

# ДИСЛІПІДЕМІЇ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

---

КОНСЕНСУСНА ЗАЯВА УКРАЇНСЬКОЇ  
АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ  
В УПРАВЛІННІ ДИСЛІПІДЕМІЯМИ ПРИ ЕНДОКРИННИХ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА АЛГОРИТМИ ПРОФІЛАКТИКИ  
СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ — ПІДСУМКИ 2024 РОКУ

# АВТОРИ:

1. **Черська Марія Сергіївна**, доктор медичних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України».
2. **Тронько Микола Дмитрович**, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України.
3. **Ковзун Олена Ігорівна**, заступник директора з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України», доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАМН України.
4. **Орленко Валерія Леонідівна**, заступник директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України», керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, доктор медичних наук.
5. **Соколова Любов Костянтинівна**, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України».
6. **Большова Олена Василівна**, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України».
7. **Терехова Галина Миколаївна**, керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України», старший науковий співробітник, кандидат медичних наук.
8. **Клочкова Вікторія Миколаївна**, науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН України».

## РЕЗЮМЕ

Лікування ліпідних порушень починається зі зміни способу життя, що включає поліпшення харчування, фізичної активності, ваги та інших факторів, що впливають на ліпіди. Важливою необхідністю є врахування вторинних причин ліпідних розладів та визначення необхідності фармакологічної терапії.

Алгоритм пошуку рішення щодо вибору гіполіпідемічної терапії повинен розпочинатися з визначення серцево-судинного ризику (ССР).

Пацієнтів з екстремально високим ССР слід лікувати до досягнення цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) < 1 ммоль/л (40 мг/дл). Пацієнтам з дуже високим ССР, слід призначати гіполіпідемічну терапію для досягнення рівня ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл).

Лікування пацієнтів із високим та помірним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) слід проводити та продовжувати до досягнення рівня ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) та < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл).

У всіх випадках лікування слід інтенсифікувати додаванням інших засобів, що знижують рівень ХС ЛПНЩ (наприклад, інгібіторів пропротеїнконвертази субтилізину/кексину типу 9, езетимібу, колесевеламу або бемпедової кислоти) для досягнення цілей лікування.

При корекції рівня тригліцеридів (ТГ) бажана мета становить < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Терапію статинами слід поєднувати з фібра-том, омега-3 жирними кислотами та/або ніацином для зниження рівня ТГ у всіх пацієнтів з рівнем ТГ  $\geq$  5,6 ммоль/л (500 мг/дл). Ікосапент етил слід додавати до статину у будь-якого пацієнта зі встановленим АССЗ або діабетом із  $\geq$  2 факторами ризику ASCVD та ТГ від 1,5 до 5,5 ммоль/л (135–499 мг/дл) для запобігання атеросклеротичним подіям. Також описано непереносимість статинів та управління додатковими факторами ризику, такими як підвищений рівень ліпопротеїн (а) (Lp(a)).

## ЗМІСТ:

I. Дисліпідемічні стани.....	8
II. Вторинні причини ліпідних розладів (окремі ендокринні розлади).....	12
Дисліпідемії при дисфункції гіпоталамуса.....	15
Дисліпідемії при акромегалії.....	17
Дисліпідемії при ендогенному гіперкортицизмі (хвороба Кушинга).....	20
Дисліпідемії при аутоімунних захворюваннях щитовидної залози...	22
Дисліпідемії при метаболічному синдромі та ожирінні.....	24
Дисліпідемії у дітей та підлітків з цукровим діабетом 1 типу.....	27
Дисліпідемії у людей з цукровим діабетом 2 типу.....	30
III. Скринінг та оцінка ліпідних розладів і ризик атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань.....	35
IV. Категорії ризику атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань та цілі лікування.....	41
V. Рекомендації щодо способу життя.....	44
VI. Зниження ЛПНЩ до мети. Характеристики препаратів для лікування дисліпідемії.....	46
VII. Контроль непереносимості статинів та безпека.....	54
VIII. Оцінка та лікування підвищеного ліпопротеїна (а).....	57

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ССР – серцево-судинний ризик.  
ASCVD = ACC3 – атеросклеротичне серцево-судинне захворювання.  
ТГ – тригліцериди.  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності.  
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.  
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності.  
ЗХ – загальний холестерин.  
ХС – холестерин.  
МАСЕ – великі серцево-судинні події.  
ХХН – хронічна хвороба нирок.  
ЦД – цукровий діабет.  
ЦД2- цукровий діабет 2 типу.  
ІХС – ішемічна хвороба серця.  
СН – серцева недостатність.  
Не-ЛПВЩ – не- ліпопротеїди високої щільності.  
Lp(a) = ЛП (a) – ліпопротеїн (a).  
apoA – аполіпопротеїн А.  
apoB – аполіпопротеїн В.  
ССЗ – серцево-судинні захворювання.  
АГ – артеріальна гіпертензія.  
ЩЗ – щитоподібна залоза.  
GLP-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду.  
SGLT2 – інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2.

## ВСТУП

Перед вами алгоритм комплексного лікування дисліпідемій та профілактики ССЗ Українського товариства ендокринологів, який надає клініцистам практичні рекомендації щодо цілісного ставлення до пацієнта, оцінки його спектру ризиків та ускладнень, а також підходів до лікування на основі доказів.

Попри прогресивний розвиток кардіології та ендокринології у цілому, ACC3 залишаються провідною причиною смерті в усьому світі. Наприклад, у Сполучених Штатах ІХС, СН та інсульт вражають 24,3 мільйона людей (9% населення), а 29% і 26% дорослих мають підвищений рівень ХС ЛПНЩ та ТГ, відповідно, з ризиком розвитку серйозних побічних ефектів у вигляді МАСЕ.

Контроль концентрації частинок атерогенного ХС є основоположним для профілактики ACC3, включно з ІХС. Фактори ризику дисліпідемії, включаючи ожиріння, ХНН та ЦД, неухильно зростають протягом останніх десятиліть і, як очікується, продовжуватимуть зростати.

Вплив підвищення рівня ліпідів у людей віком до 55 років більш вагомий для ризику розвитку ІХС, ніж підвищення рівня ліпідів у більш пізньому віці, що свідчить про те, що відповідне лікування пацієнтів з дисліпідемією є важливим протягом усього життя.

# I. ДИСЛІПІДЕМІЧНІ СТАНИ

Дисліпідемія включає низку станів, які в основному визначаються підвищеними рівнями ліпопротеїнів, включаючи ХС ЛПНЩ і ХС ЛПНШ (не-ЛПВЩ), а також підвищений рівень ТГ. Усі ці умови незалежно підвищують ризик АССЗ.

## Коротка інформація про параметри ліпідного обміну

Гідрофобні ліпіди не розчиняються в плазмі крові й для доставки в тканини упаковані в ліпопротеїни з ефірами ХС та ТГ в ядрі й фосфоліпідами, вільним ХС та білковими компонентами аполіпопротеїнами на поверхні.

У крові ліпопротеїни здійснюють транспортування ліпідів до систем утворення енергії в тканинах, запасання ліпідів, долучаються до синтезу стероїдних гормонів, утворення жовчних кислот. Ліпопротеїни складаються з естерифікованого та неестерифікованого ХС, ТГ та фосфоліпідів, а також аполіпопротеїнів, які є структурними компонентами, лігандами для зв'язування клітинних рецепторів, а також активаторами або інгібіторами ферментів. У крові присутні 6 основних класів ліпопротеїнів: хіломікрони, ЛПДНЩ, ліпопротеїни середньої щільності (ЛПСЩ), ЛПНЩ, Lp(a), ЛПВЩ [Feingold 2022].

АпоА1, основний білковий компонент ЛПВЩ, є поліпептидом з 243 амінокислот та молекулярною масою 28 кДа. ЛПВЩ, що циркулюють, містять одну або кілька частинок АпоА1. АпоА1 синтезується переважно в печінці та тонкому кишківнику [Kareinen 2018]. Останні дані свідчать про те, що, регуляція клітинного гомеостазу ХС, ЛПВЩ та АпоА1 призводить до регуляції запальних реакцій в ендотеліальних клітинах та інших типах клітин, які активуються прозапальними подразниками в артеріальній інтимі. Було встановлено, що підвищений рівень ЛПВЩ та АпоА1 у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком

розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АпоА1 також характеризуються протидіабетичними властивостями. Підвищення рівня ЛПВЩ та АпоА1 у плазмі покращує глікемічний контроль у хворих на ЦД 2-го типу внаслідок посилення функції β-клітин підшлункової залози та підвищення чутливості до інсуліну. АпоА1 також стимулює поглинання глюкози *in vivo* в скелетних та серцевих м'язах.

Гідрофобне ядро ЛПНЩ складається з приблизно 170 ТГ, 1500 складних ефірів ХС, гідрофільної оболонки, що складається з 700 молекул фосфоліпідів, близько 500 молекул нестерифікованого ХС та однієї великої копії АпоВ з молекулярною масою 500 кДа. АпоВ є основним аполіпопротеїном і є носієм для наступних ліпідів: хіломікронів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПСЩ та Lp(a) [Nurmohamed 2021]. АпоВ не міститься в ЛПВЩ, останні відновлюються до ліпопротеїнів з ароА. Печінковий АпоВ має молекулярну масу 540 кДа. Відомо дві форми АпоВ — АпоВ48 (із тонкого кишківника) та АпоВ100 (із печінки) [Taskinen 2021]. В умовах окисного стресу окислення ЛПНЩ відбувається в процесі перекисного окислення ліпідів, в основному за участю молекул фосфоліпідів. При патологічних станах ліпопротеїни плазми, що містять АпоВ, проникають через пошкоджений ендотелій у субендотеліальну інтиму судин, окислюючись активними формами кисню ROS (reactive oxygen species).

Усі АпоВ-вмісні ліпопротеїни, діаметр яких < 70 нм, включаючи дрібні ліпопротеїни, багаті ТГ, здатні проникати через ендотеліальний бар'єр, особливо у разі наявності ендотеліальної дисфункції. АпоВ-ліпопротеїни затримуються у стінці артерій та ініціюють складний процес, результатом якого є відкладення ліпідів та формування атероми. Пацієнти з високою концентрацією АпоВ-вмісних ліпопротеїнів мають відкладення більшої кількості частинок з плазми й акумуляція ліпідів у них відбувається швидше, що призводить до збільшення вмісту ліпідів та прогресії атеросклеротичної бляшки. Оскільки з часом, при відкладенні нових частинок ароВ-ліпопротеїнів, відбувається збільшення атеросклеротичної бляшки, її розмір

визначатиметься як концентрацією циркулюючих ЛПНЩ та інших ароВ-ліпопротеїнів, так і загальною тривалістю контакту із цими ліпопротеїнами.

Рівень ХС ЛПНЩ у плазмі залежить від кількості ХС, що переноситься частинками ЛПНЩ, що містять АпоВ, та дозволяє оцінити концентрацію циркулюючих ЛПНГ. Численні епідеміологічні дослідження свідчать про чітку залежність між абсолютною зміною рівня ХС ЛПНЩ плазми та ризиком ССЗ атеросклеротичного генезу [Richardson 2020; Jung 2022]. Наявні дані біологічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що ХС ЛПНЩ пов'язані з ризиком розвитку ССЗ, а також про те, що зниження рівня ХС ЛПНЩ призводить до зменшення ризику ССЗ пропорційно до абсолютного зниження ХС ЛПНЩ. Вплив ХС ЛПНЩ на ризик ССЗ, обумовлених атеросклерозом, визначається як їх вмістом, так і тривалістю контакту із ХС ЛПНЩ. Клінічна ефективність зниження ХС ЛПНЩ визначається зменшенням циркулюючих частинок ЛПНЩ, що оцінюється за рівнем АпоВ, який зазвичай відображає зменшення кількості ХС, що переноситься цими частинками. Отже, ефективність терапії, спрямованої на зниження ХС ЛПНЩ шляхом зменшення кількості частинок ЛПНЩ, буде пропорційна абсолютному зниженню ХС ЛПНЩ, оскільки в середньому редукція ХС ЛПНЩ та частинок ЛПНЩ відбуватиметься паралельно.

Частинки ЛПДНЩ, багаті на ТГ, переносять основну кількість циркулюючих ТГ. Відповідно, концентрація ТГ у плазмі відображає концентрацію циркулюючих Апо-вмісних ліпопротеїнів, багатих на ТГ.

Нещодавні дослідження показали, що вплив на ліпопротеїніпази, які розщеплюють ТГ збагачених ліпідами ліпопротеїнів плазми крові (в першу чергу хіломікронів та ЛПДНЩ), та вплив на рецептори ЛПНЩ, що забезпечують ендоцитоз ЛПНЩ збагачених ХС та сприяють зниженню ХС ЛПНЩ, мають однаковий ефект на ризик ССЗ в розрахунку на зміни рівня АпоВ. Отже, всі АпоВ-вмісні ліпопротеїни мають однаковий вплив на ризик ССЗ [Feingold 2024]. У цілому, результати цих досліджень свідчать про те, що вплив ліпопротеїнів,

збагачених ТГ, на ризик ССЗ атеросклеротичного генезу визначається концентрацією АпоВ, а не рівня ТГ як таких.

Дисліпідемічні стани	
<p>Гіперхолестеринемія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначається відносно ризику; див. Слайд IV</li> </ul> <p>Гіпертригліцеридемія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рівень ТГ &gt; 150 мг/дл; тяжкий ступінь - ТГ &gt; 500 мг / дл</li> </ul> <p>Сімейна комбінована (змішана) гіперліпідемія</p> <p>Сімейна гіперхолестеринемія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гетерозиготний: асоціюється з рівнем ХС ЛПНЩ &gt; 190 мг/дл (&gt; 160 мг/дл у дітей); поширеність 1 на 250</li> <li>Гомозиготний: ХС ЛПНЩ &gt; 500 мг/дл; поширеність 1 на 1 млн.</li> </ul>	<p>Підвищений рівень ЛП(а)</p> <p>Синдром сімейної хіломікронемії (ССХ)</p> <p>Інші рідкісні генетичні захворювання</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Сімейна гіпо-альфа-ліпопротеїнемія</li> <li>Сімейна дис-бета-ліпопротеїнемія</li> <li>Гіпо-альфа-ліпопротеїнемія</li> <li>Бета-ситостеринемія</li> <li>Дефіцит лізосомальної кислотної ліпази</li> <li>Ліподистрофія</li> </ul>

Ліпопротеїн(а), або Lp(a), є ЛПНЩ з ароА, приєднаним до компоненту ароВ. Приблизно 20% населення світу має підвищений рівень цієї проатеросклеротичної частки.

Гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія є часто є вторинним щодо інших захворювань.

Найбільш поширеними первинними дисліпідеміями є підвищений рівень Lp(a), змішана дисліпідемія та комбінована - підвищення рівня як ХС, так і ТГ. Ця комбінація також спостерігається у двох набагато менш поширених станах: сімейній комбінованій гіперліпідемії та дисбеталіпопротеїнемії. Сімейна комбінована гіперліпідемія характеризується підвищеним рівнем ХС або ТГ у  $\geq 2$  родичів першого ступеня спорідненості (часто зустрічається послідовно, а не одночасно), разом з обтяженим сімейним анамнезом передчасного розвитку ASCVD, та має приблизну популяційну кореляцію від 1 до 3% (3,15).

Дис-бета-ліпопротеїнемія (дисліпідемія III типу) полягає в надлишку ліпопротеїнів, збагачених ХС, із залишковими ТГ. Це також пов'язано з передчасним ASCVD, але нечасто з сильним сімейним анамнезом через загальну рецесивну спадковість.

## II. ВТОРИННІ ПРИЧИНИ ЛІПІДНИХ РОЗЛАДІВ

Після діагностики дисліпідемії слід виключити вторинні причини розладу, щоб виключити випадки, які можна лікувати або вилікувати за допомогою підходів, які не включають препарати, що знижують рівень ХС або ТГ.

Діагностика вторинних причин повинна починатися з повної медичної, сімейної історії та історії харчування для виявлення додаткових факторів ризику, в тому числі генетичних особливостей. Обов'язково проводиться лабораторне дослідження рівня глюкози, функції щитовидної залози, печінки та нирок. Зрештою, слід зібрати список усіх супутніх препаратів, а також дієтичних добавок, оскільки багато з них впливають на ліпіди.

У розвинених країнах найбільш поширена вторинна дисліпідемія.

Причиною дисліпідемії є малорухливий спосіб життя з дефіцитом фізичної активності та дієти з високим вмістом вуглеводів та/ або простий цукор.

