiovaskular yang signifikan dengan terapi gemfibrozil, studi lain menunjukkan bahwa fibrat monoterapi atau dikombinasikan dengan statin tidak memperbaiki luaran kardiovaskular.<sup>37,93,175,176</sup> Sebuah analisis meta menunjukkan bahwa fibrat bermanfaat menurunkan kejadian kardiovaskular terutama jika diberikan pada pasien dengan konsentrasi TG di atas 200 mg/dL.<sup>92</sup> Terapi kombinasi fibrat (fenofibrat) dengan statin pada pasien DM tidak lebih baik dari terapi statin saja

dalam menurunkan laju kejadian kardiovaskular kecuali jika konsentrasi TG lebih dari 200 mg/dL, konsentrasi kolesterol LDL  $\leq$ 84 mg/dL, dan konsentrasi kolesterol HDL  $\leq$ 34 mg/dL.<sup>93</sup> Penelitian ini memperkuat pendapat bahwa terapi penurunan konsentrasi TG ditujukan hanya pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi yang konsentrasi kolesterol LDL-nya telah mencapai target dengan terapi statin sementara konsentrasi TG-nya masih di atas 200 mg/dL.

## IX.6 Inhibitor CETP

*Cholesteryl ester transfer protein* berfungsi membantu transfer cholesteryl ester dari kolesterol HDL kepada VLDL dan LDL yang selanjutnya akan dibersihkan dari sirkulasi melalui reseptor LDL di hepar. Terapi dengan inhibitor CETP mempunyai efek ganda yaitu meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL dan menurunkan konsentrasi kolesterol LDL melalui *reverse cholesterol transport*. Inhibitor CETP dapat bersifat proaterogenik jika cholesteryl ester dari kolesterol VLDL atau LDL diambil oleh makrofag. Sebaliknya, jika cholesteryl ester diambil oleh hepar melalui reseptor LDL, inhibitor CETP bersifat antiaterogenik.<sup>177</sup>

Torcetrapib telah ditarik dari pasaran karena meningkatkan morbiditas dan mortalitas walau terdapat peningkatan konsentrasi kolesterol HDL sebesar 72% dan penurunan konsentrasi kolesterol LDL sebesar 25%.<sup>19</sup> Terapi torcetrapib berhubungan dengan peningkatan tekanan darah yang bermakna (+5,4/2 mmHg). Diperkirakan efek merugikan dari torcetrapib muncul dari toksisitas yang berhubungan dengan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Studi membandingkan efek evacetrapib terhadap statin pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dihentikan prematur karena tidak adanya keuntungan luaran klinis<sup>22</sup> walau parameter lipid dilaporkan lebih baik pada kelompok yang diterapi dengan evacetrapib. Konsentrasi kolesterol HDL dengan terapi evacetrapib meningkat 130% menjadi 104 mg/dL dan kolesterol LDL menurun 37% menjadi 55 mg/dL. Terdapat peningkatan tekanan darah yang bermakna (+1,2/+0,4 mmHg) pada kelompok yang diterapi dengan evacetrapib. Sementara itu, studi dengan dalcetrapib pada pasien dengan sindrom koroner

akut tidak memperbaiki luaran kardiovaskular walau konsentrasi kolesterol HDL meningkat 30-40% (tidak terdapat beda konsentrasi kolesterol LDL antar kelompok).<sup>23</sup> Sebuah penelitian fase III dengan anacetrapib: *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification* (REVEAL) saat ini sedang berjalan.<sup>178</sup>

### **IX.7 PUFA omega 3**

Mekanisme yang mendasari efek penurunan TG dari terapi PUFA omega 3 (EPA dan DHA) tidak diketahui dengan jelas, diperkirakan sebagian disebabkan oleh kemampuannya berinteraksi dengan PPAR dan menurunkan sekresi apoB.<sup>4</sup> Sebuah studi meta-analisis menunjukkan efek netral asam lemak omega 3 terhadap luaran kardiovaskular.<sup>96</sup> Diperlukan data tambahan untuk menempatkan PUFA omega 3 dalam terapi HTG. Efikasi PUFA omega 3 terhadap luaran kardiovaskular pada pasien HTG saat ini sedang dievaluasi dalam 2 studi klinis acak yaitu *Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial* (REDUCE-IT).<sup>179</sup> dan *Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGH CV Risk PatientS with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH).

Walau dianggap aman, terapi dengan PUFA omega 3 dapat meningkatkan risiko perdarahan terutama jika diberikan bersama aspirin/klopidogrel.<sup>4</sup> Data dari 1 studi menunjukkan terapi PUFA omega 3 dosis tinggi berhubungan dengan risiko kanker prostat.<sup>180</sup>

### **IX.8 Aferesis kolesterol LDL**

Tindakan aferesis ditujukan bagi pasien dengan HoFH atau HeFH berat. Dengan teknik yang mahal tetapi efektif ini, kolesterol LDL dan Lp(a) dibuang dari plasma selama dilakukan sirkulasi ekstrakorporeal setiap 1 atau 2 minggu sekali.<sup>71</sup> Mengingat terapi dengan inhibitor PCSK9 sangat menjanjikan bagi pasien dengan HeFH,<sup>83</sup> tindakan aferesis kolesterol LDL sebaiknya diindikasikan bagi pasien dislipidemia familial di mana terapi dengan inhibitor PCSK9 gagal menurunkan konsentrasi kolesterol LDL.



## X. TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA PADA SITUASI KHUSUS

### X.I Dislipidemia Familial

Konsentrasi lipid plasma sangat dipengaruhi oleh faktor genetik yang dalam keadaan ekstrem dimanifestasikan sebagai dislipidemia familial. Secara umum, dislipidemia familial disebabkan oleh interaksi genetik yang poligenik maupun monogenik dengan faktor lingkungan.<sup>181</sup> Sebagian besar pola genetik yang diturunkan bersifat poligenik<sup>182</sup> sehingga sering didapati peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, TG, atau penurunan konsentrasi kolesterol HDL pada beberapa anggota keluarga.