Дієта з високим вмістом насичених жирів та надмірне тривале вживання алкоголю також може призвести до дисліпідемії. Інші загальні вторинні причини включають захворювання, наприклад, надмірна вага або ожиріння та пов'язаний з ними метаболічний синдром або преддіабет; неконтрольований діабет; гіпотиреозидизм; вагітність; стадія  $\geq 3$  ХХН (тобто розрахункова швидкість клубочкової фільтрації рШКФ  $\leq 59$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), особливо при альбумінурії; нефротичний синдром; холестатичні захворювання печінки; ліподистрофія; парапротеїнемія (наприклад, дисгаммаглобулінемія, множинна мієлома); і хронічні запальні патологічні захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак).

До препаратів, які можуть спричинити дисліпідемію, відносяться пероральні естрогени та прогестини, анаболічні стероїди, селективні модулятори естрогенових рецепторів, високоактивні антиретрові-

русні препарати, такі як інгібітори протеази для лікування ВІЛ-інфекції, імуносупресивні препарати (наприклад, циклоспорин, інгібітор кінази мішені рапаміцину [mTOR] у ссавців), глюкокортикоїди, ретиноїди, інтерферон, похідні таксолу, L-аспарагіназа, циклофосфамід, нейролептики, бета-блокатори та тіазидні діуретики. Хоча секвестранти жовчних кислот використовуються в першу чергу для зниження рівня ХС, ці засоби також можуть підвищувати або знижувати рівень ТГ і повинні застосовуватися з обережністю у пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ.

Моніторинг рівня ліпідів слід продовжувати після діагностики та встановлення вторинної причини дисліпідемії. Може знадобитися супутнє лікування вторинних причин дисліпідемії та дисліпідемічного стану.

### Окремі ендокринні захворювання, які приводять до дисліпідемій

Гормони модулюють кожен шлях, пов'язаний з метаболізмом ліпопротеїдів. Зокрема, це стосується експресії ліпопротеїнових рецепторів, вироблення аполіпопротеїнів (апо), активності ферментів, що модифікують ліпопротеїни в плазмі крові, а також циркулюючих рівнів субстратів, таких як жирні кислоти й глюкоза, що використовуються для синтезу ТГ. Таким чином, очікується, що ендокринні захворювання можуть змінити ліпідний профіль та підвищити ризик АССЗ. Однак, за винятком ЦД2, багато ендокринних захворювань не згадуються або не описуються детально в рекомендаціях з контролю ХС. Дана настанова усуває цю прогалину в інформації.

Основними цілями цієї настанови є:

- Опис аномалій ліпідів та ризик ССЗ при ендокринних захворюваннях.
- Оцінка, чи лікування основного ендокринного розладу покращує ліпідний профіль та/або знижує ризик АССЗ.
- Оцінка доказів використання гіполіпідемічних препаратів як доповнення до дієти та фізичної активності у пацієнтів із цими ендокринними захворюваннями.

- На основі наявних доказів були розроблені настанови щодо безпосереднього лікування ліпідів та ендокринних захворювань для терапії дисліпідемії при ендокринних захворюваннях.

Ліпиди та ліпопротеїни при окремих ендокринних розладах				
Хвороба	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ТГ	ЛП(а)
ЦД2	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↓	↑	–
ЦД	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↓	↑	–
Ожиріння	Жодних змін або ↑	↓	↑	–
Гіпотиреоз	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↑	Нормальний або ↑	Нормальний або ↑
Субклінічний гіпотиреоз	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↓	Нормальний	Нормальний
Гіпертиреоз	↓	Нормальний або ↓	Нормальний або ↑	↓
Синдром/хвороба Кушинга	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↓	↑	Нормальний або ↑
Хронічна глюкокортикоїдна терапія	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↑	Нормальний або ↑	–
ДГР у дорослих	↑	Нормальний або ↓	Нормальний або ↑	Нормальний
Акромегалія	Жодних змін або ↑	Нормальний або ↓	↑	↑
Синдром полікістозних яєчників	Жодних змін або ↑	↓	↑	↑
Менопауза vs пременопауза	↑	Нормальний або ↓	Нормальний	Нормальний або ↑
Оральна ЗГТ при менопаузі	↓	↑	↑	↓
Чоловічий гіпогонадизм	↑	Нормальний або ↓	↑	Нормальний або ↑

Заміщення тестостерону при чоловічому гіпогонадизмі	Жодних змін або ↓	Нормальний або ↓	Нормальний або ↓	↓
Зловживання анаболічними стероїдами	↑	↓	Нормальний або ↑	↓
Гендерно-підтверджуюча гормональна терапія: транс-чоловіки	↑	↓	↑	–
Гендерно-підтверджуюча гормональна терапія: транс-жінки	–	–	↑	–

#### Скорочення:

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності;

ЗГТ – замісна гормональна терапія;

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності.

Нормальний діапазон для ХС ЛПВЩ становить  $\geq 40$  мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків і  $\geq 50$  мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок. Нормальний діапазон для ТГ становить 0–150 мг/дл (0–1,7 ммоль/л). Рівень ЛП(а)  $\geq 50$  мг/дл (125 ммоль/л) вважається фактором, що підвищує ризик ССЗ. Докази щодо впливу трансгендерної гормональної терапії на ліпиди обмежені. ↓ – зниження; ↑ – підвищення; Норма – в межах норми; – – даних недостатньо.

#### Дисліпідемії при дисфункції гіпоталамуса

Дисфункція гіпоталамуса є захворюванням, що поєднує ендокринні, обмінні, вегетативні та трофічні розлади, зумовлені первинним ураженням гіпоталамічної області головного мозку. Основою їх є порушення інтеграційної взаємодії між різними функціональними клітинними системами.

Патологія розвивається на тлі перенесених нейроінфекцій (людський парвовірус, коронавірусна хвороба, цитомегаловірусна інфекція та ін.), черепно-мозкових травм (травми, струси мозку), запальних захворювань головного мозку та внутрішніх органів, перенесених інтоксикацій та ін. Прогресування дисфункції гіпоталамуса може супроводжуватися змінами функціонування гіпоталамо-гіпофі-зарно-тиреоїдної вісі та активацією симпатoadреналової системи з наявними відповідними гормональними зрушеннями адренкорти-котропної, гонадотропної, соматотропної, тиреотропної функцій гіпофіза, що веде до розвитку відповідних клінічних проявів з наявним ожирінням, АГ, трофічними змінами з боку шкіри (специфічні стрії), формуванням тиреоїдної та адреналової дисфункції (функціональні субклінічний гіпотиреоз та гіперкортицизм), порушеннями вуглеводного обміну та розвитком атеросклерозу. Значну роль у патогенезі дисфункції гіпоталамуса відіграють гормони жирової тканини — адіпонектин та лептин. Для комплексу метаболічних розладів при дисфункції гіпоталамуса найбільш притаманні порушення ліпідного обміну — дисліпопротеїдемія IV типу, підвищення концентрації ТГ та рівня ЗХ. Виникає інсулінорезистентність, що сприяє збільшенню рівнів інсуліну, С-пептиду, розвитку порушень вуглеводного обміну та прогресуванню атеросклерозу. Діагностика зазвичай базується на співставленні клінічних проявів та лабораторних тестів. Гормональне обстеження передбачає визначення рівня адренкортикотропного гормону, кортизолу, серотоніну, лептину, тиреотропного гормону (ТТГ), С-пептиду, інсуліну (підвищення показника), добову екскрецію з сечею кортизолу та метанефринів. Важливим є проведення малої проби Лідла (позитивний її результат свідчить про наявність функціонального гіперкортицизму).

У хворих виявляється IV тип дисліпопротеїдемії. Дисліпідемія при гіпоталамічній дисфункції — це комплекс ліпідних та ліпопротеїдних порушень, який включає підвищення натще і постпрандіальних рівнів ТГ, апо В, малих щільних ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ і апо АІ.

Лікування хворих передбачає нормалізацію функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи, корекції метаболічних, гормональних, вегетативних розладів та гемодинамічних порушень, зниження маси тіла, досягнення цільових показників внутрішньочерепного (дегідротаційна та протизапальна терапія) та артеріального тиску (АТ) (гіпотензивні препарати), нормалізацію показників ліпідограми (дієта, фармакологічні засоби).

### Дисліпідемії при акромегалії

Акромегалія — це захворювання нейроендокринної системи, яке обумовлене надлишковою продукцією соматотропіну (СТГ) в осіб із завершеним фізіологічним ростом та характеризується патологічним диспропорційним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушенням функціонального стану серцево-судинної (СС) та легеневої систем, периферичних ендокринних залоз, різних видів метаболізму, зокрема ліпідного.

Соматотропінома складає від 14% до 25% всіх пухлин гіпофіза, а її поширеність становить 5-10 випадків на 1 млн населення. Але такі дані для України потребують уточнення і є завданням сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, які до цього часу в країні не проводились. Згідно з результатами окремих досліджень кількість хворих на акромегалію в Україні становить приблизно від 2000 до 5500 осіб. У понад 95% пацієнтів з акромегалією виявляють СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза, що походять з соматотрофних клітин і зумовлюють гіперсекрецію гормону росту та ІФР-1. СТГ синтезується і накопичується у соматотрофних клітинах у відповідь на індукуючі сигнали, в тому числі вивільнення соматоліберину гіпоталамусом. Синтез СТГ пригнічується соматостатином, передача сигналу від якого здійснюється, головним чином, через соматостатинові рецептори (SSR) підтипу 2. Периферичні сигнали, в тому числі від ІФР-1, стероїдів та паракринних чинників росту, також регулюють синтез СТГ.

Клінічні прояви акромегалії досить різноманітні. Найбільш частими ускладненнями акромегалії є ожиріння або надмірна вага тіла, АГ, ІХС, ЦД2, остеопороз, артропатії, синдром апное уві сні. У теперішній час для діагностики акромегалії використовують Настанови з клінічної практики Американського ендокринологічного товариства, опубліковані у Журналі клінічної ендокринології та метаболізму [*J Clin Endocrinol Metab*] 99: 3933-3951, 2014]. Первинне обстеження пацієнта передбачає таку послідовність етапів:

1. Визначення у крові рівнів гормону росту та ІФР-1 у пацієнтів з типовими клінічними проявами акромегалії (акральними та лицьовими ознаками).
2. Дослідження рівнів ІФР-1 у пацієнтів без типових проявів акромегалії, але з наявністю: синдрому апное уві сні, ЦД2, інвалідизуючого артриту, тунельного синдрому зап'ястя, гіпергідрозу та АГ.
3. Вимірювання сироваткових рівнів ІФР-1 у пацієнтів з новоутвореннями у гіпофізі.
4. Не рекомендується спиратися на випадкові рівні СТГ при встановленні діагнозу акромегалії.
5. У пацієнтів з підвищеними або сумнівними сироватковими рівнями ІФР-1 слід підтверджувати діагноз, виявляючи відсутність зниження рівнів СТГ до  $< 1$  мкг/л після задокументованої гіперглікемії на тлі перорального глюкозного навантаження.
6. Проведення візуалізаційного дослідження (МРТ/КТ) після встановлення діагнозу акромегалії за результатами біохімічних аналізів.

Серед обов'язкових обстежень є визначення спектра ліпідів сироватки крові. Найбільш часто у хворих на активну форму акромегалії виявляють дисліпідемії, що супроводжуються збільшенням рівня ЗХ крові, ТГ, ліпопротеїну, ЛПНЩ та апоВ. Прогресування атеросклеротичного процесу у хворих характеризується зростанням ЛПДНЩ та пов'язаним з цим підвищенням рівня ТГ.

Лікування акромегалії пов'язане з необхідністю вирішення конкретних клінічних завдань: біохімічна кінцева мета лікування —

досягнення рівня ІФР-1 у сироватці крові відповідно до вікової норми, що свідчить про контроль акромегалії. Терапевтична мета: досягнення випадкового рівня СТГ  $< 1,0$  мкг/л, оскільки цей рівень корелює зі ступенем контролю акромегалії. Хірургічне втручання здійснюється за окремими показаннями:

- трансфеноїдальна операція видалення пухлини гіпофіза, як метод первинної допомоги для більшості пацієнтів.
- проведення повторної операції можливе у пацієнтів з залишковим інтраселлярним утворенням після початкової операції.

Передопераційна медикаментозна терапія:

- не застосовується у стандартному порядку.
- у пацієнтів з важким потовщенням тканин глотки й апное уві сні або гіперсистолічною СН застосовується передопераційна медикаментозна терапія лігандами соматостатинових рецепторів для того, щоб зменшити операційний ризик, зумовлений важкими супутніми захворюваннями.

Післяопераційний нагляд полягає у комплексі наступних дій:

- вимірювання рівня ІФР-1 та випадкового рівня СТГ через 12 тижнів після проведення операції або пізніше. Визначення мінімального рівня СТГ після глюкозного навантаження у пацієнтів з СТГ  $> 1$  мкг/л.
- візуалізаційні дослідження принаймні через 12 тижнів після операції для визначення залишкової пухлини та візуалізації прилеглих структур. Використання МРТ, як методу вибору та КТ, якщо МРТ протипоказана.

Медикаментозна терапія призначається пацієнтам, у яких симптоми захворювання зберігаються після хірургічного лікування.

Нажаль, не менше 25% хворих на акромегалію не досягають клініко-гормональної ремісії акромегалії, всупереч проведення комбінованої терапії. Зважаючи на це, актуальним для ведення хворих на акромегалію є комбіноване лікування з урахуванням усієї супутньої патології та метаболічних розладів, враховуючи дисліпідемію, з використанням сучасних клінічних рекомендацій.

Обов'язковим є обстеження пацієнтів з симптомокомплексом акромегалії на наявність супутніх захворювань, що включають АГ, ЦД, ССЗ, остеоартрит та апное уві сні. Важливим є виявлення супутніх новоутворень товстої кишки та вогнищевої патології щитовидної залози з використанням методів УЗД та колоноскопії.

Істотно підвищується поширеність АГ, інсулінорезистентності, дисліпідемії, гіпертрофічної кардіоміопатії та ендотеліальної дисфункції. Дослідження поширеності ІХС у пацієнтів з акромегалією тривають. Гіперсекреція гормону росту сприяє розвитку інсулінорезистентності, зниженню толерантності до глюкози та формуванню ЦД у хворих (його частота серед хворих на акромегалію складає 15-38%). АГ розвивається у 33-46% пацієнтів з акромегалією. Переважає діастолічна дисфункція. СС та цереброваскулярні події є основною причиною смерті при акромегалії. Тому важливою є оптимізація факторів ризику шляхом активного лікування АГ, ЦД, гіпер- та дисліпідемії, СН, відмови від куріння та зміни способу життя (дотримання дієти та фізичних навантажень), фармакотерапія виявлених порушень ліпідного обміну.

### **Дисліпідемії при ендогенному гіперкортицизмі (хвороба Кушинга)**

Хвороба Кушинга — важке нейроендокринне захворювання гіпоталамо-гіпофізарного генезу, що обумовлене гіперсекрецією адренкортикотропного гормону через первинне ураження підкіркових та стовбурових утворень (таламус, гіпоталамус, ретикулярна формація, гіпофіз) або ектопічною продукцією адренкортикотропного гормону пухлинами внутрішніх органів, гіперфункцією кори надниркових залоз, розвитком вторинної двобічної гіперплазії кори наднирників та формуванням типового комплексу клінічних проявів. Захворювання входить до групи рідкісних (орфанних) патологій і зустрічається з частотою 1 випадок на 100 000 – 1 млн населення на рік,

частіше в жінок середнього віку. У разі вираженої клінічної форми захворювання якість життя пацієнтів знижується.

Частіше причиною розвитку патології стає нейроінфекція, пухлини та травми головного мозку.

Серед клінічних проявів найбільш поширеними є наступні:

- Характерний зовнішній вигляд: місяцеподібне обличчя, «бичачий горб» на задній поверхні шиї у майже 100% пацієнтів.
- Збільшення маси тіла, абдомінальне ожиріння у 90%.
- М'язева слабкість(проксимальна міопатія) у 90–95%.
- АГ у 80%.
- Порушення толерантності до глюкози, ЦД у 40–90%.
- Гірсутизм у 80%, порушення менструального циклу.
- Потоншення шкіри, стрії, схильність до утворення гематом у 70%.
- Порушення настрою у 70%.
- Остеопороз у 50%.
- Порушення ліпідного профілю — гіпер- та дисліпідемії.

Гіперкортицизм може протікати безперервно або циклічно, з виникненням субклінічних або швидко прогресуючих, важких клінічних форм.

Функціональний гіперкортицизм спостерігається у пацієнтів, які страждають на ожиріння, дисфункцію гіпоталамуса, ЦД, при хронічних захворюваннях печінки, вагітності.

Патогенетичною основою хвороби Кушинга є зміни в механізмі контролю секреції адренкортикотропного гормону, що призводить до порушення секреції кортикотропінрелізінг гормону, з подальшою гіперсекрецією кортизолу у корі надниркових залоз та порушенням принципу зворотного зв'язку регуляції секреції адренкортикотропного гормону. Одночасно відбувається супутнє збільшення секреції пролактину, зниження продукції соматотропного гормону, лютропіну та фолітропіну. Виникає персистуюче збільшення секреції кортизолу, що веде до виразних порушень регуляції білкового, вуглеводного, ліпідного обміну. Розвивається стійка АГ, стероїдна кардіоміопатія, симптома-тичний стероїдний діабет, ожиріння, інсулінорезистентність, на тлі

яких розвиваються дисліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Таким чином, обстеження пацієнтів з хворобою Кушинга має бути комплексним, спрямованим на виявлення та лікування супутніх метаболічних порушень. При виявленні підвищеного кортизолу слини о 23:00, кортизолу крові, показано проведення нічного дексаметазонового тесту з 1 мг. дексаметазону, КТ/ МРТ головного мозку (гіпофізу), наднирників. Відновлення пацієнтів може бути доволі повільним з урахуванням супутніх ССР.

### Дисліпідемії при аутоімунних захворюваннях щитовидної залози

Аутоімунні захворювання щитовидної залози (ЩЗ) — група станів, яка охоплює багато різноманітних клінічних проявів з боку ЩЗ з порушенням її функціонального стану або без нього та, зазвичай, є багатофакторними, генетично детермінованими. Вони охоплюють хвороби щитовидної залози, що мають єдину природу виникнення. У близько 16% жінок та 2% чоловіків протягом життя розвиваються аутоімунні захворювання щитовидної залози.

До сучасних актуальних досліджень тиреоїдології у нашій країні слід віднести дослідження деяких аспектів патогенезу аутоімунних захворювань щитовидної залози, зокрема, визначення генетичної схильності (тиреоїдит, специфічні та імуномодуючі гени), впливу зовнішніх тригерів (йоду, селену, вітаміну Д та ін.), опромінення, паління, інфекцій (людський парвовірус (В19 EVI19), вірус гепатиту С), стресу, хімічних речовин — так званих тиреоїдних дизрапторів (галогенованих хлорорганічних та пестицидних речовин, поліхлорованих біфенілів та їх метаболітів, полібромінованих діетилових ефірів). Серед основних аутоімунних захворювань щитовидної залози розглядають хворобу Грейвса та аутоімунний тиреоїдит.

Тиреоїдит, або запалення щитовидної залози — поняття, яке охоплює багато різноманітних клінічних проявів з боку щитовидної залози з порушенням її функціонального стану або без нього.

Тиреоїдит може бути наслідком вірусної, бактеріальної, грибкової інфекцій, радіаційного або променевого опромінення, аутоімунної агресії, отруєння солями літію, саркоїдозу. Серед загальноприйнятих видів тиреоїдиту, які мають клінічні та етіологічні особливості, найбільш вірогідними, пов'язаними з дією радіаційного опромінення, можуть бути променевий (радіаційний) тиреоїдит та аутоімунний тиреоїдит, який своєю чергою поділяється на гіпертрофічну та атрофічну форми.

Доказові дані про динаміку поширеності аутоімунного тиреоїдиту в різні терміни після радіаційного впливу на ЩЗ наразі відсутні. Існують переконливі дані про можливі механізми розвитку аутоімунної патології щитовидної залози після радіаційного впливу, пов'язані із дією радіаційного фактора на ініціацію апоптозу тиреоцитів [Riley et al.2019]. Разом із тим, взаємозв'язок дози радіаційного впливу з час-тотою виникнення аутоімунного тиреоїдиту, характером змін структури та функції щитовидної залози на сьогодні є неуточненим.

Апоптоз клітин щитовидної залози при аутоімунному тиреоїдиті веде до формування субклінічного або маніфестного гіпотиреозу. Діагностика цього стану базується на виявленні гормонального дисбалансу, що виникає у хворих. Визначення збільшення рівня ТТГ, зниження рівня вільного тироксину у сироватці крові є ранньою ознакою гіпотиреозу, коли відсутні ще клінічні прояви захворювання.

Комплексні клінічні дослідження довели, що збільшення рівня ТТГ у крові навіть на 1,0 мкОд/л може ініціювати низку метаболічних змін, що ведуть до формування специфічних порушень ліпідного спектра з проявами дисліпідемії. У хворих може виникати ІV тип дисліпопротеїдемії. Дисліпідемія при гіпотиреозі супроводжується гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, змінами апо В, дріб-них щільних ЛПНЩ та зниження рівнів ХС ЛПВЩ і апо АІ.

Важливим завданням при клінічному обстеженні хворих є виявлення субклінічного гіпотиреозу, своєчасна діагностика маніфестного гіпотиреозу, що супроводжуються супутніми порушеннями ліпідного обміну, розвитком та прогресуванням атеросклеротичного процесу, збільшенням існуючих ССР у хворих.

## ДИСЛІПІДЕМІЇ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ ТА ОЖИРІННІ

Останні дослідження показали, що наявність метаболічного синдрому пов'язана з підвищеним ризиком ІХС, інфаркту міокарда та інсульту як у чоловіків, так і у жінок. Істотно підвищений ризик ССЗ та смертності, пов'язують із наявністю саме метаболічного синдрому незалежно від інших значущих факторів, таких як куріння, рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові або споживання алкоголю. Дисліпідемія є неодмінною складовою метаболічного синдрому. Традиційно увага приділяється гіпертригліцеридемії та низькій концентрації ХС ЛПВЩ.

Особи з метаболічним синдромом, особливо з абдомінальним ожирінням, демонструють високоатерогенний ліпідний профіль, що може пояснити високий ризик ССЗ. Центральне накопичення жиру та наявність резистентності до інсуліну пов'язують із групою дисліпідемічних ознак, тобто підвищеним рівнем ТГ у плазмі крові, підвищенням ЛПДНЩ та ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ), наявністю малих щільних частинок ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ. Ці аномалії метаболізму ліпопротеїдів частіше зустрічаються разом, ніж окремо, і становлять ключові ознаки метаболічного синдрому.

Багато попередніх досліджень показали, що гіпертригліцеридемія тісно пов'язана з усіма компонентами метаболічного синдрому. Пацієнти з метаболічним синдромом, які мають гіпертригліцеридемію, найчастіше демонструють підвищений рівень збагачених ТГ ліпопротеїнів, які вважаються атерогенними. Насправді це частково деградовані ЛПДНЩ, які зазвичай називають «залишковими ліпопротеїнами». У клінічній практиці ХС ЛПДНЩ є найбільш доступним показником атерогенних залишкових ліпопротеїнів. Таким чином, ХС ЛПДНЩ може бути мішенню холестеринознижуючої терапії. Останні рекомендації визначили суму ХС ЛПНЩ + ІПНЩ + ХС ЛПДНЩ (так званий «ХС не ЛПВЩ» [ЗХ мінус ХС ЛПВЩ]) як вторинну мішень терапії в осіб з гіпертригліцеридемією.

Порушення, асоційовані з гіпертригліцеридемією при метаболічному синдромі.

1. Накопичення залишків хіломікронів.
2. Накопичення залишків ЛПНЩ.
3. Утворення мілких щільних частинок ХС ЛПНЩ.
4. Асоціація зі зниженням ХС ЛПВЩ.
5. Підвищення коагуляції.

Низькі рівні ХС ЛПВЩ пов'язані з підвищеним ризиком ІХС. Цей зв'язок спостерігався незалежно від віку, рівня АТ, ожиріння, рівня ЗХ або ХС ЛПНЩ. Термін «ізолюваний низький рівень ЛПВЩ» використовувався для опису ситуації, коли ЗХ або ХС ЛПНЩ вважаються нормальними, а рівень ХС ЛПВЩ низький.

Довгострокове спостереження за суб'єктами з низьким рівнем ХС ЛПВЩ продемонструвало, що ризик розвитку ІХС у них подібний до ризику в суб'єктів із підвищеним рівнем ЗХ або ХС ЛПНЩ. Низький рівень ХС ЛПВЩ є найсильнішим предиктором подальших МАСЕ у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ІХС та рівнями ЗХ в межах норми.

Згідно з поточними рекомендаціями, наявність низького рівня ХС ЛПВЩ слід вважати основним СС фактором ризику, який змінює мету терапії зниження ЛПНЩ і використовується як фактор ризику для оцінки 10-річного ризику ІХС.

Низький рівень ХС ЛПВЩ має кілька причин, деякі з яких пов'язані з резистентністю до інсуліну, наприклад, підвищений рівень ТГ, надмірна вага та ожиріння, відсутність фізичної активності та діабет 2 типу. Тому поєднання низького рівня ХС ЛПВЩ із підвищеним рівнем ТГ у плазмі вважається інсулінорезистентним станом. Слід зазначити, що деякі препарати також знижують рівень ХС ЛПВЩ (наприклад, бета-блокатори, анаболічні стероїди, гестагенні засоби).

Однак, низький рівень ХС ЛПВЩ є важливою складовою ознакою метаболічного синдрому і заслуговує на пильну клінічну увагу та лікування, оскільки такі пацієнти мають високий ризик ССЗ. Співвідношення ЗХ/ХС ЛПВЩ є добре відомим предиктором ризику ІХС. Було показано, що чоловіки, які характеризуються гіпертригліцеридемічним фенотипом талії (ожирінням по типу «яблука»), мали

суттєво підвищене співвідношення ЗХ/ХС ЛПВЩ порівняно з тими, хто не мав цього фенотипу. Доведено, що лише 3% чоловіків з окружністю талії < 90 см та рівнем ТГ < 2,0 ммоль/л мали співвідношення ЗХ/ХС ЛПВЩ 6 або вище. Проте, майже 50% суб'єктів, для яких характерне вісцеральне ожиріння, мали співвідношення вище 6.

Кількість та розмір частинок ЛПВЩ також відіграють важливу роль у ризиках МАСЕ при метаболічному синдромі. Отже, зміни рівнів ЛПВЩ відіграють одну з найважливіших ролей у дисліпідемії, але є багато питань без відповіді: що регулює концентрацію, субпопуляції та функції ЛПВЩ? Кардіопротекторна функція ЛПВЩ? Який відносний внесок відсотка ХС, антиоксидантних властивостей і ролі протизапальних характеристик підтипів ЛПВЩ? Крім того, немає даних, які б пояснювали зв'язок між надмірною вагою, курінням та низьким рівнем ЛПВЩ.

Таким чином, метаболічний синдром являє собою кластеризацію СС факторів ризику, пов'язаних через їх зв'язок із резистентністю до інсуліну. Оскільки інсулінорезистентність є незалежним фактором ризику ССЗ, її наявність може призвести до макросудинних ускладнень задовго до того, як інші ознаки метаболічного синдрому стануть очевидними.

Дуже важливо розуміти, що високий рівень ЛПНЩ або високий ЗХ не є компонентами метаболічного синдрому. Фактично рівень ЛПНЩ у пацієнтів з метаболічним синдромом часто нижче середнього. Таким чином, лікарі повинні знати, що пацієнти все ще можуть мати високий ризик ССЗ, навіть якщо вони мають низький рівень ЛПНЩ або ЗХ. По суті, можна концептуалізувати метаболічний синдром як «не-ЛПНЩ» тип ризику, і його так само важливо розпізнавати та лікувати, як низький рівень ЛПВЩ.

Захворюваність на метаболічний синдром зростає в Європі та Америці паралельно зі збільшенням надмірної ваги, ожиріння та діабету. Оскільки в рекомендаціях щодо лікування дисліпідемій, критерієм ефективності є ЛПНЩ, а зміни рівнів ЛПВЩ часто залишаються поза увагою лікарів, настав час звернути увагу клініцистів на

метаболічний синдром. Якщо цю епідемію надмірної ваги та діабету не зупинити, ССЗ прогресивно зростатимуть.

Метаболічний синдром вимагає багатофакторного підходу до лікування, оскільки усі його компоненти разом підвищують ризик ССЗ. По-перше, дієта та фізичні вправи покращать усі компоненти шляхом зниження ТГ, глюкози, АТ та підвищення рівня ЛПВЩ. Фактично, більшу частину метаболічного синдрому можна віднести до «переїдання». По-друге, фармакологічна терапія для поліпшення компонентів метаболічного синдрому повинна бути індивідуальною для кожного пацієнта. Проблеми, які залишаються в ідентифікації осіб з високим ризиком, включають впровадження клінічних маркерів резистентності до інсуліну, інтеграцію концентрацій глюкози та ліпідів після провокації та краще визначення ролі запальних, тромботичних та генетичних факторів. Необхідне краще розуміння факторів ризику метаболічного синдрому, а також застосування терапевтичних втручань, які будуть спрямовані саме на цей синдром.

### Дисліпідемії у дітей та підлітків з ЦД

ЦД сприяє розвитку прискореного атеросклерозу. Молоді люди з діабетом 1 типу мають високу поширеність аномалій ліпідів [Rodriguez B.L. et al, 2006, Kershner A.K. et al, 2006].

Атеросклеротичний процес починається в дитинстві, і хоча АССЗ практично не зустрічаються в дитинстві, спостереження з використанням різноманітних методологій показують, що молоді люди з діабетом 1 типу можуть мати субклінічні ССЗ протягом першого десятиліття діагностики [Singh T.P. et al, 2003; Haller M.J. et al, 2007; Urbina E.M. et al, 2010].

Популяційні дослідження встановили, що 14–45% дітей із ЦД 1 типу мають два або більше факторів ризику АССЗ [Rodriguez B.L. et al, 2006; Margeirsdottir H.D. et al, 2008; Schwab K.O. et al, 2006], а поширеність факторів ризику ССЗ зростає з віком [Schwab K.O. et al 2006] та серед

расових/етнічних меншин [Redondo M.J. et al, 2018], причому дівчата мають вищий ступінь ризику, ніж хлопчики [Margeirsdottir H.D. et al 2008].

Оцінка ліпідного профілю у таких пацієнтів допомагає оцінці ризику виникнення атеросклерозу та виявляє пацієнтів з дисліпідемією. Тому первинне обстеження слід провести відразу після встановлення діагнозу ЦД.

Якщо під час первинного скринінгу не виявлено патологічних змін ліпідного профілю, наступний скринінг можна проводити у віці 9–11 років, що є стабільним терміном оцінки ліпідів у дітей [Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute, Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report, 2011].

Діти з первинним розладом ліпідів (наприклад, сімейна гіперліпідемія) повинні бути направлені до спеціаліста-ліпідолога. Рівень ХС без ХС ЛПВЩ був визначений як важливий предиктор наявності атеросклерозу – такий же потужний, як і будь-який інший показник ХС ліпопротеїнів у дітей та підлітків. Вважається, що як у дітей, так і у дорослих рівень ХС не-ЛПВЩ є більш прогностичним щодо стійкої дисліпідемії, а отже, атеросклерозу та майбутніх МАСЕ, ніж рівень ЗХ, ЛПНЩ або ЛПВЩ окремо. Основною перевагою ХС без ХС ЛПВЩ є те, що його можна точно розрахувати в стані не натщесерце, і тому його можна отримати в клінічній практиці як скринінговий тест [Bhaha M.J. et al, 2008]. Навіть якщо він нормальний, скринінг слід повторити протягом 3 років, оскільки глікемічний контроль та інші СС фактори ризику можуть різко змінитися в підлітковому віці [Maahs D.M. et al, 2013].

Рекомендовано перший аналіз на визначення рівня ліпідів проводити при досягненні віку  $\geq 2$  років дитини та досягнення початкового глікемічного контролю. Якщо початковий рівень ХС-ЛПНЩ становить  $\leq 2,6$  ммоль/л, наступне тестування слід проводити у віці 9–11 років.

Початкове тестування можна проводити з визначенням рівня ХС без ХС ЛПВЩ натщесерце з підтверджуючим тестуванням за допомогою панелі ліпідів натщесерце. Якщо значення ХС-ЛПНЩ знаходяться в межах допустимого рівня ризику ( $< 2,6$  ммоль/л), доцільно повторювати ліпідний профіль кожні 3 роки.

У пацієнта з ЦД дослідження рівня ліпідів слід проводити після досягнення початкового контролю глікемії та щорічно після цього. Оптимальними цілями є ХС-ЛПНЩ  $< 2,6$  ммоль/л, ХС-ЛПВЩ  $> 0,91$  ммоль/л та ТГ  $< 1,7$  ммоль/л.