*Familial combined hypercholesterolemia* (FCH) adalah kelainan metabolik poligenik, ditandai oleh variabilitas profil lipid intraindividual dan/atau intrafamilial dan oleh peningkatan risiko penyakit jantung koroner prematur.<sup>183,184</sup> Dalam populasi umum, FCH dianggap hiperlipidemia genetik yang paling sering ditemukan dengan prevalensi diperkirakan 0,5-2%.<sup>185</sup> Abnormalitas profil lipid yang paling sering dijumpai adalah peningkatan TG plasma, konsentrasi kolesterol LDL, dan apoB.<sup>186</sup> Beberapa pasien menunjukkan penurunan konsentrasi kolesterol HDL.<sup>187</sup>

Kombinasi parameter lipid berupa konsentrasi apoB >120 mg/dL dan TG >133 mg/dL dengan riwayat keluarga berupa penyakit kardiovaskular prematur dapat digunakan untuk identifikasi subjek dengan kemungkinan tinggi FCH.<sup>188</sup> Diagnosis FCH sering tumpang tindih dengan sindrom metabolik.<sup>189</sup> Perkiraan tentang peran sindrom metabolik dalam meningkatkan kejadian penyakit jantung koroner dibantah oleh sebuah studi potong lintang yang menunjukkan keberadaan sindrom metabolik tidak meningkatkan prevalensi komplikasi kardiovaskular pada pasien FCH.<sup>190</sup>

Beberapa studi kecil yang mengevaluasi terapi pasien dengan FCH memperkirakan adanya efikasi terapi statin.<sup>191,192</sup> fibrat,<sup>193</sup> kombinasi statin-fibrat,<sup>194</sup> dan PUFA omega 3<sup>195</sup> terhadap fungsi endotel, parameter lipid, dan marka inflamasi. Sebelum ada

penelitian luaran klinis, obat penurun lipid yang terbukti telah menurunkan kejadian kardiovaskular seperti statin, ezetimibe, dan inhibitor PCSK9 dapat digunakan untuk mengontrol parameter lipid. Variabilitas profil lipid yang terjadi pada pasien dengan FCH menyebabkan efikasi terapi sulit diketahui.

Hiperkolesterolemia familial merupakan dislipidemia yang monogenik. Sebagian besar hiperkolesterolemia familial monogenik disebabkan oleh mutasi gen reseptor LDL, apoB, atau PCSK9 yang semuanya berperan dalam membersihkan kolesterol LDL dari sirkulasi.<sup>196</sup> *Heterozygous familial hypercholesterolemia* (HeFH) merupakan dislipidemia monogenik yang sering menyebabkan PJK prematur akibat peningkatan konsentrasi kolesterol LDL seumur hidup. Prevalensinya adalah 0,2%<sup>197</sup> dan meningkatkan risiko PJK sebesar 3,5-16 kali.<sup>198</sup> Jika tidak diterapi, pasien dengan HeFH biasanya mengalami PJK pada usia kurang dari 55 tahun bagi pria, dan kurang dari 60 tahun bagi wanita. Sementara itu, diagnosis dini dan terapi yang adekuat menurunkan kejadian PJK yang dramatis dan bahkan dapat mempunyai umur harapan hidup yang normal.<sup>4</sup>

Dislipidemia monogenik yang jarang terjadi (1 dari 160.000 – 300.000) adalah *Homozygous familial hypercholesterolemia* (HoFH).<sup>199</sup> Gambaran klinis HoFH adalah ASCVD yang prematur dan progresif pada seorang dengan konsentrasi kolesterol total di atas 500 mg/dL. Sebagian besar pasien dengan HoFH mengalami PJK dan stenosis aorta pada usia 20 tahun dan meninggal pada usia 30 tahun.<sup>4</sup> Terdapat beberapa kriteria diagnosis klinis hiperkolesterolemia familial<sup>200,201</sup> termasuk di antaranya yang sering digunakan adalah kriteria dari *Dutch Lipid Clinic Network* (Tabel 11).<sup>202</sup>

**Tabel 11. Kriteria diagnostik *Dutch Lipid Clinic* untuk hiperkolesterolemia familial<sup>202</sup>**

Kriteria	Nilai
<b>1) Riwayat keluarga</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kerabat derajat pertama yang diketahui memiliki penyakit vaskular atau koroner prematur (pria &lt;55 tahun, wanita &lt;60 tahun), atau kerabat derajat pertama yang diketahui memiliki kolesterol LDL di atas persentil 95</li> <li>- Kerabat derajat pertama dengan xanthomata tendinosa dan/atau arkus kornealis, atau anak &lt;18 tahun dengan kolesterol LDL di atas persentil 95</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p>
<b>2) Riwayat klinis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pasien dengan penyakit koroner prematur (pria &lt;55 tahun, wanita &lt;60 tahun)</li> <li>- Pasien dengan penyakit serebrovaskular atau vaskular perifer prematur (pria &lt;55 tahun, wanita 60 tahun)</li> </ul>	<p>2</p> <p>1</p>
<b>3) Pemeriksaan fisis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xanthomata tendinosa</li> <li>- Arkus kornealis sebelum usia 45 tahun</li> </ul>	<p>6</p> <p>4</p>
<b>4) Kolesterol LDL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥325 mg/dL</li> <li>- 251-325 mg/dL</li> <li>- 191-250 mg/dL</li> <li>- 155-190 mg/dL</li> </ul>	<p>8</p> <p>5</p> <p>3</p> <p>1</p>
<b>5) Analisis DNA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutasi fungsional gen LDLR, apoB, atau PCSK9</li> </ul>	<p>8</p>
<b>Pilih satu nilai tertinggi dari masing-masing grup yang sesuai dengan keadaan pasien</b> <b>Diagnosis (ditentukan berdasarkan total nilai yang didapat):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- “Definite” hiperkolesterolemia familial bila nilai &gt;8</li> <li>- “Probable” hiperkolesterolemia familial bila nilai 6-8</li> <li>- “Possible” hiperkolesterolemia familial bila nilai 3-5</li> </ul>	

Pilihan obat penurun lipid untuk pasien dengan dislipidemia familial adalah statin intensitas tinggi bersama dengan ezetimibe atau inhibitor PCSK9. Target terapi kolesterol LDL adalah kurang dari 100 mg/dL.<sup>4</sup> Beberapa dislipidemia familial lain yang jarang terjadi dapat dilihat pada Tabel 12.

**Tabel 12. Berbagai kelainan metabolisme lipoprotein genetik.<sup>71</sup>**

Nama	Prevalensi	Gen terkait	Pengaruh terhadap lipoprotein
HeFH	1 : 500	LDLR PCSK 9 ApoB	↑LDL
HoFH	1 : 1000000	LDLR	↑↑LDL
FCH	1 : 100/200	USF I + modifying genes	↑LDL, VLDL, apoB
Dysbetalipoproteinemia familial	1 : 5000	ApoE	↑↑IDL dan remnan-remnan kilomikron (β VLDL)
Defisiensi lipase lipoprotein familial	1 : 1000000	LPL ApoC-II	↑↑Kilomikron, VLDL
Penyakit Tangier (anal-phalipoproteinaemia)	1 : 1000000	ABC-I	↓↓HDL
Defisiensi LCAT familial (fish eye disease)	1 : 1000000	LCAT	↓HDL

## X.2 Wanita

Terjadinya beda luaran kardiovaskular antara pria dan wanita kemungkinan disebabkan oleh beda faktor risiko yang spesifik berhubungan dengan jenis kelamin.<sup>203</sup> Selain itu, beda terapi juga berperan terhadap beda luaran kardiovaskular antar jenis kelamin.<sup>204-206</sup> Informasi tentang efek statin, terutama untuk pencegahan primer, pada wanita sangat terbatas. Sebuah analisis meta menunjukkan laju kejadian kardiovaskular lebih rendah pada wanita yang diterapi statin daripada yang mendapat plasebo baik pada pencegahan primer maupun sekunder.<sup>207</sup> Oleh karena itu, terapi statin hendaknya digunakan tanpa memandang jenis kelamin. Walau data tentang efek pengobatan non-statin belum tersedia, penggunaan obat seperti niasin, fibrat, dan ezetimibe monoterapi atau dikombinasikan dengan statin tetap direkomendasikan pada wanita. Semua obat penurun lipid tidak boleh diberikan kepada wanita yang merencanakan kehamilan, selama kehamilan, dan menyusui.