Якщо визначені відхилення в рівнях ліпідів від норми, початкова терапія повинна складатися з оптимізації контролю рівня глюкози та лікувальної дієтологічної терапії для обмеження кількості калорій, що надходять із жиру до 25–30%, насичених жирів до  $< 7\%$ , ХС  $< 200$  мг/день. Необхідно уникати трансжирів. Приблизно 10% калорій бажано отримувати з мононенасичених жирів для підвищення рівня ХС-ЛПНЩ.

Додатково для зниження рівня підвищених ТГ терапія лікувального харчування повинна також зосереджуватися на зменшенні споживання простого цукру та збільшенні харчових омега-3 жирних кислот.

Низка авторів вказують на значне покращення рівня ліпідів у підлітків після проведення дієтичного консультування та зміни способу життя з 6-місячними фізичними вправами [Cadario F., et al., 2012; Daniels S.R., Greer F.R.; Committee on Nutrition, 2012; Kavey R-EW et al, 2006; Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report 2011]. Поліпшення контролю рівня глюкози протягом 2-річного спостереження асоціювалося з більш сприятливим ліпідним профілем, але може бути недостатнім для нормалізації ліпідів у молодих людей із дисліпідемічним ЦД, яким необхідно знизити ліпіди до цільового рівня [Maahs D. M. et al, 2013].

Американська кардіологічна асоціація відносить дітей з ЦД до групи найвищого рівня ризику ССЗ і рекомендує як спосіб життя, так і фармакологічне лікування для тих, у кого виявлений підвищений рівень ХС-ЛПНЩ [Kavey R-EW et al., 2012; McCrindle B.W. et al., 2007]. Початкова терапія має здійснюватися разом з планом харчування, який обмежує насичений жир до 7% від загальної кількості калорій, а харчовий ХС — до 200 мг/день. Дані рандомізованих клінічних досліджень за участю дітей віком від 7 місяців показують, що ця дієта є безпечною та не перешкоджає нормальному росту та розвитку [Salo P., et al., 1999].

Статини не схвалені для пацієнтів віком < 10 років, і лікування статинами, як правило, не слід застосовувати дітям з діабетом 1 типу до цього віку.

Ані довгострокова безпека, ані ефективність СС терапії статинами для дітей не встановлені. Однак дослідження показали короткострокову безпеку, еквівалентну тій, що спостерігається у дорослих, та ефективність у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ при сімейній гіперхолестеринемії або тяжкій гіперліпідемії, покращуючи функцію ендотелію та викликаючи регресію потовщення інтими сонної артерії [McCrindle B.W. et al., 2003; Wiegman A. et al., 2004].

Багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження підліткового діабету 1 типу з серцево-нирковою недостатністю (AdDIT) надає дані про безпеку фармакологічного лікування інгібітором АПФ та статинами у підлітків з діабетом 1 типу.

### Дисліпідемія у людей з ЦД2

Дисліпідемія у разі ЦД 2 типу характеризується гіпертригліцеридемією, низьким рівнем ХС ЛПВЩ та помірним або межуючим з ним підвищенням ХС ЛПНЩ [Vergès B., 2015]. Частинки LDL, як правило, малі та щільні. Загальні рівні ароВ підвищені, що відображає збільшення кількості багатого на ТГ ліпопротеїну та малих щільних частинок ЛПНЩ. Подібні аномалії ліпідів часто спостерігаються при

МС за відсутності явного діабету. Існує консенсус, що ризик ASCVD підвищується у 2-4 рази при T2D. Величина підвищеного ризику різниться між дослідженнями. Деякі вважають ЦД2 «еквівалентом ризику ССЗ» [Haffner SM et al., 1998] (тобто таким же сильним фактором ризику, як і встановлені ССЗ). Інші припускають, що ризик є менш сильним, ніж встановлені ССЗ, але ніхто не погоджується, що ризик ССЗ справді підвищується при ЦД2.

Популяційне ретроспективне когортне дослідження показало перехід до категорії високого ризику ССЗ у більш молодому віці для людей з діабетом, ніж для тих, хто не має (середня різниця 14,6 років). Чоловіки та жінки з діабетом увійшли до категорії високого ризику щодо гострого ІМ, інсульту або смерті з будь-якої причини у віці 47,9 та 54,3 року відповідно.

Це дослідження також виявило, що захисний ефект жіночої статі щодо ССЗ був послаблений діабетом. Коефіцієнт ризиків (ВР) гострого ІМ у людей без діабету становив 2,56 (95% довірчий інтервал [ДІ]: 2,53–2,60) у чоловіків порівняно з жінками, а також у людей з діабетом 1,40 (ДІ: 1,36–1,43) у чоловіків порівняно з жінками та нижчий, якщо врахувати соціально-демографічні фактори, супутні захворювання та використання послуги охорони здоров'я.

Люди з ЦД (та MetS) часто мають численні фактори ризику ССЗ, включаючи гіперглікемію, гіпертензію, нефропатію та вживання сигарет, на додаток до дисліпідемії. Важко визначити, наскільки кожен фактор ризику впливає на загальний ризик ССЗ. Проте в аналізі факторів ризику в Проспективному дослідженні діабету Великобританії (UKPDS) ХС-ЛПНЩ був найсильнішим предиктором ССЗ. Це спостереження підтверджується переконливими доказами того, що ризик ССЗ більшою мірою знижується шляхом зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж лікуванням інших факторів ризику.

Дисліпідемія часто покращується після початку всіх методів цукрознижувальної терапії. Зокрема, початок введення інсуліну часто призводить до зниження ТГ. Метформін, який часто є першим препаратом, що використовується для лікування ЦД2, може знизити ТГ

та призвести до незначного підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Невідомо, яка частина цих змін пов'язана зі зниженням рівня глюкози порівняно зі зменшенням ваги.

Інші цукрознижувальні препарати, пов'язані зі сприятливими змінами ліпідного профілю, включають GLP-1 [Bandsma RH, 2010; Chaudhuri A, 2011] та тiazолідиндіони [Buse JB, 2004; Chaudhuri A, 2011]. SGLT2 [Ptaszynska A, 2013; Briand F., 2016] можуть помірно підвищувати рівень ХС ЛПНЩ [Neal B, 2015; Kohler S., 2016]. Важко оцінити відносний внесок контролю рівня глюкози, специфічних дій препарату та втрати ваги. Сульфонілсечовини, інгібітори дипептидилпептидази-4, меглітиніди та інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази зазвичай вважаються ліпідно-нейтральними [Buse JB, 2004; Chaudhuri A, 2011, Monami M, 2012].

У дослідженні UKPDS було встановлено, що інтенсивне лікування ЦД призвело до незначного зниження ризику ІМ на 16% . Проте протягом 10 років спостереження після дослідження спостерігалось значне зниження ризику ІМ та смерті від будь-якої причини [Holman RR, 2008]. У дослідженні UKPDS 34, що аналізувало кінцеві точки ЦД та результати ССЗ у 342 пацієнтів із надмірною вагою, які отримували інтенсивне лікування метформіном або традиційною терапією, група метформіну мала значно нижчий ризик смертності та ІМ порівняно з суб'єктами в групі традиційної терапії. Жорсткий контроль глікемії не покращив СС результатів у трьох великих дослідженнях інтенсивної інсулінізації [Patel A, MacMahon S, et al.,2008; Duckworth W et al.,2009].

У дослідженні ACCORD інтенсивне лікування інсуліном протягом 3,5 років призвело до очікуваного цільового зниження рівня HbA1c, але смертність збільшилася, а МАСЕ значно не зменшилися [Gerstein HC, 2008]. У ADVANCE, в якому різні стратегії зниження рівня глюкози в крові досягли цільового HbA1c 6,5%, інтенсивність контролю рівня глюкози суттєво не змінила основні макросудинні події, смерть від СС причин або смерть від будь-якої причини після 5 років спостереження [Patel A, MacMahon S, et al.,2008]. У VADT дослідження показало, що інтенсивний контроль рівня глюкози у пацієнтів із погано

контрольованим ЦД2 не мав значного впливу на частоту МАСЕ або смерті після періоду спостереження тривалістю 5,6 років [Duckworth W et al.,2009].

Піоглітазон у Pro-Active [Erdmann E, 2007]; GLP-1 ліраглутид у дослідженні LEADER [Marso SP,2016], дулаглутид у REWIND [Gerstein HC, 2019] та альбіглутид у HARMONY OUTCOMES [Hernandez AF, 2018]; SGLTL2 емпагліфлозин в EMPA REG OUTCOMES [Zinman B, 2015]; канагліфлозин у дослідженні CANVAS [Mahaffey KW, 2018]; та дапагліфлозин у DECLARE-TIMI 58 [Wiviott SD, 2019], як повідомляється, знижують наслідки ССЗ, хоча роль зниження рівня глюкози сама по собі неясна.

З різних терапій для запобігання або лікування ССЗ при ЦД2 найбільш успішними сьогодні є статини, які діють, головним чином, шляхом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що обмежує швидкість синтезу ХС, таким чином підвищуючи регуляцію рецепторів ЛПНЩ та знижуючи рівень ХС ЛПНЩ у плазмі.

Попри те, що рівень ХС ЛПНЩ зазвичай не підвищується при ЦД, користь статинів була вперше продемонстрована в дослідженні Heart Protection Study, РКД, у якому порівнювали 40 мг симвастатину щодня з плацебо [MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group, 2002]. У попередньо визначеному вторинному аналізі учасників з діабетом, рандомізованих на симвастатин 40 мг, частота перших МАСЕ (наприклад, серйозних коронарних подій, інсультів, реваскуляризацій) була знижена на 22% (95% ДІ: 13–30) протягом 5 років [Collins R, 2003]. Подальші події також були зменшені. У хворих на ЦД, які не мали в анамнезі МАСЕ на момент початку дослідження, спостерігалось значне зниження на 33% (95% ДІ: 17–46) частоти МАСЕ.

У CARDS 10 мг аторвастатину щодня порівняно з плацебо протягом 3,9 років знижували ризик перших МАСЕ, включаючи інсульт, на 37% (95% ДІ: від -52 до -17, P = 0,001) у пацієнтів із СД2, без високих рівнів ХС ЛПНЩ та без ССЗ в анамнезі [Colhoun HM, 2004]. Однак ці висновки не були підтверджені в дослідженні ASPEN, хоча в цьому дослідженні було кілька проблем дизайну [Knorr RH, 2006].

Однак, метааналізи, які охоплюють понад 100 000 суб'єктів [Kearney PM, 2008], переконливо підтверджують сприятливий ефект статинів у профілактиці ССЗ при ЦД2. Статини мають передбачувані плеотропні ефекти, відмінні від ефектів зниження рівня ліпідів. Тому можна припустити, що деякі з цих плеотропних ефектів могли сприяти профілактиці МАСЕ. Однак метааналіз (РКД зі статинами) показує, що кількість ССЗ зменшується приблизно на 20%, а смертність – приблизно на 10% на кожні 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) зниження ХС-ЛПНЩ у людей з діабетом [Kearney PM, 2008; Wang N, 2020]. Це є свідченням того, що зниження ліпідів відіграє набагато більшу роль у профілактиці ССЗ, ніж можливі плеотропні ефекти.

У метааналізі Cholesterol Treatment Trialists (СТТ) людей з ЦД у 14 рандомізованих дослідженнях статинів із середньою тривалістю лікування 4,3 року, аналогічне зниження частоти ІМ або коронарної смерті (0,78; 0,69–0,87;  $P < 0,0001$ ), коронарна реваскуляризація (0,75; 0,64–0,88;  $P < 0,0001$ ) та інсульт (0,79; 0,67–0,93;  $P = 0,0002$ ) спостерігалися у людей з діабетом та без нього [Kearney PM, 2008]. Крім того, у клінічних дослідженнях за участю суб'єктів без діабету виявлено тісний зв'язок між рівнями ХС ЛПНЩ у дослідженні та подіями ССЗ незалежно від модальності зниження рівня ХС [Cannon CP, 2015; Baigent C, 2010; Ference BA, 2017], що свідчить про те, що зниження ХС ЛПНЩ є основним механізмом зниження рівня ХС.

### III. СКРИНІНГ ТА ОЦІНКА ЛІПІДНИХ РОЗЛАДІВ І РИЗИК ASCVD

Оцінка ризику АССЗ у пацієнтів з ендокринними захворюваннями
Рекомендовані кроки в оцінці ризику
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначте, чи є у пацієнта встановлений АССЗ або довготривалий діабет. Якщо ні, перейдіть до оцінки ризику.</li> <li>• Розрахуйте 10-річний ризик за допомогою SCORE-2 або SCORE-2OP</li> <li>• Оцініть наявність додаткових факторів, що підвищують ризик.</li> <li>• Ендокринне товариство вважає персистуючий синдром Кушинга та хворобу Кушинга, хронічну терапію високими дозами глюкокортикоїдів і, можливо, ДГР у дорослих, акромегалію та гіпотиреоз факторами, що підвищують ризик.</li> <li>• У пацієнтів з пограничним та проміжним ризиком слід розглянути можливість визначення рівня КАК або зробити ультразвукове дослідження каротидів, особливо за наявності факторів, що підвищують ризик.</li> <li>• Проведіть обговорення ризику між лікарем і пацієнтом, включаючи обговорення пожиттєвого ризику і пожиттєвої користі від гіполіпідемічного лікування, а також уподобань пацієнта.</li> </ul>

**Скорочення:**

ДГР – дефіцит гормону росту;

КАК = кальцій коронарних артерій.

#### Скринінг та оцінка ризику ССЗ Вимірювання ліпідів

У дорослих з ендокринними розладами ми рекомендуємо ліпідний профіль для оцінки рівня ЛПНЩ, ТГ та для розрахунку ХС Не-ЛПВЩ. Важливо пам'ятати:

- Ліпідні панелі не натщесерце прийнятні для початкового скринінгу.
- Якщо рівень ТГ підвищений або якщо є підозра на генетичну дисліпідемію, повторіть ліпідну панель натще.
- Якщо вимірюється рівень Lp(a), можна отримати зразки натще або не натще.

У дорослих стандартний клінічний підхід до оцінки рівня ліпідів, який існує вже давно, передбачає використання крові, отриманої після 8-10-годинного нічного голодування, під час якого дозволяється вживати лише воду та напої без кофеїну. Панель ліпідів складається з концентрацій ЗХ в плазмі або сироватці крові, ТГ, ХС ЛПВЩ і розрахункового значення ХС-ЛПНЩ. ХС ЛПВЩ і ТГ мають нормальні діапазони залежно від розподілу населення. ХС ЛПНЩ не має нормального діапазону, оскільки «оптимальні» концентрації ХС ЛПНЩ змінюються залежно від ступеня ризику ASCVD у людини.

Початкова класифікація гіперліпідемії, запропонована Фредріксоном у 1967 році, ввела систему для ідентифікації ліпопротеїдних розладів і доволіно вимагала від 12 до 16 годин голодування [Fredrickson DS, 1965]. Формула Фрідевальда, яка згодом була введена в 1970-х роках, широко використовувалася для оцінки ХС ЛПНЩ шляхом віднімання суми ХС ЛПВЩ і ХС ЛПДНЩ (розрахованого за  $TG/5$ ) із ЗХ, і використовували дані натщесерце (5). У цьому рівнянні використовується фіксоване співвідношення 5:1 між TG і ХС ЛПДНЩ. З розвитком стандартизованих, автоматизованих, високопродуктивних ферментативних аналізів у 1980-х роках стало можливим швидко вимірювання ХС в сироватці крові та ТГ. Формула Фрідевальда, як правило, вважається точною в межах сироваткових рівнів ТГ нижче 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) і рівнів ХС ЛПНЩ щонайменше 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). У людей з високим ТГ, передбачуваним низьким ХС ЛПНЩ, діабетом або ожирінням ароВ або не-HDL-C можуть бути корисними для оцінки ризику ASCVD.

Оскільки стало очевидним, що формула Фрідевальда недооцінює рівень ХС ЛПНЩ, оскільки рівень ТГ у сироватці крові підвищується вище 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) або рівень ХС ЛПНЩ нижче 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), нові та інші були розроблені точні підходи до оцінки ХС-ЛПНЩ. Формула Мартіна-Гопкінса набуває все більшого застосування для розрахунку ХС ЛПНЩ і використовує регульований поправочний коефіцієнт на основі рівнів ТГ і ХС ЛПВЩ. Схоже, що він має більшу точність як у зразках натще, так і не натще, а також

у параметрах низького рівня ХС ЛПНЩ і високого ТГ. Рівняння Мартіна-Гопкінса зменшує потребу в рутинному прямому вимірюванні ХС ЛПНЩ і набуває все більшого застосування. Нещодавно, у 2020 році, нове рівняння, розроблене NH, пропонує оцінку рівня ХС ЛПНЩ, який можна використовувати у пацієнтів із ТГ до 800 мг/дл (9,0 ммоль/л) [Handelsman Y, 2020].