### X.3 Usia lanjut

Sebagian terbesar penelitian yang menggunakan statin mencakup subjek usia muda kurang dari 65 tahun. Kelompok usia lanjut menjadi penting karena proporsinya meningkat dengan meningkatnya usia harapan hidup dan mereka relatif mempunyai risiko kardiovaskular lebih tinggi karena terpapar dengan faktor risiko lebih lama. Selain itu, efek samping statin berupa miopati lebih sering terjadi pada pasien berusia lanjut karena menggunakan lebih banyak obat yang dimetabolisme di sitokrom P450.

Data dari studi prevensi sekunder menunjukkan bahwa terapi statin menurunkan risiko kardiovaskular lebih besar pada subjek usia  $\geq 65$  tahun daripada usia lebih muda.<sup>208,209</sup> Bukti efektivitas statin untuk prevensi primer pada subjek usia di atas 65 tahun (terutama  $\geq 75$  tahun) tidak sejelas bukti untuk prevensi sekunder sehingga tidak terdapat kesepakatan antar pedoman estimasi risiko untuk prevensi primer. *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) risk charts* yang digunakan oleh Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI tidak memasukkan subjek berusia di atas 65 tahun.<sup>4</sup> Sementara itu, *Pooled Cohort Equation* yang digunakan di Amerika Serikat mengisyaratkan terapi statin bagi semua orang dengan faktor risiko kardiovaskular yang optimal yang berumur 63-71 tahun (tergantung jenis kelamin dan etnis).<sup>79</sup>

Semua bukti efektivitas statin untuk prevensi primer berdasarkan umur berasal dari analisis sub-grup studi luaran klinis. Sejumlah 21% subjek pada studi AFCAPS/TexCAPS berusia  $\geq 65$  tahun (65-73 tahun) dan dilaporkan tidak ada beda efikasi statin berdasarkan usia (umur median pria adalah 57 tahun dan wanita 62 tahun).<sup>140</sup> Analisis sub-grup dari studi prevensi primer lain juga menunjukkan tidak ada beda efikasi statin memakai batasan usia 60 tahun.<sup>210</sup> Meta-analisis dari studi prevensi primer dengan statin pada 70 ribu subjek melaporkan penurunan kejadian kardiovaskular yang tidak bermakna bagi mereka dengan usia di atas 70 tahun.<sup>211</sup> Diperkirakan, hasil meta-analisis ini dipengaruhi oleh besarnya proporsi subjek tanpa komorbiditas tambahan karena terdapat bukti yang menunjukkan

tidak ada manfaat terapi statin untuk prevensi primer bagi subjek usia lanjut tanpa komorbiditas tambahan.<sup>212</sup> Sebuah meta-analisis yang lebih baru menunjukkan terapi statin untuk prevensi primer pada subjek usia di atas 70 tahun dengan risiko kardiovaskular tinggi menurunkan kejadian infark miokard dan stroke secara bermakna tetapi tidak menurunkan mortalitas secara bermakna.<sup>15</sup> Mengingat keterbatasan bukti penelitian, terapi statin dianjurkan diberikan pada pasien usia >65 tahun yang mempunyai komorbiditas seperti hipertensi, merokok, dan diabetes dengan dosis dititrasi naik untuk mencapai target kolesterol LDL seperti pada pasien usia muda.<sup>4</sup> Tidak ada data yang menunjukkan keuntungan terapi statin bagi mereka yang mempunyai risiko kardiovaskular tinggi semata-mata karena usia.

Saat ini tidak cukup data untuk menunjang terapi statin bagi subjek berusia  $\geq 75$  tahun untuk tujuan pencegahan primer penyakit kardiovaskular karena subjek  $\geq 75$  tahun tidak dimasukkan dalam studi pencegahan primer menggunakan statin.<sup>213,214</sup> Bagi pasien usia  $\geq 75$  tahun tanpa komorbiditas, diperlukan data tambahan untuk memulai terapi statin. Data tersebut adalah konsentrasi kolesterol LDL  $\geq 190$  mg/dL, adanya riwayat PJK prematur dalam keluarga (<55 tahun pada pria dan <65 tahun pada wanita), dislipidemia familial, *high-sensitivity C-reactive protein*  $\geq 2$  mg/L, *coronary artery calcium*  $\geq 300$  unit Agatston, atau *ankle brachial index*  $< 0,9$ .<sup>14,79</sup>

Panel penyusun sangat menganjurkan dokter dan pasien membuat keputusan bersama dalam memulai terapi obat untuk tujuan prevensi primer bagi pasien usia tua yang tidak mempunyai komorbiditas lain.

#### **X.4 Sindrom metabolik dan diabetes**

Sindrom metabolik ditandai oleh keberadaan sejumlah faktor risiko penyakit kardiovaskular bersamaan secara tidak kebetulan. Diagnosis sindrom metabolik dapat ditegakkan jika terdapat 3 atau lebih faktor risiko berupa obesitas sentral, peningkatan tekanan darah, dislipidemia (peningkatan konsentrasi TG dan penurunan konsentrasi kolesterol HDL), dan peningkatan konsentrasi gula darah puasa.<sup>215</sup> Sindrom metabolik berhubungan dengan peningkatan luaran kardiovaskular sebesar 2 kali dan kematian total sebesar 1,5 kali.<sup>216</sup>

Pada wanita  $\geq 65$  tahun, keberadaan sindrom metabolik bersama DM berhubungan dengan peningkatan kematian kardiovaskular sebesar 2-3 kali, melebihi kematian yang berhubungan dengan komponen tunggalnya. Memasukkan dislipidemia ke dalam definisi sindrom metabolik tidak memperkuat hubungan ini.<sup>217</sup> Tidak diketahui apakah hubungan sindrom metabolik dengan risiko kardiovaskular melebihi risiko yang berhubungan dengan penjumlahan komponennya.

Peningkatan kolesterol VLDL yang menyebabkan kolesterol LDL menjadi lebih aterogenik merupakan dislipidemia utama pada sindrom metabolik dan juga pada DM tipe 2.<sup>218</sup> Peningkatan TG dan penurunan konsentrasi kolesterol HDL ditemukan pada sekitar 50% penderita DM tipe 2.<sup>219</sup>

Strategi pengobatan pasien sindrom metabolik dan DM tipe 2 mengikuti tata laksana dislipidemia bagi pasien risiko tinggi dan sangat tinggi. Terapi penurunan konsentrasi kolesterol LDL dengan statin pada pasien DM tipe 2 terbukti menurunkan kejadian kardiovaskular secara bermakna.<sup>220</sup> Target konsentrasi kolesterol LDL bagi pasien DM tipe 2 yang mempunyai faktor risiko penyakit kardiovaskular atau marka kerusakan organ target adalah  $<70$  mg/dL. Jika tidak dijumpai faktor risiko kardiovaskular dan/atau kerusakan organ target, kolesterol LDL hendaknya diturunkan menjadi  $<100$  mg/dL.<sup>4</sup> Jika target kolesterol LDL tidak dicapai dengan statin dosis tertinggi yang dapat ditoleransi, tambahkan terapi non-statin, tetapi bukti dari studi luaran klinis tidak memadai.

Diabetes tipe 1 berhubungan dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular, terutama pada pasien dengan albuminuria dan penyakit ginjal.<sup>221,222</sup> Semua pasien diabetes tipe 1 berusia di atas 40 tahun yang disertai albuminuria dan PGK direkomendasikan untuk diterapi dengan statin dengan tujuan menurunkan konsentrasi kolesterol LDL minimal 50%.<sup>4</sup> Mengingat terapi insulin meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase di jaringan lemak dan otot skeletal, kontrol glikemik yang baik pada pasien DM tipe 1 dapat memperbaiki profil lipid.<sup>4</sup>

## X.5 Penyakit ginjal kronik

Insiden penyakit jantung aterosklerosis sangat tinggi pada pasien dengan PGK.<sup>223,224</sup> Mereka dengan GFR <30 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> dikategorikan sebagai berisiko kardiovaskular sangat tinggi, sementara mereka dengan GFR 30-59 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> dikategorikan ke dalam risiko tinggi.<sup>4</sup>

Penurunan kolesterol LDL ke konsentrasi 60-70 mg/dL dengan statin maupun kombinasi statin dengan ezetimibe pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis tidak menurunkan kejadian kardiovaskular.<sup>159,225,226</sup> Sebuah analisis meta terhadap lebih dari 21.000 pasien PGK (hampir 7.000 menjalani dialisis) melaporkan terapi statin menurunkan kejadian kardiovaskular dan stroke berurutan sebesar 45% dan 34% pada pasien yang tidak menjalani dialisis.<sup>227</sup>

Pada pasien PGK dengan GFR <60 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> (rerata 26,6 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>) yang tidak menjalani hemodialisis, penurunan kolesterol LDL dengan kombinasi statin dan ezetimibe menurunkan kejadian aterosklerotik mayor secara bermakna dan tidak mengakibatkan perburukan fungsi ginjal.<sup>159</sup> Mengingat hasil dari studi luaran klinis yang ada, direkomendasikan pemberian statin atau statin/ezetimibe untuk menurunkan kejadian aterosklerotik mayor bagi pasien gagal ginjal kronik (termasuk yang menjalani transplantasi ginjal) kecuali jika pasien tersebut menjalani dialisis.<sup>146,228</sup> Dosis berbagai obat penurun lipid perlu disesuaikan dengan beratnya gagal ginjal kronik kecuali atorvastatin, fluvastatin, *bile acid sequestrant*, dan ezetimibe (Tabel 13).

Efek statin pada fungsi ginjal masih diperdebatkan. Tidak terdapat data yang menunjang efek menguntungkan maupun merugikan statin terhadap fungsi ginjal.<sup>229</sup> Peningkatan frekuensi proteinuria diperlihatkan oleh semua statin. Pada dosis yang direkomendasikan, tidak ada beda efek proteinuria antar statin walau sebuah studi melaporkan terapi rosuvastatin berhubungan dengan proteinuria yang lebih tinggi dibandingkan atorvastatin.<sup>230</sup> Studi eksploratif ini harus dicermati karena jumlah sampelnya tidak memadai untuk membedakan efikasi dari 2 statin yang dibandingkan.



Patomekanisme proteinuria adalah berkurangnya reabsorpsi tubular dan bukan karena disfungsi glomerulus.<sup>231</sup> Frekuensi proteinuria dilaporkan rendah pada studi klinis dan sebagian besar melaporkan tidak berbeda dengan plasebo.<sup>232</sup>

## **X.6 Stroke**

Pasien dengan riwayat stroke dan TIA dikategorikan ke dalam kelompok dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi. Hubungan dislipidemia dengan kejadian aterotrombotik pada pasien stroke iskemik dan TIA sudah diketahui, sementara hubungannya dengan jenis stroke lainnya belum diketahui dengan jelas.

Terapi penurunan lipid pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi menurunkan angka kejadian stroke dan TIA<sup>233-236</sup> sehingga terapi statin pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi ditujukan untuk pencegahan primer stroke dan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular lainnya. Menambahkan ezetimibe pada statin menurunkan kejadian stroke iskemik secara bermakna pada pasien dengan sindrom koroner akut.<sup>13</sup> Penurunan risiko stroke iskemik (25%) juga terlihat pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang mendapat terapi gabungan statin dan inhibitor PCSK9.<sup>10</sup> Niasin tidak menurunkan kejadian stroke pada pasien dengan penyakit kardiovaskular<sup>20,21</sup> dan bahkan terdapat tendensi meningkatkan stroke perdarahan.<sup>21</sup>

Hubungan antara konsentrasi lipid rendah dengan peningkatan insiden stroke perdarahan hanya dibuktikan oleh studi observasional dan tidak konsisten.<sup>237-241</sup> Kombinasi statin dan inhibitor PCSK9 mereduksi kolesterol LDL ke tingkat 30 mg/dL pada pasien dengan penyakit kardiovaskular tanpa meningkatkan kejadian stroke perdarahan secara bermakna.<sup>10</sup> Ada kemungkinan meningkatnya risiko stroke perdarahan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang diterapi dengan statin berhubungan dengan terapi lain seperti aspirin.<sup>242</sup>

**Tabel 13. Penyesuaian dosis obat penurun lipid pada pasien gagal ginjal kronik<sup>146</sup>**

Kelas dan Jenis Obat	Tanpa PGK atau stadium 1-2	PGK stadium 3	PGK stadium 4-5	Transplan ginjal
<b>Statin (mg/hari)</b>				
Atorvastatin	10-80	10-80	10-80	10-20
Fluvastatin	20-80	20-80	10-80	10-80
Lovastatin	10-80	10-80	10-40	10-40
Pravastatin	10-40	10-40	10-20	10-20
Rosuvastatin	5-40	5-20	5-10	5
Simvastatin	5-40	5-40	5-20	5-20
<b>Bile acid sequestrant (g/hari)</b>				
Kolestipol	5-30	5-30	5-30	5-30
Kolestiramin	4-16	4-16	4-16	4-16
Kolesevelam	2,6-3,8	2,6-3,8	2,6-3,8	2,6-3,8
<b>Derivat asam fibrat (mg/hari)</b>				
Bezafibrat	400-600	200	Hindari	Hindari
Clofibrat	1000-2000	500	500	Hindari
Ciprofibrat	200	Tidak diketahui	Hindari	Tidak diketahui
Fenofibrat	96	48	Hindari	Hindari
Gemfibrozil	1200	1200	600	600
<b>Lainnya (mg/hari)</b>				
Ezetimibe	10	10	10	Tidak diketahui
Niasin	2000	2000	1000	Tidak diketahui