### Тестування ліпідів натще та не натще

В останнє десятиліття спостерігався поштовх до вимірювання рівня ліпідів не натще через зручність і практичність. Зразки крові не натщесерце спрощують процес для пацієнтів, лабораторій і клініцистів і, ймовірно, покращать контроль пацієнтів за допомогою аналізу ліпідів. Є деякі докази того, що ліпідні панелі не натщесерце можуть покращити прогноз ССР [Doran B, 2014; Mora S, 2008; Nordestgaard VG, 2007]. Мета-аналіз 68 проспективних досліджень за участю понад 300 000 осіб, проведений Консорціумом нових факторів ризику [Di Angelantonio E, 2009], показує, що оцінку рівня ліпідів при судинних захворюваннях можна спростити шляхом вимірювання ЗХ, ХС ЛПВЩ або апотезу після голодування. зразки без урахування ТГ. У 20 дослідженнях, у яких використовувалися зразки крові не натщесерце, сила зв'язку між концентрацією ліпідів у плазмі та випадками МАСЕ збереглася. ХС не-ЛПВЩ і розрахований ХС ЛПНЩ, отриманий не натще, були кращими за вимірювання натще для прогнозування ССР (n = 103 354; кількість подій 3829). Рівень ТГ не натщесерце 175 мг/дл (2,0 ммоль/л) було запропоновано як граничну точку для визначення ССР [White KT, 2016]. Проте об'єднане дослідження 2 великих когорт показало підвищення ССР навіть у діапазоні 89-176 мг/дл (1,0-2,0 ммоль/л) для ТГ не натще [Pedersen SB, 2016]. Крім того, майже всі клінічні випробування гіполіпідемічних препаратів використовували зразки ліпідів натще. Обмежені дані свідчать про те, що в однієї людини рівень ліпідів натще та не натщесерце однаково пов'язаний із серцево-судинною недостатністю події (16); однак

не було проведено жодних рандомізованих досліджень із використанням ТГ не натщесерце як основного біомаркера.

### Оцінка ССР

У дорослих з ендокринними розладами ми рекомендуємо проводити оцінку ризику ССЗ шляхом оцінки традиційних факторів ризику, включаючи розрахунок 10-річного ризику ASCVD за допомогою такого інструменту, як SCORE-2, SCORE-2OP і SCORE-2-Diabet.

У дорослих з ендокринними розладами з пограничним або проміжним ризиком, особливо з додатковими факторами підвищення ризику, у яких рішення про лікування статинами та/або інші профілактичні заходи є невизначеним, ми пропонуємо вимірювання КАК або оцінку сонних артерій (KIM, наявність бляшок) для спільного прийняття рішень.

Важливо пам'ятати:

- Фактори, що підвищують ризик, — це додаткові ознаки, включаючи захворювання, які підвищують ризик ASCVD понад ризик пов'язані з основними факторами ризику та/або розраховані 10-річний ризик ASCVD.
- У пацієнтів з додатковими факторами ризику включаючи підвищений Lp(a), як описано нижче, оцінка ризику повинна враховувати традиційну 10-річну оцінку ризику ASCVD та наявність факторів, що підвищують ризик. Якщо оцінка ризику та рішення щодо лікування залишаються невизначеними, слід враховувати оцінку САС.
- На цей час ми пропонуємо вимірювання САС як найкращий інструмент для оцінки субклінічного атеросклерозу. Розробляються інші методи оцінки атеросклеротичного навантаження.
- САС = 0 означає дуже низький ризик ASCVD. У пацієнтів із початковим САС = 0 докази свідчать про доцільність повторного сканування САС через 5–7 років у пацієнтів із низьким ризиком, через 3–5 років у пацієнтів із межовим і середнім ризиком і через 3 роки для пацієнтів із високим ризиком. пацієнтів ризику або хворих на діабет.

Скринінг та оцінка ліпідних порушень та ризику АССЗ	
Історія	<b>Особисті:</b> куріння, дієта, фізична активність, порушення толерантності до глюкози, метаболічний синдром, діабет, ожиріння, гіпертонія, дисліпідемія, ССЗ або цереброваскулярні захворювання, ХХН, НАЖХП / НАСГ, аутоімунні / запальні захворювання (наприклад, вовчак, РА, псоріаз), гепатит С, панкреатит в анамнезі, ліки, що змінюють рівень ліпідів (наприклад, стероїди, ретиноїди, ВІЛ-терапія, ліки для запобігання відторгнення) <b>Сімейні:</b> ССЗ, гіпертонія, дисліпідемія
Тест	Зріст, вага, ІМТ, окружність талії, АТ, оцінка стану серця, периферичний та каротидний пульс, судинний малюнок, ГПІ, сухожилльні ксантоми, еруптивні ксантоми, ліпемія сітківки, дуга рогівки, ксантелазма
Лабораторія	Ліпідний профіль + розрахунок не-ХС ЛПВЩ, КМП + сечова кислота, HbA1c, ТТГ; врахувати або В, або кількість ЛПНЩ-Р, Lp(a), hsCRP, мікроальбумінурію, альбумінурію
Діагностичні процедури	ЕКГ: у стані спокою, стрес-тести (трехміл, хімічний, ядерний) за необхідності Візуалізація: ККА-бальна оцінка; розглянути можливість проведення УЗД сонних артерій та/або ТІМ
Калькулятори ризику	SCORE-2, SCORE-2OP і SCORE-2-Diabet

#### Скорочення:

ГПІ = гомілково-плечовий індекс;

ІМТ = індекс маси тіла;

ТІМ = товщина інтими-медіа сонних артерій;

КМП = комплексна метаболічна панель;

ЕКГ=електрокардіограма;

HbA1c = гемоглобін А1с;

ВІЛ = віруси імунодефіциту людини;

hsCRP = високочутливий креатиніновий протеїн;

ЛПВЩ = Lp(a);

НАЖХП = неалкогольна жирова хвороба печінки;

НАСГ = неалкогольний стеатогепатит.

## Фактори, що підвищують ризик, для обговорення ризику між лікарем і пацієнтом.

ФАКТОРИ, що підвищують ризик
• Сімейний анамнез передчасного АССЗ (чоловіки, вік < 55 років; жінки, вік < 65 років)
• Первинна гіперхолестеринемія (ХС ЛПНЩ від 160 до 189 мг/дл [4,1-4,8 ммоль/л]); ХС не-ЛПВЩ від 190 до 219 мг/дл [4,9-5,6 ммоль/л])*
• Метаболічний синдром (збільшена окружність талії [за етнічно прийнятними показниками], підвищений рівень ТГ [> 150 мг/дл, натще], підвищений АТ, підвищений рівень глюкози та низький рівень ХС ЛПВЩ [< 40 мг/дл у чоловіків; < 50 мг/дл у жінок] є факторами; сума в 3 бали - діагноз)
• ХХН (рШКФ від 15 до 59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> з або без альбумінурії; не лікується діалізом або трансплантацією нирки))
• Хронічні запальні захворювання, такі як псоріаз, РА, вовчак або ВІЛ/СНІД
• Передчасна менопауза в анамнезі (до 40 років) та пов'язані з вагітністю стани в анамнезі, що підвищують ризик АССЗ у подальшому, наприклад, прееклампсія
• Раса/етнічна приналежність до групи високого ризику (напр., південноазіатське походження)
• Ліпіди/біомаркери, пов'язані з підвищеним ризиком АССЗ
• Стійко підвищена* первинна гіпертригліцеридемія (> 175 мг/дл, натще)
• При вимірюванні:
◦ Підвищений високочутливий С-реактивний білок (≥ 2,0 мг/л)
◦ Підвищений рівень ЛП(а): відносним показанням для його вимірювання є сімейний анамнез передчасного розвитку АССЗ. Lp(a) ≥ 50 мг/л або ≥ 125 нмоль/л є фактором підвищеного ризику, особливо при більш високих рівнях Lp(a)
◦ Підвищений рівень аров (≥ 130 мг/дл): відносним показником для його вимірювання є рівень ТГ ≥ 200 мг/дл. Рівень ≥ 130 мг/дл відповідає ХС ЛПНЩ > 160 мг/дл і є фактором підвищеного ризику
◦ ГПІ (< 0.9)

### Скорочення:

СНІД: синдром набутого імунodefіциту.

\* **Оптимальний варіант – 3 визначення.**

## IV. КАТЕГОРІЇ РИЗИКУ ASCVD ТА ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ

Для коректного та сучасного визначення категорії ССР ми рекомендуємо користуватися Керівництво Польського товариства лабораторної діагностики та Польської ліпідної асоціації щодо лабораторної діагностики порушень ліпідного обміну 2024 року [Solnica B., 2024].

Рівень ризику визначається наявністю принаймні одного з факторів, перерахованих в окремих категоріях.

<b>Екстремальний</b>	Пацієнт на первинній профілактиці з SCORE2 > 25% <sup>1</sup> ; постінфарктний стан (ГКС) та іншою MACE за останні 2 роки; стан після гострого коронарного синдрому та наявність захворювання периферичних артерій або полісудинного захворювання <sup>2</sup> (багаторівневий атеросклероз); стан після ГКС та супутнє полісудинне захворювання; стан після ГКС та сімейна гіперхолестеринемія; стан після ГКС у пацієнта з ЦД та принаймні одним додатковим фактором ризику (підвищений рівень Lp(a) > 50 мг/дл > 125 нмоль/л або hsCRP > 3 мг/л або ХХН [рШКФ < 60 мл/хв/1.73 м <sup>2</sup> ])
<b>Дуже високий</b>	ССЗ, задокументовані клінічно або за допомогою візуалізаційних досліджень; ЦД з ураженням органів <sup>3</sup> або іншими основними факторами ризику <sup>4,5</sup> ; ЦД з раннім початком, тривалістю > 20 років; ХХН з ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; сімейна гіперхолестеринемія з ССЗ або іншими основними факторами ризику <sup>5</sup> ; дуже високий ризик за шкалою SCORE2 або SCORE-2-OP для статі та віку
<b>Високий</b>	Значно підвищений окремий фактор ризику, особливо ТГ > 310 мг/дл (> 8 ммоль/л), ХС ЛПНЩ > 190 мг/дл (> 4,9 ммоль/л) або АТ ≥ 180/110 мм рт.ст.; сімейна гіперхолестеринемія без інших факторів ризику; ЦД без ураження органів (незалежно від тривалості); ХХН з ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; високий ризик за шкалою SCORE2 або SCORE-2-OP для статі та віку
<b>Помірний Низький</b>	Низький та помірний ризик за шкалою SCORE2 або SCORE-2-OP для статі та віку

- 1 Це відповідає ризику за шкалою SCORE2 > 25% — наприклад, жінка віком 65 років, яка палить, із систолічним АТ 179 мм рт.ст. і ЗХ 230 мг/дл (6 ммоль/л) або чоловік віком 60 років, який палить, із систолічним АТ 160 мм рт.ст. і ЗХ 270 мг/дл (7 ммоль/л); розрахунковий рівень ХС-ЛПНЩ > 190 мг/дл (4,9 ммоль/л);
- 2 Поліваскулярна хвороба (= багаторівневий атеросклероз) — наявність значного атеросклеротичного ураження принаймні двох з трьох судинних басейнів - коронарних судин, сонних і хребетних артерій та/або периферичних судин;
- 3 Пошкодження органів визначається як наявність мікроальбумінурії, ретинопатії, нейропатії та/або ураження міокарда лівого шлуночка;
- 4 Інші означає щонайменше 2 або більше;
- 5 Основними факторами ризику є вік > 65 років, АГ, дисліпідемія, куріння, ожиріння; не застосовується до діабету 1 типу у молодих людей (віком < 35 років) з тривалістю діабету < 10 років. При оцінці функції нирок рекомендується визначати альбумінурію за допомогою співвідношення альбумін/креатинін (ACR).

### Як оцінити ліпідограму?

Параметр	Результат [мг/дл] [ммоль/л]	Цільові рівні	Тривожні рівні
ЗХ ТС		Натщесерце та без нього: < 190 мг/дл (4,9 ммоль/л)	> 300 мг/дл (7,8 ммоль/л) підозра на heFH
Рівень ХС ЛПВЩ (HDL-C)		Натщесерце та без нього: F > 45 мг/дл (1,2 ммоль/л) M > 40 мг/дл (1,0 ммоль/л)	
Тригліцериди (TG)		Натщесерце < 100 мг/дл (1,1 ммоль/л)	Натщесерце > 100 мг/дл (1,1 ммоль/л) > 880 мг/дл (10 ммоль/л), підозра на синдром гіпер- хіломікронемії

Рівень ХС ЛПНЩ (LDL-C) Визначається / розраховується за формулою		Ризик ССЗ як натщесерце, так і без нього: Екстремальний: < 40 мг/ дл (1,0 ммоль/л) Дуже високий: < 55 мг/дл (1,4 ммоль/л) Високий: < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) Помірний: < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) Низький: < 115 мг/дл (3,0 ммоль/л)	> 500 мг/дл (13 ммоль/л) - підозра на hoFH > 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) - підозра на heFH
ХС не-ЛПВЩ		Натщесерце і без нього: Ризик ССЗ: Екстремальний: < 70 мг/ дл (1,8 ммоль/л) Дуже високий: < 85 мг/дл (2,2 ммоль/л) Високий: < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) Низький/помірний: < 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)	
арoВ		Натщесерце і без нього: Ризик ССЗ: Екстремальний: < 55 мг/дл Дуже високий: < 65 мг/дл Високий: < 80 мг/дл Низький/помірний: < 100 мг/дл	
Ліпопротеїн (a) [Lp(a)]		Натщесерце та без натще- серце: < 30 мг/дл (75 нмоль/л)	30-50 мг/дл (75- 125 нмоль/л) - помірний ризик > 50 мг/дл (125 нмоль/л) - високий ризик > 180 мг/дл (450 нмоль/л) - дуже високий ССР

Адаптовано з Керівництва Польського товариства лабораторної діагностики та Польської ліпідної асоціації щодо лабораторної діагностики порушень ліпідного обміну 2024 року [Solnica B., 2024].

## V. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СПОСОБУ ЖИТТЯ

Модифікація способу життя, зосередження на втраті маси тіла (якщо необхідно); застосування середземноморського стилю харчування або Корекції Гіпертонії за допомогою Дієти (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)), режим харчування зі зменшенням насичених жирів і трансжирів; збільшення споживання дієтичних n-3 ненасичених жирних кислот, клітковини та рослинних станолів/стеринів; а також слід рекомендувати посилену фізичну активність для поліпшення ліпідного профілю та зменшення ризику розвитку АССЗ.

Рекомендації щодо способу життя			
Інтенсивність стратифікована за ступенем ССР, типом дисліпидемії та пов'язаними з нею ускладненнями			
	Загальні рекомендації	Початкові міркування	Реалізація
Харчування	Рекомендуються цілісні та рослинні продукти, середземноморська дієта та DASH-дієта	Можна горіхи, насіння та авокадо, якщо немає ожиріння. Якщо вживаються продукти тваринного походження, то в порядку переваги: риба (особливо жирна); нежирне м'ясо і птиця без шкіри; обмежити перероблені продукти	Зосередитися на цільнозернових, бобових, овочах і фруктах Уникати додавання цукру, солі та жиру Обмежити зернові та картоплю з низьким вмістом клітковини («білі крохмалі»), смажену їжу, фастфуд та алкоголь (особливо при високому рівні ТГ) Обмежити калорії для зниження ваги на 5-10% <sup>a</sup> (при надмірній вазі/ожирінні)

Фізична активність	Фізична активність $\geq 3$ рази на тиждень Зменшити/ припинити тривале сидіння	Починати з малої тривалості та інтенсивності активності і повільно збільшувати її, поки не будуть досягнуті цілі активності	150-300 хвилин/тиждень помірної інтенсивності або 75-150 хвилин/тиждень високої інтенсивності Силові тренування $\geq 2$ рази на тиждень
Сон	Тривалість сну 6-8 годин на добу	Виявлення та лікування апное сну	Модифікація способу життя з втратою ваги за необхідності Уникати снодійних препаратів
Психічне здоров'я	Оцінити наявність депресії, тривоги та зловживання психоактивними речовинами	Модифікація способу життя Боротьба зі зловживанням психоактивними речовинами За потреби звернутися до фахівців з питань психічного здоров'я	Заохочувати залучення громади (громадські центри, благодійні організації, школи, молитовні будинки тощо) та використання послуг підтримки
Куріння	Без тютюнових та нікотинових виробів	Уникати пасивного впливу тютюнового диму	Нікотин у будь-якій формі асоціюється з атеросклерозом

### Скорочення:

DASH – дієтичні підходи до лікування АГ.