Pasien yang pernah mengalami kejadian serebrovaskular akibat proses aterosklerosis juga mendapat faedah dari pengobatan statin. Terapi statin pada pasien dengan riwayat stroke atau TIA menurunkan risiko stroke berulang, infark miokard, dan kematian vaskular.<sup>235,243</sup> Jadi, terapi statin tunggal atau kombinasi dengan ezetimibe atau inhibitor PCSK9 pada pasien dengan penyakit kardiovaskular juga ditujukan untuk prevensi primer stroke. Terapi statin pada pasien dengan riwayat stroke iskemik (non-kardioembolik) atau TIA ditujukan untuk menurunkan risiko stroke berulang (prevensi sekunder stroke). Mengingat belum ada data yang konsisten menunjukkan keuntungan kardiovaskular dari terapi statin pasca perdarahan intraserebral, sementara terdapat dugaan

statin meningkatkan risiko perdarahan intraserebral berulang, maka terapi statin sebaiknya dihindari pada pasien tersebut.<sup>235,244-246</sup>

## **X.7 sindrom koroner akut dan intervensi koroner perkutan**

Pasien sindrom koroner akut berisiko mengalami kejadian kardiovaskular berulang. Data penelitian klinis mendukung penurunan kolesterol LDL dengan statin secepatnya dan agresif untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.<sup>247-249</sup> Statin dosis tinggi direkomendasikan diberikan pada hari 1 – 4 perawatan sindrom koroner akut tanpa memandang konsentrasi kolesterol LDL awal.<sup>4,250</sup> Bagi mereka dengan konsentrasi kolesterol awal  $\geq 70$  mg/dL, terapi statin ditujukan untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL menjadi  $< 70$  mg/dL.<sup>4</sup> Jika target konsentrasi kolesterol LDL tidak dapat dicapai dengan statin, pertimbangkan menambahkan ezetimibe pada statin.<sup>13</sup> Dalam keadaan kombinasi statin dan ezetimibe tidak mampu menurunkan konsentrasi kolesterol LDL ke target terapi, dianjurkan untuk mengganti terapi dengan gabungan statin dengan inhibitor PCSK9.<sup>10</sup> Profil lipid perlu diperiksa ulang 4-6 minggu kemudian untuk evaluasi pencapaian target kolesterol LDL.

Penelitian klinis dengan menggunakan PUFA omega-3 pada pasien sindrom koroner akut tidak secara konsisten menunjukkan penurunan kematian.<sup>133,251</sup> Penurunan kematian pada pasien yang diterapi dengan PUFA omega-3 bukan disebabkan oleh efek antilipid melainkan oleh efek antiaritmia, terutama pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri.<sup>251</sup> Penelitian lain menggunakan dalcetrapib (inhibitor CETP) tidak memperbaiki luaran kardiovaskular.<sup>23</sup>

Terapi statin dengan dosis beban (*loading dose*) dalam jangka pendek yang diberikan sebelum intervensi koroner perkutan pada pasien angina stabil atau sindrom koroner akut tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI-ACS) berpotensi menurunkan kejadian infark miokard pascaprocedural dan kematian tanpa memandang apakah pasien telah mendapatkan terapi statin jangka panjang sebelumnya.<sup>252-254</sup> Efikasi statin bagi pasien STEMI yang menjalani tindakan intervensi koroner perkutan primer belum jelas. Sebuah studi yang membandingkan efek statin dosis tinggi (atorvastatin 80 mg) terhadap

statin dosis rendah (atorvastatin 10 mg) pada pasien STEMI yang menjalani intervensi koroner perkutan primer menunjukkan tidak ada beda luaran kardiovaskular.<sup>255</sup> Studi ini melaporkan terapi statin dosis tinggi memperbaiki luaran sekunder berupa perbaikan perfusi mikrosirkulasi dari miokardium. Berdasarkan studi yang ada, terapi statin dosis tinggi dianjurkan bagi pasien dengan PJK kronik atau NSTEMI-ACS yang menjalani prosedur intervensi koroner perkutan tanpa memandang terapi statin sebelumnya.

## **XI. PEMANTAUAN PARAMETER LIPID DAN ENZIM**

Panduan pemantauan parameter lipid dan enzim bagi pasien yang mendapat terapi penurun lipid dapat dilihat pada Tabel 14. Pemantauan parameter lipid ditujukan untuk evaluasi keberhasilan terapi. Pemantauan enzim seperti ALT dan CK ditujukan untuk melihat kemungkinan toksisitas statin.

Tabel 14. Pemantauan paramater lipid dan enzim bagi pasien dalam terapi penurun lipid<sup>4</sup>

Pemeriksaan lipid
<p>Seberapa sering lipid perlu diperiksa?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sebelum memulai pengobatan penurun lipid sebaiknya dilakukan 2 kali pemeriksaan dengan jeda 1-12 minggu, kecuali pada kondisi di mana disarankan pengobatan segera seperti ACS dan pasien dengan risiko sangat tinggi</li> </ul>
<p>Seberapa sering lipid perlu diperiksa setelah terapi diberikan?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8(±4) minggu setelah terapi dimulai</li> <li>- 8(±4) minggu setelah penyesuaian dosis/jenis obat sampai target tercapai</li> </ul>
<p>Seberapa sering lipid perlu diperiksa setelah target atau nilai lipid yang optimal tercapai?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Setahun sekali (kecuali bila ada masalah kepatuhan atau alasan lain yang mengharuskan pemeriksaan dilakukan lebih sering)</li> </ul>
Pengawasan enzim hati dan otot
<p>Seberapa sering enzim hati (ALT) perlu diperiksa pada pasien dengan obat penurun lipid?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sebelum pengobatan dimulai</li> <li>- Sekali di minggu 8-12 setelah pengobatan dimulai dan di minggu 8-12 setelah setiap kali dosis ditingkatkan</li> <li>- Di luar itu, kontrol ALT rutin selama pengobatan dislipidemia tidak disarankan</li> </ul>
<p>Bagaimana bila enzim hati meningkat pada pasien dengan obat penurun lipid? Jika ALT &lt;3 kali batas atas normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lanjutkan pengobatan</li> <li>- Periksa kembali enzim hati 4-6 minggu kemudian</li> </ul> <p>Jika ALT meningkat hingga ≥3 kali batas atas normal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hentikan pengobatan penurun lipid atau kurangi dosis dan periksa kembali enzim hati 4-6 minggu kemudian</li> <li>- Terapi dapat diberikan kembali dengan hati-hati setelah ALT kembali normal</li> <li>- Jika ALT tetap tinggi, periksa kemungkinan penyebab lain</li> </ul>
<p>Seberapa sering CK perlu diperiksa pada pasien dengan obat penurun lipid?</p> <p>Sebelum pengobatan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sebelum pengobatan dimulai</li> <li>- Bila CK di awal mencapai 4 kali batas atas normal, jangan mulai pengobatan; periksa ulang</li> </ul> <p>Pengawasan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pengawasan CK rutin tidak diperlukan</li> <li>- Periksa CK bila pasien menderita mialgia</li> </ul> <p>Waspadai miopati dan peningkatan CK pada pasien berisiko seperti: pasien berusia lanjut, pasien dengan terapi lain yang dapat berinteraksi, pasien yang menjalani berbagai jenis pengobatan, pasien dengan penyakit hati atau ginjal, atau atlet.</p>