- а Див. клінічні настанови. ААСЕ/АСЕ Комплексна клінічна настанова з надання медичної допомоги пацієнтам з ожирінням та Алгоритм лікування ААСЕ/АСЕ для надання медичної допомоги пацієнтам з ожирінням.

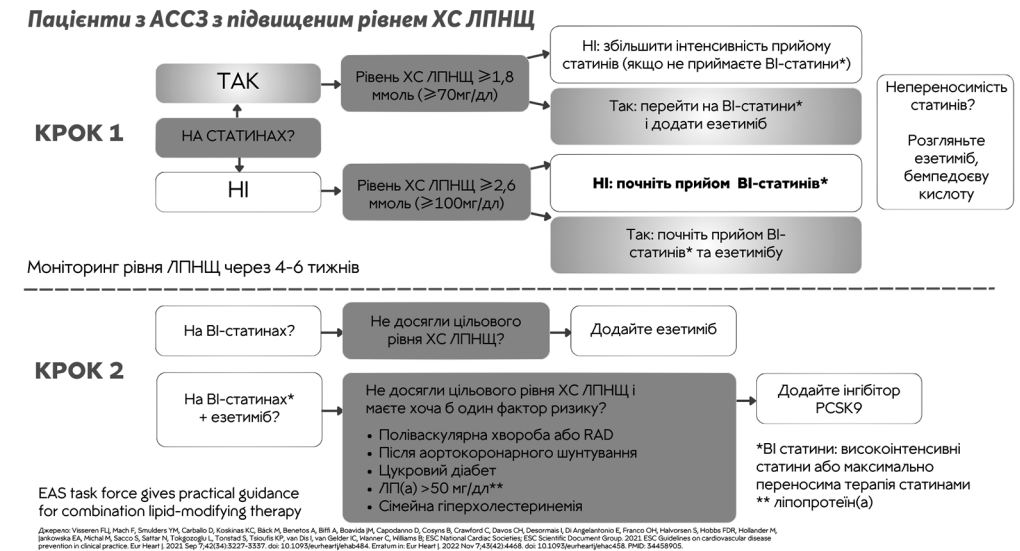
## VI. ЗНИЖЕННЯ ЛПНЩ ДО МЕТИ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ

Навіть при широкому доступі до доступних і недорогих статинів, більшість хворих з дисліпідемією не досягають оптимального рівня ХС ЛПНЩ за рахунок існуючих змін у способі життя та стратегіях фармакологічного лікування. Дослідження DA VINCI показало, що лише 33% з 5888 пацієнтів з дисліпідемією, зареєстрованих у 18 європейських країнах, досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого Європейським товариством кардіологів (ESC) у 2019 році [Mach F, 2020]. Ця тенденція була подібною в різних країнах Європи. Додаткове австралійське дослідження з 61 407 пацієнтів показало, що лише 36% досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ [Newman CB, 2020]. Також, Клімчак та співавтори використали дані з аналізу 44 мільйонів жителів США, щоб показати, що лише 36% пацієнтів з високим ризиком ССЗ досягли рекомендованого рівня ХС ЛПНЩ менше 70 мг/дл [Mach F, 2020]. Є кілька причин, чому більшість хворих не досягають достатнього рівня ХС ЛПНЩ. По-перше, рекомендації ESC та АНА/ACC/мульти-суспільства недавно настійно підкреслили необхідність більш жорсткого зниження рівня ХС ЛПНЩ, відповідно до принципу «чим нижче, тим краще» [Mach F, 2020; Newman CB, 2020].

Наприклад, встановлений рівень ХС ЛПНЩ для пацієнтів з високим ризиком було зменшено до < 1,8 ммоль/л. Крім того, пацієнти можуть бути малозацікавлені у зниженні рівня ХС ЛПНЩ за допомогою зміни способу життя або регулярного фармакологічного лікування через відсутність швидких результатів. Додатково, високі ціни на нові методи лікування, такі як інгібітори PCSK9, можуть стати перешкодою для їх швидкого впровадження та відшкодування страховиками. Нарешті, може бути недостатньо альтернативних методів

лікування, особливо враховуючи, що близько 9,1% пацієнтів мають непереносимість до статинів.

Рекомендації (ESC 2019 та АНА/ACC/multi-society 2018) передбачають список фармацевтичних препаратів, які можуть бути використані для зниження рівня ліпідів у крові та зменшення ризику ССЗ у пацієнтів з дисліпідемією. Статини рекомендуються як перша лінія терапії для первинної та вторинної профілактики ССЗ у пацієнтів з гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією, але для зниження ризику МАСЕ (основних МАСЕ) рекомендовано у більшості пацієнтів високого або дуже високого ризику в якості первинної профілактики, або всім зі встановленим АССЗ починати відразу зі статину високої інтенсивності у комбінації з езетемібом (рис.1).



Покроковий підхід до застосування комбінованої ліпідзнижуючої терапії згідно настанов EAS

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та Американського товариства кардіологів/Американського коледжу кардіологів (AHA/ACC), лікування гіперхолестеринемії передбачає застосування статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9 з урахуванням ризику. Обидва набори рекомендацій рекомендують статини як першу лінію терапії для пацієнтів з гіперхолестеринемією як у первинній, так і у вторинній профілактиці. Езетиміб рекомендується як препарат другої лінії для пацієнтів, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ при максимально переносимій терапії статинами, згідно з рекомендаціями щодо первинної та вторинної профілактики. Для пацієнтів з високим ризиком, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ за умови максимально переносимої терапії статинами та езетимібом, розглядається застосування інгібіторів PCSK9. Додатково, настанови ESC визначають, що езетиміб та/або інгібітори PCSK9 можуть бути розглянуті для пацієнтів з гіперхолестеринемією, які не переносять статини.

Статини знижують внутрішній синтез ХС шляхом конкурентного інгібування лімітуючої швидкості 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази [Mach F, 2020]. Зменшення внутрішнього синтезу ХС призводить до підвищеної поверхневої експресії рецепторів ХС ЛПНЩ, що потім збільшує поглинання ХС ЛПНЩ. Зрештою, це призводить до зниження рівня ХС ЛПНЩ, АроВ-100 і ТГ у сироватці крові. Враховуючи конкурентне пригнічення ГМГ-КоА, дозозалежна ефективність статинів використовується в клінічній практиці для ескалації лікування від низької/середньої інтенсивності до високоінтенсивного лікування статинами для пацієнтів групи ризику. Статини низької/середньої інтенсивності знижують рівень ХС ЛПНЩ на -30% до -50% і ТГ на -20%, тоді як статини високої інтенсивності знижують рівень ХС ЛПНЩ більш ніж на -50% і ТГ до -40% [Mach F, 2020]. Статини також підвищують рівень ХС ЛПВЩ залежно від дози на +10%. Дослідження повідомляли про відсутність або лише про незначне підвищення рівня Lp(a) у пацієнтів, які отримували статини [Mach F, 2020]. Окрім зміни рівня ліпідів у крові,

дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що статини виявляють корисні кардіопротекторні плейотропні ефекти [35, 36]. Це «включає покращення ендотеліальної дисфункції, підвищення біодоступності оксиду азоту, антиоксидантні властивості, пригнічення запальних реакцій і стабілізацію атеросклеротичних бляшок». Однак значення цих плейотропних ефектів у клінічній практиці залишається дискусійним.

Актуальність статинів у профілактиці ССЗ підтверджується кількома мета-аналізами кількох підгруп пацієнтів [Michaeli DT, 2023]. Відповідно до аналізу 170 000 пацієнтів, зниження ХС-ЛПНЩ на 38,67 мг/дл (1 ммоль/л) було пов'язане зі зниженням ризику серйозних побічних ефектів на -22% (95% ДІ від -20 до -24,  $p < 0,0001$ ). МАСЕ [38], тим самим підтверджуючи рівень ХС ЛПНЩ як дійсний сурогатний параметр для клінічних кінцевих точок МАСЕ та серцево-судинної смерті. Загалом низька/помірна інтенсивна терапія статинами знижує ризик МАСЕ на -22% (95% ДІ від -19 до -24,  $p < 0,0001$ ) [38]. Подальша інтенсифікація терапії статинами забезпечує додаткове зниження ризику МАСЕ на -15% (95% ДІ від -11 до -18,  $p < 0,0001$ ) [38], а комбінація високоінтенсивного статина з езететимібом ще додає 6% на користь зниження МАСЕ. Результати були узгодженими в когортах первинної та вторинної профілактики [40, 41, 48, 49, 51]. У пацієнтів із низьким ризиком ССЗ (ризик  $< 10\%$ ) терапія статинами знижувала ризик МАСЕ (ВР 0,79, 95% ДІ 0,77–0,81 на 1,0 ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ) незалежно від попередніх судинних захворювань [40]. Терапія статинами знижувала ризик смертності від усіх причин на 9% на 1,0 ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ.








Назва	МоА	Тип	RoA	ХС ЛПНЩ	ТГ	МАСЕ
Статини низької/середньої інтенсивності	Інгібування Інгібування НМГ-СоА-редуктази, плейотропне		1 раз на день, п.о.	-30%	-20%	-22%
Статини високої інтенсивності	Інгібування НМГ-СоА НМГ-СоА плейотропне		1 раз на день, п.о.	-50%	-40%	-15%
Езетиміб	Інгібування NPC1L1		1 раз на день, п.о.	-24%	-12%	-6%
Еволокумаб	Інгібування PCSK9		Раз на два тижні/щомісяця, п.с.	-60%	-26%	-15%
Алірокумаб	Інгібування PCSK9		Раз на два тижні/щомісяця, п.с.	-60%	-26%	-15%
Фібрати	Активация PPARα		1 раз на день, п.о.	-20%	-50%	-10%
Ікосапент етиловий	Зниження ТГ, плейотропне		2 рази на день, п.о.	-6%	-20%	-25%

Рисунок 2

Зниження ХС ЛПНЩ, ТГ і МАСЕ для езетимібу, еволокумабу, алірокумабу, фібрів та етилового ікосапенту представлено для комбінованої терапії зі статинами.

Наведене зниження МАСЕ для статинів високої інтенсивності відноситься до додаткової переваги порівняно зі статинами низької/середньої інтенсивності. НМГ-СоА 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А, внутрішньовенне введення, LDL-С ХС ЛПНЩ, МАСЕ основні МАСЕ, МоА механізм дії, NPC1L1 Niemann-Pick C1-like 1 білок, PCSK9 пропротеїн конвертаза субтилізин – кексин типу 9, РО періоральний, PPAR-α рецептор проліфератора пероксисоми альфа, RoA шлях введення, SC підшкірно, ТГ тригліцериди.

Оскільки статини метаболізуються в печінці, інгібітори та індуктори системи цитохромів Р450 (СYP), наприклад, протиінфекційні препарати, антагоністи кальцію, циклоспорин і грейпфрутовий сік,

можуть спричинити взаємодію між ліками, що впливає на їх біодоступність; що зрештою призводить до посилення побічних ефектів або обмеження терапевтичної ефективності. Недавній мета-аналіз 176 досліджень із загальною кількістю 4,1 мільйона пацієнтів виявив, що 9,1% пацієнтів мають непереносимість статинів [Bytyçi I, Penson PE et al., 2022]. Вік, жіноча стать, азіатська та чорна раса, ожиріння, ЦД, гіпотиреоз, хронічні захворювання печінки, ниркова недостатність, антиаритмічні препарати, блокатори кальцієвих каналів, споживання алкоголю та вищі дози статинів асоціювалися з більшим ризиком непереносимості статинів [Bytyçi I, Penson PE et al., 2022].

Попри те, що статини є терапевтичним варіантом першої лінії для зниження рівня ліпідів у крові у пацієнтів з дисліпідемією, наприклад, у пацієнтів з гіперхолестеринемією або гіпертригліцеридемією, у багатьох пацієнтів рівень ліпідів у крові залишається вищим за цільові рівні ризику, визначені рекомендаціями ESC. Щоб зменшити ризик МАСЕ серед цих пацієнтів групи ризику, протягом останніх двох десятиліть були розроблені нові варіанти фармакологічного лікування. Нові методи лікування можуть призначатися як ад'ювант до статинів середньої/високої інтенсивності або як монотерапія для пацієнтів із непереносимістю статинів.

Езетиміб вибірково пригнічує всмоктування ХС в тонкому кишечнику [втручаючись у С1-подібний білок 1 Німана-Піка (NPC1L1)], не змінюючи поглинання інших поживних речовин і вітамінів [Kosoglou T et al., 2002; Sudhop T et al., 2002]. Дослідження генетичного секвенування за участю понад 90 000 пацієнтів виявило значно нижчі рівні ХС ЛПНЩ і менший ризик ІХС серед пацієнтів із мутаціями NPC1L1 [Stitzel NO et al., 2014]. Порівняно з монотерапією статинами комбінація езетимібу та статинів знижує рівень ХС ЛПНЩ на -24%, АроВ-100 на -14%, ТГ на -12% і високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) на -13%, зберігаючи при цьому рівні ХС ЛПНЩ [Cannon CP et al., 2015; Ballantyne CM et al., 2004; Morrone D et al., 2012]. Рандомізоване контрольоване подвійне сліпе покращене зниження наслідків: Міжнародне дослідження ефективності Vytorin (IMPROVE-IT), яке

включало 18 144 пацієнтів після гострого коронарного синдрому з подальшим спостереженням протягом 6 років, показало, що езетиміб, доданий до симвастатину, порівняно з монотерапією симвастатином значно знижує ризик МАСЕ на -6% (95% ДІ від -1 до -11,  $p = 0,016$ ). Хоча попереднє дослідження ENHANCE не могло підтвердити, що додавання езетимібу до статинів значно зменшує ТІМ у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією, дослідження SHARP і SEAS підкреслюють роль езетимібу в профілактиці ішемічних МАСЕ [Sharp Collaborative Group, 2010; Rossebø AB et al., 2008; Baigent C et al., 2011; Kastelein JJP et al., 2008]. Безпека та ефективність езетимібу була підтверджена кількома метааналізами [Morrone D et al., 2012, Pandor A et al., 2009; Savarese G et al., 2015; Zhu Y et al., 2020; Yu M et al., 2020; Zhan S et al., 2018].

Японське дослідження EWTORIA 75 вивчало езетиміб як монотерапію для первинної серцево-судинної профілактики у пацієнтів віком 75 років і старше. Загалом 3 796 пацієнтів було випадковим чином розподілено на прийом езетимібу (10 мг на день) порівняно зі звичайним лікуванням. Після середнього періоду спостереження 4,1 року езетиміб знизив частоту МАСЕ на -34% (HR 0,66, 95% ДІ 0,50–0,86,  $p = 0,002$ ) [Ouchi Y et al., 2019].

Порівняно з монотерапією статинами ад'ювантна терапія езетимібом не збільшувала частоту виникнення побічних ефектів або припинення лікування.

З метою запобігання майбутнім МАСЕ, міжнародні наукові групи активно працюють над розробкою нових препаратів, спрямованих на ефективне зниження рівня ліпопротеїнів. У той час як комбінована терапія широко застосовується для лікування АГ, використання такого підходу у лікуванні дисліпідемії розпочали нещодавно. Основною метою розробки фіксованих комбінацій препаратів є підвищення ефективності терапії шляхом мінімізації частоти небажаних побічних ефектів та поліпшення співпраці з пацієнтом. За думкою S.R. Gnanenthiran et al. (2023), комбінована терапія з фіксованою дозою у формі однієї таблетки «single-pill» може значно сприяти у

доповненні та покращенні поточних стратегій зменшення загального ризику ССЗ.

Розуліп плюс представляє собою найвищий за якістю та технологічністю вибір у комбінованій ліпідознижуючій терапії в Україні. Завдяки унікальній формі капсули Розуліп плюс, де кожна речовина (Розувастатин і Езетиміб) розташовані окремо, вирішуються не тільки проблеми несумісності, але й утворення домішок через взаємодію між ліками, оскільки між двома препаратами немає контакту. Ця комбінація надає пацієнтам можливість приймати дозу один раз на добу, щоб допомогти запобігти пропуску лікування, що призводить до покращення взаєморозуміння між лікарем і пацієнтом для досягнення успіху у лікуванні. Наприклад, у дослідженні J. L. Katzmann et al. (2022) за участю 311 242 пацієнтів із дуже високим ССР — застосування комбінованих препаратів (статин+езетиміб) сприяло зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 28,4% ( $1,03 \pm 1,01$  ммоль/л), тоді як за приймання статинів а езетимібу у формах окремих таблеток ці показники становили лише 19,4% ( $0,71 \pm 0,87$  ммоль/л);  $p < 0,0001$ .

Форма застосування комбінованої терапії з фіксованою дозою за допомогою твердих капсул допомагає відокремити діючі речовини та запобігти їх взаємодії. До того ж кожна з таблеток містить оптимально підібрані додаткові речовини. Застосування цієї форми дає змогу зберегти фармакокінетику та біодоступність, притаманні кожній із діючих речовин.

Приймання комбінованої терапії розувастатином/езетимібом допомагає досягти — ефективного зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дисліпідемією. Відносно — низькі дози двох компонентів зумовлюють сприятливий профіль безпеки при застосуванні такої комбінації.

Стратегія — поєднання двох діючих речовин (розувастатину та езетимібу) в одній капсулі забезпечує належне дотримання схеми лікування.

## VII. КОНТРОЛЬ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ СТАТИНІВ ТА БЕЗПЕКА

### Що потрібно знати при призначенні статинів?

Таблиця 9. Статини: зниження рівня ХС ЛПНЩ залежно від дози та основних лікарських взаємодій

Статини: зниження рівня ХС ЛПНЩ залежно від дози та основних лікарських взаємодій				
Розрахунковий відсоток зниження рівня ХС ЛПНЩ за дозою статинів				
Основні лікарські взаємодії <sup>a</sup>				
	Висока інтенсивність, ≥ 50%	Помірна інтенсивність, 30–50%	Низька інтенсивність, < 30%	Слід уникати
Аторвастатин	40 мг, <b>80 мг</b>	<b>10 мг</b> , 20 мг	–	Кларитроміцин, ітраконазол, колхіцин, циклоспорин, ніацин
Розувастатин <sup>b</sup>	<b>20 мг</b> , 40 мг	5 мг, <b>10 мг</b>	–	Циклоспорин, даролутамід, ніацин
Симвастатин	–	<b>20 мг</b> , <b>40 мг</b>	10 мг	Верапаміл, дилтіазем, амлодипін, макролідні антибіотики, аміодарон, дронедазон, протигрибкові азоли, нефазадон, даназол, ранолазин, колхіцин, циклоспорин, даптоміцин, ніацин

Жирним шрифтом виділено препарати та дози, які спеціально вивчалися в дослідженнях ССЗ і продемонстрували значне зниження МАСЕ.

- а Деякі з перерахованих препаратів вимагають зниження дози одних статинів і їх слід уникати при застосуванні інших. Макролідні антибіотики включають кларитроміцин, еритроміцин і телітроміцин. До азольних протигрибкових препаратів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол та вориконазол. Усі статини по-різному взаємодіють з інгібіторами протеази ВІЛ та іншими антиретровірусними препаратами, а також з інгібіторами протеази гепатиту С. Для отримання додаткової інформації про взаємодію та обмеження доз див. маркування продукту та Newman та ін. 2019 «Безпека статинів та пов'язані з ними небажані явища: Наукова заява Американської асоціації серця».
- б У зв'язку з підвищеними концентраціями розувастатину в плазмі крові у пацієнтів з Азії рекомендується починати лікування з дози 5 мг.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ			
Клас	Інгібітори ГМГ-Ко-А-редуктази (статини)	Інгібітор абсорбції ХС	Похідні фіброевої кислоти
Агент	Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	Езетиміб	Фенофібрат, Фенофібринова кислота, гемфіброзл
Ефект ХС ЛПНЩ	↓ до ↓↓↓	↓ до ↓↓	↑↓
Ефект ТГ	↓ до ↓↓	–	↓↓↓
Ефект не-ЛПВЩ	↓↓	↓	↓↓
СС результат	+++до+++	+	– до+

Непереносимість глюкози/ ризик діабету	↑	-	-
Вплив на м'язи	↑ до ↑↑	-	- до ↑
Вплив на печінку	-	-	-
Вплив на нирки	-	-	Фенофібрат ↑ креатинін
Вплив на ШКТ	-	Легка діарея	Можливі жовчнокам'яна хвороба, гепатит
Вплив на мозок	↑↓	-	-
Інші ефекти	-	-	Фенофібрат може поліпшити стан при діабетичній ретинопатії
Взаємодія	СУР450 (наприклад, циклоспорин, рифампін, інгібітори протеази; міцини)	-	Може пригнічувати антикоагулянтні ефекти; ↑↑ м'язова токсичність статину гемфіброзилу

#### Скорочення:

ACL = АТФ-цитрат ліаза;

СС = серцево-судинні;

СУР450і = інгібітор цитохрому Р450;

ДГК = докозагексаєнова кислота;

ЕПК = ейказапентаєнова кислота;

ШКТ = шлунково-кишковий тракт;

ГМГ-КоА = гідроксиметилглутарил-коензим А;

ІПЕ = ікосапент етил;

РССК9 = субтилізин/кексин пропротеїнкінвертази типу 9.

■ Мало побічних ефектів або можливих переваг

■ Потенціал несприятливих наслідків

□ Нейтрально

## VIII. ОЦІНКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕНОГО ЛІПОПРОТЕІН(А)

Lp(a) — це модифікована частинка, подібна до ЛПНЩ (LDL), у якій ароА, великий білок зі структурною подібністю до плазміногену, ковалентно зв'язаний з ароВ. Рівні циркулюючого Lp(a) в основному визначаються генотипом апо(a) без істотного впливу дієти чи середовища (25). Епідеміологічні дослідження, дослідження менделівської рандомізації та дослідження загальногеномних зв'язків показують підвищений ризик ССЗ у осіб з підвищеним рівнем Lp(a) (25–28), але даних клінічних досліджень, які показують користь зниження Lp(a) для ССЗ, немає. Інгібітори продукції Lp(a) (тобто апо[а] антисмислові олігонуклеотиди та siRNA) зараз знаходяться в розробці (29). Стандартизовані імунотести на Lp(a) зараз широко доступні (30). Значення подаються як нмоль/л або мг/дл; рівень нмоль/л приблизно в 2–3 рази перевищує рівень мг/дл. На Lp(a), здається, не впливає стан голодування, і його можна виміряти як натщесерце, так і не натщесерце.

Рівні Lp(a) можуть бути дуже корисними для оцінки сімейного ризику. У випадках раннього прогресуючого атеросклерозу тестування Lp(a) також може бути корисним для пояснення меншого, ніж очікувалося, зниження ХС ЛПНЩ за допомогою статинів, оскільки статини не знижують рівні Lp(a), але коли вони підвищені, Вміст ХС Lp(a)

вносить значний внесок у розрахований і безпосередньо вимірний ХС-ЛПНЩ. Однак цей тест мало що додає з точки зору глобальної оцінки ризику для загальної популяції і тому не має характеристик хорошого скринінгового тесту (19, 23). Однак деякі експерти вважають, що кожен пацієнт повинен один раз вимірювати Lp(a), можливо, в дитинстві або ранньому дорослому віці під час рутинного скринінгу ліпідів (31). У належним чином відібраних пацієнтів із сімейним ризиком підвищений Lp(a)  $\geq 50$  мг/дл або  $\geq 125$  нмоль/л слід вважати фактором підвищення ризику, який може спонукати до більш агресивного лікування або потреби в розширеній оцінці ризику. Докази дослідження жіночого здоров'я та Ініціативи жіночого здоров'я свідчать про те, що підвищений Lp(a) є прогнозом лише для ASCVD у жінок із ЗХ вище 220 мг/дл (5,7 ммоль/л) (32).

Для розширеної оцінки ризику було запроп оновано кілька сироваткових біомаркерів, які перевіряють запалення, окислювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію, тромбоз та інші важливі шляхи (19). Загалом, незважаючи на широку доступність, сироваткові маркери страждають від більшої варіабельності між тестами. У цей час було показано, що навіть численні панелі біомаркерів мало додають до глобальної оцінки ризику (33, 34). Лише підвищений рівень високочутливого С-реактивного білка (hsCRP)  $\geq 2,0$  мг/л (19,0 нмоль/л), сироваткового біомаркера запалення, підтвердженого надійною літературою щодо прогнозування ризику, слід використовувати як фактор підвищення ризику, який може їздити більше агресивне лікування або необхідність поглибленої оцінки ризику (35).

Оцінка та лікування підвищеного рівня Lp(a)
Підвищений рівень Lp(a) є незалежним генетичним причинним фактором ризику АССЗ і стенозу аортального клапана
Вимірюйте Lp(a) у пацієнтів за наступних умов: <ul style="list-style-type: none"> <li>Сімейний анамнез передчасного розвитку АССЗ і/або підвищеного рівня Lp(a)</li> <li>Всі пацієнти з передчасними або рецидивуючими АССЗ, попри зниження рівня ХС ЛПНЩ</li> </ul>
Лікування пацієнтів з підвищеним рівнем ЛП(a) <ul style="list-style-type: none"> <li>Інтенсивне зниження рівня ХС ЛПНЩ</li> </ul>
Препарати, що знижують Lp(a) (~20-30%) <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Інгібітори PCSK9</li> <li>Ніацин у високих дозах</li> <li>Естрогени</li> <li>Аспірин, 80-160 мг</li> </ul>
Аферез ЛП(a) (↓50-80%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Зверніться до фахівця з ліпідів для оцінки</li> </ul>

a Жодні препарати не схвалені FDA для зниження рівня ЛП(a).

Вплив наявних на сьогодні гіполіпідемічних методів лікування на рівень Lp(a)	
Втручання	Вплив на рівень Lp(a)
Статини	Можливе ↑ на 6-10%
Езетиміб	↓ До 7%
Бемпедоева кислота	Ніякого ефекту
Алірокумаб	↓ 25-35%
Еволюдокаб	↓ 25-35%
Інклізіран	↓ 20-25%
Ніацин	↓ 30-40%
Lp(a) аферез	↓ 25-40%

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з різних груп ризику з підвищеним рівнем Lp(a) > 50 мг/дл (> 125 нмоль/л).

Групи пацієнтів	Рекомендована процедура
Пацієнт віком > 40 років з низьким або помірним ССР, який раніше не лікувався	Зміна способу життя, оптимізація лікування інших факторів ССР, розгляд можливості застосування низьких доз статинів
Пацієнт з високим ризиком, який лікується статином	Зміна способу життя, оптимізація лікування інших факторів ССР, інтенсифікація лікування статинами; можна розглянути можливість додавання езетимібу
Пацієнт з дуже високим ССР, який отримує максимальну дозу статину	Зміна способу життя, оптимізація лікування інших факторів ССР, негайна комбінована терапія максимальними дозами статинів з езетимібом, розгляд можливості додавання модуляторів протеїну PCSK9
Пацієнт з прогресуючим ССЗ, підтвердженим клінічно або за допомогою візуалізації, попри оптимальний контроль усіх інших факторів ризику та стійкий рівень Lp(a) $\geq$ 60 мг/дл ( $\geq$ 150 нмоль/л) (незалежно від рівня ХС ЛПНЦ)	Зміна способу життя, оптимізація лікування інших факторів ССР, негайна комбінована терапія максимальними дозами статинів з езетимібом, розгляд можливості додавання модуляторів протеїну PCSK9, розгляд можливості аферезу Lp(a)

Рекомендації щодо тестування на Lp(a)		
Рекомендації	Клас	Рівень
Концентрацію Lp(a) рекомендується визначати один раз протягом життя кожній дорослій людині	I	C
Визначення рівня Lp(a) слід проводити якомога раніше, навіть у осіб віком до 18 років, для оцінки ризику, каскадного скринінгу, моніторингу та модифікації способу життя	IIa	C
Вимірювання рівня Lp(a) слід розглядати у всіх пацієнтів з передчасними ССЗ, відсутністю очікуваного ефекту від лікування статинами, а також у пацієнтів з пограничним ризиком між помірним і високим, для кращої стратифікації ризику	IIa	B
Вимірювання рівня Lp(a) можна розглядати у пацієнтів з АССЗ дуже високого ризику, у пацієнтів з сімейною хіперхолестеринемією, а також у вагітних жінок для оцінки ризику викидня, у разі повторної втрати вагітності та затримки внутрішньоутробного розвитку	IIb	B

У людей з концентраціями Lp(a) у сірій зоні – 30-50 мг/дл (75-125 нмоль/л), з граничними значеннями груп ризику та/або з факторами ризику/захворюваннями, які можуть суттєво впливати на концентрацію Lp(a), можна розглянути можливість проведення більше одного вимірювання Lp(a)	IIb	C
Рекомендується проводити повторне вимірювання за допомогою тесту, результат якого виражається в нмоль/л (визначення кількості молекул Lp(a), щоб краще стратифікувати ризик)		C
Слід розглянути можливість скринінгу родичів осіб з високим рівнем Lp(a)	IIa	C
За наявності даних, розмір ізоформи apoA та генетичне тестування можуть бути використані для оптимізації оцінки ризику та реакції на лікування	IIb	C

Негенетичні фактори та їх вплив на концентрацію Lp(A)		
Фактор ризику/захворювання/втручання	Вплив на Lp(a)	Коментарі/рекомендації
Пов'язані зі зміною способу життя		
Зниження концентрації насичених жирних кислот (НЖК)	↑ До 15%	Не рекомендується змінювати дієтичні рекомендації для зниження рівня НЖК (III B).
Низьковуглеводна / кетогенна дієта	↓ 15-25%	Кетогенна дієта не рекомендується для зниження рівня Lp(a) (III B).
Натуральні продукти (нутрицевтики, дієтичні добавки), включаючи L-карнітин (1-4 г/день), CoQ10 (120-300 мг/день), клітковину (15 г/день) і гінкго білоба (240 мг/день)	↓ 30%	Залежно від вихідної концентрації Lp(a). Обмежені дані, потребують підтвердження в подальших дослідженнях (IIb B).
Ендокринні порушення		
Гіпертиреоз	↓ До 25% під час лікування тиреостатиками або радіоактивним йодом	Не рекомендується змінювати терапію.
Гіпотиреоз	↑; ↓ До 20% на замісну терапію	Не рекомендується змінювати терапію.