tabel bersambung ke halaman selanjutnya →

**Bagaimana bila CK meningkat pada pasien dengan terapi penurunan lipid?**

**Nilai kembali indikasi pemberian statin.**

**Bila CK  $\geq 4$  kali batas atas normal:**

- Bila CK  $>10$  kali batas atas normal: hentikan pengobatan, periksa fungsi ginjal dan monitor CK setiap 2 minggu
- Bila CK  $<10$  kali batas atas normal dan tidak ada gejala: lanjutkan terapi penurunan lipid sambil tetap monitor CK
- Bila CK  $<10$  kali batas atas normal dan terdapat gejala: hentikan statin dan monitor normalisasi CK sebelum mencoba lagi pemberian statin dengan dosis lebih rendah
- Pertimbangkan kemungkinan peningkatan CK sesaat karena alasan lain seperti kelelahan
- Pertimbangkan miopati bila CK tetap tinggi
- Pertimbangkan terapi kombinasi atau pengobatan lain

**Bila CK  $<4$  kali batas atas normal:**

- Bila tidak ada gejala otot, lanjutkan statin (pasien perlu dipesanan untuk melaporkan gejala; periksa CK)
- Bila terdapat gejala otot, monitor gejala dan CK secara teratur
- Bila gejala menetap, hentikan statin dan nilai kembali gejala setelah 6 minggu; nilai kembali indikasi pemberian statin
- Pertimbangkan pemberian kembali statin jenis yang sama atau jenis lain
- Pertimbangkan pemberian statin dosis rendah, pemberian regimen selang-seling setiap 2 hari sekali atau sekali/dua kali seminggu atau terapi kombinasi

Untuk penjelasan lebih detail mengenai peningkatan CK dan penatalaksanaan gejala otot selama terapi statin, lihat Gambar 3

## DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013
2. Tim Biomedis Riset Kesehatan Dasar, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Bidang Biomedis. 2010:20-5
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Zoglu LT, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;0:1–14. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
4. Catapano AL, Graham I, Backer GD, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen T, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano

JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

5. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996–3003
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509
7. Kastelein JJ, Nissen SE, Rader DJ, Hovingh GK, Wang MD, Shen T, Krueger KA. Safety and efficacy of LY3015014, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a randomized, placebo-controlled Phase 2 study. *Eur Heart J* 2016;37:1360–1369
8. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536–545
9. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TP, for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
11. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC, for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488
12. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RPT, Turner T, Visseren FLJ, Wijngaard P, Wright RS, M.D., Kastelein JJP. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius

H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397

14. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, Falk E. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People, The Biolmage Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:881-891
15. Savarese G, Gotto, JR AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090–9
16. 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;376:1670-81
17. 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.
18. Rubins H B, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wiites J. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8
19. Barter P J, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. ILLUMINATE investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22
20. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
21. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–12
22. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE, for the ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933-42



23. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJV, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS, for the dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99
24. Ko DT, MD, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PA, Booth GL, MD, Hogg W, Jackevicius CA, Lee DS, MD, Wijesundera HC, Wilkins JT, Tu JV, MD. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions. The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2073-2083
25. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9
26. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A and Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128:1298–309
27. Cully M. Lipids: Remnant cholesterol is associated with ischaemic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:119
28. 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;61:427–436
29. Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, Lirette ST, Griswold ME, Martin SS, Blaha MJ, Kulkarni KR, Correa C, D'Agostino RB, Jones SR, Toth PP, on behalf of the Lipoprotein Investigators Collaborative (LIC) Study Group. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002765 doi: 10.1161/JAHA.115.002765
30. Hong LF, Yan XN, Lu ZH, Fan Y, Ye F, Wu Q, Luo SH, Yang B, Li JJ. Predictive value of non-fasting remnant cholesterol for short-term outcome of diabetics with new-onset stable coronary artery disease. *Lip Health Dis* 2017; DOI 10.1186/s12944-017-0410-0
31. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83
32. Ridker P M, 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;294:326-33

33. Sniderman A D, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoprotein versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment. *Lancet* 2003;361:777-80
34. Robinson J G, 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;53:316-22
35. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000
36. Grundy S M, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WmJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Luepker RV, McBride P, McKenney JM, Pasternak RC, Stone NJ, Horn LV. 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. Washington, DC: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2002;NIH Publication No.02:5215
37. Taskinen M R, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846-55
38. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan 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;364:937-52
39. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
40. Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de FU, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-28
41. Greene D J, Skeggs JW, Morton RE. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). *J Biol Chem* 2001;276:4804-11
42. Skeggs J W, Morton RE. LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. *J Lipid Res* 2002;43:1264-74
43. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94:350-6

44. Kwiterovich P OJ. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90
45. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med* 2009;150:474-84
46. Friedewald W T, 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
47. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GF, Grazyna Syniewska G, Wiklund O, Boren J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944–1958
48. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Bore'n J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83–90
49. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014;2014:261878
50. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, DeFilippis AP, Blumenthal RS, R. Jones SR. Friedewald-Estimated Versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:732-739
51. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013;310:2061–2068
52. Kannan S, Mahadevan S, Ramji B, Jayapaul M, Kumaravel V. LDL-cholesterol: Friedewald calculated versus direct measurement-study from a large Indian laboratory database *Indian J Endocr Metab* 2014;18:502-4
53. Naoto Fukuyama N, Homma K, Wakana N, Kudo K, Suyama A, Ohazama H, Tsuji C, Ishiwata K, Eguchi Y, Nakazawa H, Tanaka E. Validation of the Friedewald Equation for Evaluation of Plasma LDL-Cholesterol. *J Clin Biochem Nutr.* 2008;43:1–5
54. Liau SY, Izham MIM, Hassali MA, Shafie AA. A literature review of the cardiovascular risk-assessment tools: applicability among Asian population. *Heart Asia* 2010:15-18

55. D'Agostino R BS, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53
56. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
57. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176
58. 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;336:1475–1482
59. 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;105:310–315
60. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73
61. Ray KK, Kastelein JJP, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, Catapano AL, Reiner Z, Luscher TF. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35:960–968
62. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115–121
63. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331
64. Piepoli MS, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Ilgen HL, Vidal PM, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar, Smulders Y, Tiberi

- M, van derWorp HB, van Dis I, Verschuren WMM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
65. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boe IH, Deedwania P, Eckel RH, Ershow AG, Fradkin F, MD; Inzucchi SE, Kosiborod M, Nelson RG, Patel MJ, MD; Pignone M, Quinn L, Schauer PR, Selvin E, Vafiadis DK. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:000-000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000230
  66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405
  67. 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;380:581–590
  68. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K., Kastelein JJP. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab. Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471–82
  69. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, Lopez-Jaramillo P, Leite LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, M. Keltai, Sliwa K, Peters RJG, Held C, Chazova I, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31
  70. Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1979;60:427-39
  71. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, JKjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D for The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818

72. Nordestgaard B G, Chapman J, Ray K, Bore´n 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, Tokgo`zoglu L, Tybjærg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53
73. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211-7
74. Jones P H, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60
75. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C., Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315
76. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-94
77. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012; 223: 251-61
78. Barrios V, Amabile N, Paganelli , Chen J-W, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R, Vandormael K. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005, 59, 12, 1377–1386
79. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;00:000–000. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a

80. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Luscher TF, Sinning D, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2016; 0:1–11. doi:10.1093/eurheartj/ehw480
81. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One*. 2010;5:e9220
82. Beliard S, Carreau V, Carrie A, et al. Improvement in LDL cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis*. 2014;234:136–141
83. Kastelein JJP, Hovingh GK, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, Zhao J, Minini P, Farnier M. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11:195-203
84. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M., Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, MD, Scott R, Wasserman SM, Bays H, MD, for the MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2531–40
85. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJP, Colhoun HM,. Robinson JG, Merlet L, Pordy R, Baccara-Dinet MT. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;176:55–61
86. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Avena M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2015;372:1489–1499
87. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S., Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568–580
88. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014;114:1682–9
89. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Bore´n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgo˘zoglu L, Tybjærg-Hansen A, Watts GF. 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;32:1345–1361

90. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7
91. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesañniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61
92. Jun M, Foote C, Lu J, 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
93. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74
94. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1834-1842
95. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-2
96. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–818
97. Ford E S, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-98
98. Mensink R P, 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;77:1146-55
99. Harris W S. Omega-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular Disease : A Science Advisory From the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:902-7
100. Denmacker P N, Reijnen IG, Katan MB, Stuyt PM, Stalenhoef AF. Increased removal of remnants of triglyceride-rich lipoproteins on a diet rich in polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 1991;21:197-203
101. Zheng C, Khoo C, Furtado J, Ikewaki K, Sacks FM. Dietary monounsaturated fat activates metabolic pathways for triglyceride-rich lipoproteins that involve apolipoproteins E and C-III. *Am j Clin Nutr* 2008;99:272-81



102. Lichtenstein A H, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999;340:1933-40
103. Katan M B, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Ann Rev Nutr* 1995;15:473-93
104. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8
105. NCEP 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
106. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42
107. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:999-1008
108. Magkos F, Tsekouras YE, Prentzas KI, Basioukas KN, Matsama SG, Yanni AE, Kavouras SA, Sidossis LS. Acute exercise-induced changes in basal VLDL-triglyceride kinetics leading to hypotriglyceridemia manifest more readily after resistance than endurance exercise. *J Appl Physiol* 2008;105:1228-36
109. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009;60:614-32
110. Kelley G A, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;48:9-19
111. Couillard C, Despre's JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1226-32
112. Kraus W E, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB., McCartney JS BC, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz C. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92
113. Duncan G E, Anton SD, Sydean SJ, Newton RL Jr, Corsica JA, Durning PE, Ketterson TU, Martin AD, Limacher MC, Perri MG. Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2005;165:2362-9

114. Durstine J L, Summer AC. Physical Activity, Exercise, Blood Lipids, and Lipoproteins. In Moffatt JR, Stamford B, Eds. Lipid Metabolism and Health. Boca Raton: CRC Press 2006
115. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, Van der Schouw YT, Spencer E, Moons KGM, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Barnia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20
116. Inoue S. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. WHO International Obesity Task Force 2000
117. Prospective study collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373
118. Dattilo A M, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am j Clin Nutr* 1992;56:320-8
119. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013
120. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283-90
121. Stone N J. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78:117-41
122. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:259-78
123. Hendriks H F, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:319-27
124. Katan M B, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78
125. Abumweis S S, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52
126. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772-80

127. Jenkins D J, Kendall CW, Vidgen E, Mehling CC, Parker T, Seyler H, Faulkner D, Garsetti M, Griffin LC, Agarwal S, Rao AV, Cunnane SC, Ryan MA, Connelly PW, Leiter LA, Vuksan V, Josse R. The effect on serum lipids and oxidized low-density lipoprotein of supplementing self-selected low-fat diets with soluble fiber, soy, and vegetable protein foods. *Metabolism* 2000;49:67-72
128. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease: final rule. *Federal Register* 1998;63:8103-21
129. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease: proposed rule. *Federal Register* 1997;62:28234-45
130. Rideout T C, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023-33
131. Harris W S. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am j Clin Nutr* 1997;65 (suppl.):1645S-54S
132. Prasad K. Flaxseed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:369-77
133. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26
134. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-60
135. Yokoyama M OH, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8
136. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82
137. Bilheimer D W, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4124-8
138. Barter P J, Brandrup-Wognsen G , Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546-53

139. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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
140. Downs J R, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22
141. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7
142. 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
143. Sacks F M, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9
144. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, McFarlane PW, Cobbe SM, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357:1477-86
145. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011
146. Nelson R G, Tuttle KR, Bilous RW, Gonzalez-Campoy JM, Mauer M, Molitch ME, Sharma K, Judith Fradkin E, Narva AS. KDOQI Clinical Practice Guideline For Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86
147. Pasternak R C, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72
148. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453
149. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404

150. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:743-59
151. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Statin Drugs - Drug Safety Communication: Class Labeling Change. 2012
152. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;735-42
153. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623
154. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849
155. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802
156. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008203
157. Reckless JP D, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Lis K, Brudi P, Allen C. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract* 2008;62:539-54
158. Rossebø A B, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdtts E, Gohlke-Ba'rwolf C, Holme I, Kesa'niemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56
159. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-94
160. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2008;62:88-96

161. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66
162. 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
163. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting *PCSK9* for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273–293
164. Watts GF, Chan DC, Dent R, et al. Factorial effects of evolocumab and atorvastatin on lipoprotein metabolism. *Circulation* 2017; 135: 338-51
165. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, et al. Effects of *PCSK9* inhibition with alirocumab on lipoprotein metabolism in healthy humans. *Circulation* 2017; 135:352-62
166. Wittrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nat Rev Genet* 2015; 16: 543-52
167. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JE, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med* 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1614062
168. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD, Stahl N, Brunet A, Lecorps G, Colhoun HM. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. *N Engl J Med* 2017, DOI: 10.1056/NEJMc1616623)
169. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RBS, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40–51
170. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Wieland DM, Henry RR, Cariou B, Dinnet MTB, Pordy R, Merlet L, Eckel RH. No effect of *PCSK9* inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J* 2016;37:2981–2989
171. Tyroler H A. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-9C
172. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colessevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:401–409
173. Knopp R H. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511

174. 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;317:1237–1245
175. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379
176. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–148
177. Barter P J, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:160-7
178. REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Chen F, Sammons E, Hopewell JC, Wallendszus K, Stevens W, Valdes-Marquez E, Wiviott S, Cannon CP, Braunwald E, Collins R, Landray MJ. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)—A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2017;187:182-90
179. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, Ketchum SB, Doyle Jr RT, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM, on behalf of the REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial. *Clin Cardiol* 2017;40:138–148
180. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–1141
181. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet.* 2009;10:109-21
182. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274–1283
183. Gaddi AV, Cicero AFG, Odofo FO, Poli A, Paoletti R; the Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical recommendations for familial combined hyperlipidemia diagnosis and management: an update. *Vasc Dis Prev* 2007;4:229-36
184. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al. A proposal to redefine familial

combined hyperlipidaemia – Third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the Scientific Sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71-3

185. Gaddi A, Galetti C, Paucillo P, et al. On behalf of the Committee of experts of the Atherosclerosis and Dysmetabolic Disorders Study Group. Familial combined hyperlipoproteinemia: expert panel position on diagnostic criteria for clinical practice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:304–11
186. Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11:259-73
187. Hokanson JE, Austin MA, Zambon A, Brunzell JD. Plasma triglyceride and LDL heterogeneity in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:427-3
188. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274–282
189. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. A case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003; 108: 519-23
190. Cicero AFG, Derosa G, Maffioli P, Reggi A, Grandi E, Borghi C. Influence of metabolic syndrome superposition on familial combined hyperlipoproteinemia cardiovascular complication rate. *Arch Med Sci* 2013;9:238-242
191. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Sol JM, et al. Decreased circulating Fas ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis: normalization by atorvastatin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1188–94
192. Sirtori CR, Calabresi L, Pisciotta L, et al. Effect of statins on LDL particle size in patients with familial combined hyperlipidemia: a comparison between atorvastatin and pravastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:47–55)
193. Bredie SJ, Westerveld HT, Knipscheer HC, et al. Effects of gemfibrozil or simvastatin on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, apolipoprotein-CIII and lipoprotein(a) in familial combined hyperlipidaemia. *Neth J Med* 1996;49:59–67
194. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, Kontopoulos AG. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13
195. Tato F, Keller C, Wolfram G. 1993. Effects of fish oil concentrate on lipoproteins and apolipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *Clin Investig* 1993;71:314–18



196. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214-25
197. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-20
198. Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and management of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: too late and too little. *Circulation* 2016;134:710-2
199. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Bore'n J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490
200. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–896
201. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999
202. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuis MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59–65
203. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S4–20
204. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95:20–6
205. Bugiardini R, Estrada JL, Nikus K, Hall AS, Manfrini O. Gender bias in acute coronary syndromes. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:276–84
206. Shehab A, Al-Dabbagh B, AlHabib KF, et al. Gender disparities in the presentation, management and outcomes of acute coronary syndrome patients: data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE–2). *PLoS One* 2013;8:e55508
207. Kostis W J, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. . Meta-Analysis of Statin Effects in Women Versus Men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572-82

208. Lewis S J, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. for the CARE investigators Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9
209. Miettinen T A, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211-8
210. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–58
211. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376
212. Ziemann SJ, Ouyang P. Statins for primary prevention in older adults: who is high risk, who is old, and what denotes primary prevention? *Ann Intern Med*. 2010;152:528–30
213. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin Use for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 139. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. AHRQ publication 14-05206-EF-2
214. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:420
215. Alberti K G, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. . 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;120:1640-5
216. 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;56:1113-32
217. Hillier T A, Rizzo JH, Pedula KL, Cauley JA, Schwartz AV, Ensrud KE, Browner WS. . Increased Mortality Associated With the Metabolic Syndrome in Older Women With Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2258-60
218. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Boren J. . Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-36

219. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. . Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:493-8
220. Colhoun H M, 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): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96
221. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;63:181–187
222. Marcovecchio ML, Woodside J, Jones T, Daneman D, Neil A, Prevost T, Dalton TRN, Deanfield J, Dunger DB, on behalf of the AddIT Investigators. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT): Urinary Screening and Baseline Biochemical and Cardiovascular Assessments. *Diab Care* 2014;37 805-813
223. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1605–1612
224. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polon'ski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758–767
225. Fellström B C, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gönshagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. . Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407
226. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. . Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48
227. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. 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;72:35–44
228. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019

229. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019
230. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA, Monyak JT, Parving HH, Remuzzi G, Sowers JR, Vidt DG. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET 1): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:181-90
231. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351–357
232. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–557
233. 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
234. LaRosa J C, 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
235. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63
236. Byington R P, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. . *Circulation* 2001;103:387-92
237. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. . Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25:814-20
238. Iso H, Jacobs, Jr. DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. . Serum Cholesterol Levels and Six-Year Mortality from Stroke in 350,977 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. . *N Engl J Med* 1989;320:904-10
239. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. . Effects of Cholesterol and Inflammation-Sensitive Plasma Proteins on Incidence of Myocardial Infarction and Stroke in Men. *Circulation* 2002;105:2632-7
240. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-53

241. Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. . Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001;357:922-25
242. Salmoirago-Blotcher E, Hovey KM, Andrews CA, Robinson JG, Johnson KC, Wassertheil-Smolter S, Crawford S, Qi L, Martin LW, Ockene J, Manson JE. Statin use and risk of haemorrhagic stroke in a community-based cohort of postmenopausal women: an observational study from the Women's Health Initiative. *BMJ Open* 2015;5:e007075.doi:10.1136/bmjopen-2014-007075
243. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–2156
244. 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
245. Tai SY, Lin FC, Lee CY, Chang CJ, Wu MT, Chien CY. Statin use after intracerebral hemorrhage: a 10-year nationwide cohort study. *Brain and Behavior* 2016; doi: 10.1002/brb3.487
246. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011;68:573-579
247. Ray K K, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-10
248. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718
249. 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. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316
250. Lee K H, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, In Whan Seong IW, Hong T J, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, MD, Rha SW, Bae JH, Cho JW, Park SJ, KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) Investigators. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1664-71
251. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIprevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55

252. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65
253. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richich Gi, Di Sciascio G, on behalf of the ARMYDA Investigators. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention Results From the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2004;110:674-8
254. Winchester D E, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1099-109
255. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332–339





ISBN 978-602-27885-53-0



9 786027 188553 0