Гормон росту	↑ 2× під час лікування	Не рекомендується змінювати терапію.
Вагітність	↑ 2×	Рекомендується визначення та моніторинг стану матері через підвищений ризик викидня, повторної втрати вагітності та/або затримки внутрішньоутробного розвитку. Не має причинно-наслідкового зв'язку з преєклампсією.
Менопауза	↑ До 30%	
ЗГТ в постменопаузі (наприклад, тиболон або ралоксифен)	↓ До 30%	Не рекомендується змінювати терапію.
Хронічні супутні захворювання		
ХХН	↑ < 2×	Рекомендується оптимізація лікування.
Нефротичний синдром	↑ 3–5×	Рекомендується оптимізація лікування.
Діалізна терапія	↑ 2×	Рекомендується оптимізація лікування.
Хронічна хвороба печінки	↓	Рекомендується оптимізація лікування.
Фармакологічні втручання		
Тоцилізумаб	↓ До 40%	Не рекомендується змінювати терапію.
Тамоксифен	↓	Не рекомендується змінювати терапію.
Інгібітори протеази та/або антиретровірусна терапія	↑	Не рекомендується змінювати терапію.
Статини	↑ 6–7%	Не має клінічного значення. Модифікація терапії не рекомендується.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14:649–659.e6.
2. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–6.
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559.
4. Ademi Z, Ofori-Asenso R, Zomer E, et al. The cost-effectiveness of icosapent ethyl in combination with statin therapy compared with statin alone for cardiovascular risk reduction. *Eur J Prev Cardiol*. 2020.
5. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):238–246.
6. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572.
7. Albert Wiegman, Barbara A Hutten, Eric de Groot, Jessica Rodenburg, Henk D Bakker, Harry R Büller, Eric J G Sijbrands, John J P Kastelein. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jul 21;292(3):331–7.
8. Amanda J Berberich and Robert A Hegele. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022 Aug; 43(4): 611–653. Published online 2021 Oct 22.
9. Ann K Kershner, Stephen R Daniels, Giuseppina Imperatore, Shana L Palla, Diana B Petitti, David J Pettitt, Santica Marcovina, Lawrence M Dolan, Richard F Hamman, Angela D Liese, Catherine Pihoker, Beatriz L Rodriguez. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):314–9.
10. Baigent C, Blackwell L, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond*

- Engl. 2010;376:1670–81.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl*. 2005;366:1267–78.
  12. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195–203.
  13. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;93:1487–94.
  14. Banach M, Penson PE, Farnier M, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis*. 2023.
  15. Bandsma RH, Lewis GF. Newly appreciated therapeutic effect of GLP-1 receptor agonists: reduction in postprandial lipemia. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):40–41.
  16. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, et al. 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.
  17. Beatriz L Rodriguez, Wilfred Y Fujimoto, Elizabeth J Mayer-Davis, Giuseppina Imperatore, Desmond E Williams, Ronny A Bell, R Paul Wadwa, Shana L Palla, Lenna L Liu, Ann Kershner, Stephen R Daniels, Barbara Linder. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1891–6.
  18. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:304–13.
  19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
  20. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:61.
  21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–19.
  22. Boden WE, Probstfield JL, HIGH Investigators, et al. Niacin in patients with

- low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
23. Böhrer S, Scharnagl H, Freisinger F, et al. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis*. 2007;190:397–407.
24. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29–36.
25. Bosch J, Gerstein HC, ORIGIN Trial Investigators, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:309–18.
26. Bowman L, Mafham M, ASCEND Study Collaborative Group, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540–50.
27. Brian W McCrindle, Leiv Ose, A David Marais Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003 Jul;143(1):74–80.
28. Brian W McCrindle; American Heart Association Writing Group; Elaine M Urbina, Barbara A Dennison, Marc S Jacobson, Julia Steinberger, Albert P Rocchini, Laura L Hayman, Stephen R Daniels Summary of the American Heart Association's scientific statement on drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 May;27(5):982–5.
29. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032–2038.
30. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142–148.
31. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(2):133–156.
32. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:3213–23.
33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy

- after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
34. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397.
  35. Chaudhuri A, Dandona P. Effects of insulin and other antihyperglycaemic agents on lipid profiles of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):869–879.
  36. Chi MD, Vansomphone SS, Liu I-LA, et al. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. *Am J Manag Care.* 2014;20:e105-112.
  37. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117–125.
  38. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
  39. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; 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(9435):685–696.
  40. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005–2016.
  41. David M Maahs, Dana Dabelea, Ralph B D'Agostino Jr, Jeannette S Andrews, Amy S Shah, Nancy Crimmins, Elizabeth J Mayer-Davis, Santica Marcovina, Giuseppina Imperatore, R Paul Wadwa, Steven R Daniels, Kristi Reynolds, Richard F Hamman, Lawrence M Dolan; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2013 Jan;162(1):101-7.e1.
  42. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109:III39–43.
  43. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993–2000.
  44. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet Lond Engl* 1999;354:447–55.
  45. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation.* 2014;130(7):546–553.
  46. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129–139.
  47. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (ukpds 34). Uk prospective diabetes study (ukpds) group. *Lancet.* 1998;352(9131):854–865.
  48. Elaine M Urbina, R Paul Wadwa, Cralen Davis, Beverly M Snively, Lawrence M Dolan, Stephen R Daniels, Richard F Hamman, Dana Dabelea Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010 May;156(5):731-7, 737.e1.
  49. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222.
  50. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772–1780.
  51. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Practice Guideline. *Pediatrics.* 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5):S213–56.
  52. F Cadario, F Prodam, S Pasqualicchio, S Bellone, I Bonsignori, I Demarchi, A Monzani, G Bona Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style

- diet. *J Endocrinol Invest*. 2012 Feb;35(2):160-8.
53. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. 2024 Feb 12. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-xt.com.
  54. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *EndocrinolMetabClin North Am*. 2022 Sep;51(3):437-458.
  55. Felipe Q da Luz , Phillipa Hay , Stephen Touyz , Amanda Sainsbury. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients*. 2018 Jun 27;10(7):829.
  56. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein- cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2540-2545.
  57. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188.
  58. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-327.
  59. Fulcher J, O'Connell R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. 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 Lond Engl*. 2015;385:1397-405.
  60. Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al. Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1660-71.
  61. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:330-43.
  62. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2006;95:393-404.
  63. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo- controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130.
  64. Ginsberg HN, Elam MB, ACCORD Study Group, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
  65. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) Reference Life Table. 2021.
  66. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1780-8.
  67. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91:2274-82.
  68. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946-52.
  69. Gouni-Berthold I, Schaper F, Schatz U, et al. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in Germany: results from the DA VINCI study. *Atheroscler Plus*. 2022;50:10-6.
  70. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/ AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/ PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-143.
  71. Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234.
  72. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, Davidson MH, Einhorn D, Fazio S, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Krauss

- RM, Mechanick JI, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020 Oct;26(10):1196-1224.
73. HD Margeisdottir , J R Larsen, C Brunborg, N C Overby, K Dahl-Jørgensen; Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008 Apr;51(4):554-61.
  74. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-1529.
  75. Herrington W, Emberson J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta- analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829-39.
  76. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10- year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589.
  77. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein con- vertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: the ORION-2 pilot study. *Circulation.* 2020;141:1829-31.
  78. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or in- sulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
  79. Jill Dybiec, Wiktorja Baran, Bartłomiej Dąbek, Piotr Fularski, Ewelina Młynarska,, Ewa Radzioch, Jacek Rysz, and Beata Franczyk.Joan Carles Escolà-Gil, Academic Editor and Noemí Rotllan, Academic Editor. *Advances in Treatment of Dyslipidemia.* *Int J Mol Sci.* 2023 Sep; 24(17): 13288.
  80. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of

- Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jul 6;19(14):8272.
81. K Otfried Schwab , Jürgen Doerfer, Wolfgang Hecker, Jürgen Grulich-Henn, Dagobert Wiemann, Olga Kordonouri, Peter Beyer, Reinhard W Holl; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 2006 Feb;29(2):218-25.
  82. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: e006910.
  83. Kareinen I. Chymase released from hypoxia-activated cardiac mast cells cleaves human apoA-I at Tyr192 and compromises its cardioprotective activity / [ I Kareinen, M Baumann, SD Nguyen, K Maaninka, A Anisimov, M Tozuka et al] // *J Lipid Res.* 2018 Jun;59(6):945- 57.
  84. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1431-43.
  85. Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the miracle of eicosap- entaenoic acid. *N Engl J Med.* 2019;380:89-90.
  86. Kathiresan S, Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early- onset myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2299-300.
  87. Kavey R-EW Editorial .Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2006 Dec 12;114(24):2710-38.
  88. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofi- brate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2005;366:1849-61.
  89. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the

- proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor ali- rocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015;169:906-915.e13.
90. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69-73.
  91. Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;38:100997.
  92. Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(1):7.
  93. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 2014;129:635-42.
  94. Klimchak AC, Patel MY, Iorga ŞR, et al. Lipid treatment and goal attainment characteristics among persons with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States. *Am J Prev Cardiol.* 2020;1:100010.
  95. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care.* 2006;29(7):1478-1485.
  96. Kodera S, Morita H, Kiyosue A, et al. Cost-effectiveness of statin plus eicosapentaenoic acid combination therapy for cardiovascular disease prevention in Japanese patients with hypercholesterolemia—an analysis based on the Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study (JELIS). *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2018;82:1076-82.
  97. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2016;38(6):1299-1313.
  98. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2531-40.
  99. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the

- new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:309-19.
100. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet needs in LDL-C lowering: when statins won't do! *Drugs.* 2016;76:1175-90.
  101. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363:2015-26.
  102. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, et al. Use of lipid-modifying therapy and LDL-C goal attainment in a high-cardiovascular-risk population in the Netherlands. *Clin Ther.* 2017;39:819-827.e1.
  103. Lachaine J, Charron J-N, Gregoire JC, et al. Cost-Effectiveness of icosapent ethyl (IPE) for the reduction of the risk of ischemic cardiovascular events in Canada. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2023;15:295-308.
  104. Landray MJ, Haynes R, HPS2-THRIVE Collaborative Group, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12.
  105. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1999;282:2340-6.
  106. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019;8: e011662.
  107. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97:52C-60C.
  108. M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;375:1875-84.
  109. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.
  110. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39:2526-39.

111. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323–334.
112. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23–32.
113. Maria Jose Redondo, Ingrid Libman, Peiyao Cheng, Craig Kollman, Mustafa Tosur, Robin L Gal 4, Fida Bacha, Georgeanna J Klingensmith, Mark Clements; Pediatric Diabetes Consortium. Racial/Ethnic Minority Youth With Recent-Onset Type 1 Diabetes Have Poor Prognostic Factors. 2018 May;41(5):1017-1024.
114. Marquina C, Zomer E, Vargas-Torres S, et al. Novel treatment strategies for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review of cost-effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2020;38:1095–113.
115. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322.
116. März W, Dippel F-W, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis*. 2018;268:99–107.
117. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:1135–47.
118. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149–56.
119. Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1139.
120. Mercep I, Strikić D, Slišković AM, et al. New therapeutic approaches in treatment of dyslipidaemia—a narrative review. *Pharm Basel Switz*. 2022;15:839.
121. Michael J Blaha, Roger S Blumenthal, Eliot A Brinton, Terry A Jacobson; National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *Clin Lipidol*. 2008 Aug;2(4):267-73.
122. Michael J Haller, Peter A Gottlieb, Desmond A Schatz Type 1 diabetes intervention trials 2007: where are we and where are we going? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Aug;14(4):283-7.
123. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Sep;23(5):477-495.
124. Michaeli DT, Michaeli JC, Boch T, et al. Cost-effectiveness of icosapent ethyl, evolocumab, alirocumab, ezetimibe, or fenofibrate in combination with statins compared to statin monotherapy. *Clin Drug Investig*. 2022;42:643–56.
125. Mihaylova B, Emberson J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, et al. 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 Lond Engl*. 2012;380:581–90.
126. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769–81.
127. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2011;104:109–24.
128. Mitchell S, Roso S, Samuel M, et al. Unmet need in the hyperlipidaemia population with high risk of cardiovascular disease: a targeted literature review of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:74.
129. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2012;29(1):14–25.
130. Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:903–8.
131. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008;118(10):993–1001.
132. 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.

133. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
134. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al.; CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):403-411.
135. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, Ginsberg HN, Goldberg IJ, Murad MH, Subramanian S, Tannock LR. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa674. doi: 10.1210/clinem/dgaa674. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 May 13;106(6):e2465.
136. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021;235:104-12.
137. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268-80.
138. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
139. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64.
140. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
141. Novartis Pharmaceuticals. A two-part (double-blind placebo controlled/open-label) multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) (ORION-5). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 2022.
142. Nuha A ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R Aroda, Raveendhara R Bannuru, Florence M Brown, Dennis Bruemmer, Billy S Collins, Sandeep R Das, Marisa E Hilliard, Diana Isaacs, Eric L Johnson, Scott Kahan, Kamlesh Khunti, Mikhail Kosiborod,

- Jose Leon, Sarah K Lyons, Mary Lou Perry, Priya Prahalad, Richard E Pratley, Jane Jeffrie Seley, Robert C Stanton, Robert A Gabbay, on behalf of the American Diabetes Association Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S158-S190.
143. Nurmohamed NS, NavarAM, Kastelein JJP. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4. *J Am CollCardiol*. 2021 Mar 30;77(12):1564-1575.
144. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120:229-43.
145. Ollendorf DA, McQueen RB, Campbell JD, et al. Additive therapies for cardiovascular disease: effectiveness and value. 2019.
146. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75). *Circulation*. 2019;140:992-1003.
147. P Salo, J Viikari, M Hämäläinen, H Lapinleimu, T Routi, T Rönnemaa, R Seppänen, E Jokinen, I Välimäki, O Simell Serum cholesterol ester fatty acids in 7- and 13-month-old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet: the STRIP baby project. *Special Turku coronary Risk factor Intervention. Project for children. Acta Paediatr*. 1999 May;88(5):505-12.
148. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265:568-80.
149. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, et al. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:595-9.
150. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild- to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1834-1842.
151. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2010;10(Suppl 1):10-7.
152. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med*. 2013;125(3):181-189.

153. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30.
154. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evo-locumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;385:331–40.
155. Rae-Ellen W Kavey, Michele Mietus-Snyder Beyond cholesterol: the atherogenic consequences of combined dyslipidemia *J Pediatr* 2012 Dec;161(6):977–9.
156. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407–1418.
157. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380:1022–32.
158. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279–89.
159. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010;170:1024–31.
160. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.
161. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2013;23:799–807.
162. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Davey Smith G, Holmes MV. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020 Mar 23;17(3):e1003062.
163. Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1517–26.
164. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1024–33.
165. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–99.
166. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evo-locumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
167. Ross S, D’Mello M, Anand SS, et al. Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:618–27.
168. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343–56.
169. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982–3021.
170. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention trial study group. *N Engl J Med.* 1999;341:410–8.
171. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:1175–90.
172. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: the Lipid Treatment Assessment Project 2. *Atherosclerosis.* 2012;224:150–3.
173. Sarajlic P, Artiach G, Larsson SC, et al. Dose-dependent risk reduction for myocardial infarction with eicosapentaenoic acid: meta-analysis and meta-regression including the STRENGTH trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35:1079–81.
174. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GMC, et al. Safety and efficacy of ezetimibe: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;201:247–52.
175. Schleyer T, Hui S, Wang J, et al. Quantifying unmet need in statin-treated hyperlipidemia patients and the potential benefit of further LDL-C reduction through an EHR-based retrospective cohort study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:544–54.
176. Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database*

Syst Rev. 2020;10:CD011748.

177. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:97–105.
178. Sharp Collaborative Group null. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160:785–794.e10.
179. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Józwiak J, Kasperczyk S, Broncel M, Wolska A, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci.* 2024 Mar 18;20(2):357–374.
180. Stephen R Daniels, Frank R Greer; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008 Jul;122(1):198–208.
181. Stitzel NO, Won H-H, Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2072–82.
182. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2541–8.
183. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333(9):550–554.
184. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation.* 2002;106:1943–8.
185. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2009;57:495–9.
186. Talasz AH, Ho A-CJ, Bhatti F, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of PCSK9 modulators in patients with established ASCVD. *Pharmacotherapy.* 2021;41:1009–23.
187. Talic S, Marquina C, Zomer E, et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in statin treated patients: Real-world evidence from Australia. *Curr Probl*

*Cardiol.* 2022;47:101068.

188. Taskinen MR, Björnson E, Kahri J, Sderlund S, Matikainen N, Porthan K, Ainola M, Hakkarainen A, Lundbom N, Fermanelli V, Fuchs J, Thorsell A, Kronenberg F, Andersson L, Adiels M, Packard CJ, Borén J. Effects of Evolocumab on the Postprandial Kinetics of Apo (Apolipoprotein) B100- and B48-Containing Lipoproteins in Subjects With Type 2 Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Feb;41(2):962–975.
189. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2008;372:1223–30.
190. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
191. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:12–85.
192. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43:716–99.
193. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J.* 2022. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Vazkepa. 2021.
194. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation.* 2004;110:1406–12.
195. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316(7134):823–828.
196. University of Oxford. HPS-4/TIMI 65/ORION-4: a double-blind randomized placebo-controlled trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with atherosclerotic cardiovascular disease. *clinicaltrials.gov* 2022.
197. van de Borne P, Peeters A, Janssens L, et al. Lipid-lowering therapy and risk-based LDL-C goal attainment in Belgium: DA VINCI observational study. *Acta Cardiol.* 2022.
198. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.*

- 2015;58(5):886–899.
199. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and East- ern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021;334:66–75.
  200. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recom- mendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36–49.
  201. Weintraub WS, Bhatt ZZ, et al. Cost-effectiveness of icosapent ethyl in us reduce- it patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1914– 1914.
  202. White KT, Moorthy MV, Akinkuolie AO, et al. Identifying an optimal cutpoint for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem*. 2015;61(9):1156–1163.
  203. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
  204. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1182–93.
  205. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosa- pentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolae- mic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090–8.
  206. Yu M, Liang C, Kong Q, et al. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin mono- therapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-anal- ysis of literature. *Lipids Health Dis*. 2020;19:1.
  207. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases. *Circulation*. 2001;104:2746–53.
  208. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012502.
  209. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti- PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, con- trolled trials. *BMC Med*. 2015;13:123.
  210. Zhang X, Ritonja JA, Zhou N, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and blood pressure: a dose-response meta-anal- ysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2022;11: e025071.
  211. Zhu Y, Hu H, Yang J, et al. The efficacy and safety of statin in combination with ezetimibe compared with double-dose statin in patients with high cardiovascular risk: a meta-analysis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20:169–82.
  212. Zimmer R, Riemer T, Rauch B, et al. Effects of 1-year treatment with highly purified omega-3 fatty acids on depression after myo- cardiac infarction: results from the OMEGA trial. *J Clin Psychia- try*. 2013;74:e1037-1045.
  213. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128.