



PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA 2022

PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA



PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA 2022

PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA

Penerbit: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA

xiv + 110 hal

14,8 x 21 cm

ISBN No: 978-623-6311-36-3

© 2022 PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA

Penerbit: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

Panduan tata laksana ini diterbitkan dalam bentuk:

Versi online: <http://inaheart.org/panduan-tatalaksana-dislipidemia-2022/>

PANDUAN TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS
KARDIOVASKULAR INDONESIA 2022

Tim Penyusun:

Erwinanto (Ketua)

Sunanto Ng (Wakil Ketua)

Anwar Santoso

Dwita Rian Desandri

Erika

Renan Sukmawan

Sony Hilal Wicaksono

Yusra Pintaningrum

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

Kontributor

Dr. dr. Anwar Santoso, SpJP(K), FIHA, FAsCC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Pusat Jantung Nasional Harapan Kita,
Jakarta

dr. Dwita Rian Desandri, SpJP, FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Pusat Jantung Nasional Harapan Kita,
Jakarta

dr. Erika, SpJP, FIHA

SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Rumah Sakit Pusat Pertamina, Jakarta

dr. Erwinanto, SpJP(K), FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

dr. Renan Sukmawan, ST, SpJP(K), PhD, MARS, FIHA, FACC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Pusat Jantung Nasional Harapan Kita,
Jakarta

dr. Sony Hilal Wicaksono, SpJP, Subsp. PKV(K), FIHA, FAsCC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Universitas Indonesia,
Jakarta

Dr. dr. Sunanto Ng, SpJP(K), MSc., FIHA

Departemen Kardiologi,
Universitas Pelita Harapan – Siloam Hospital Lippo Village, Jakarta

dr. Yusra Pintaningrum, SpJP(K), FIHA, FAPSC, FAsCC, FAPSIC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram – RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

KATA PENGANTAR

Ketua Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh, salam sehat.

Dislipidemia mengacu pada tingkat yang tidak sehat dari satu atau lebih jenis lemak di dalam darah. Jika seseorang mengidap dislipidemia, biasanya ini berarti kadar LDL atau trigliserida yang terlalu tinggi, atau kadar HDL yang terlalu rendah. Kolesterol LDL dianggap sebagai kolesterol "jahat" karena dapat menumpuk dan membentuk gumpalan atau plak di dinding arteri yang pada akhirnya dapat menyebabkan serangan jantung. Parahnya, kebanyakan orang dengan dislipidemia tidak menyadari bahwa mereka memilikinya kecuali kondisinya sudah cukup parah. Oleh karena itu, saya sangat mengapresiasi kepada kerja keras kelompok kerja (Pokja) *Atherosclerosis, Thrombosis, Lipidology, and Regenerative Therapy* (ATLR) di bawah naungan Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) menyusun buku Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI 2022.

Panduan ini meringkas dan mengevaluasi bukti baru yang tersedia dengan tujuan membantu tenaga medis, khususnya dokter spesialis jantung dan pembuluh darah, dalam memberikan informasi mengenai lipid dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, stratifikasi risiko, evaluasi laboratorium lipid dan lipoprotein, target terapi, intervensi gaya hidup, terapi farmakologi, tata laksana dislipidemia pada situasi khusus, serta pemantauan parameter lipid dan enzim. Pernyataan rekomendasi pada panduan ini diharapkan dapat memfasilitasi tenaga medis dalam pengambilan keputusan dalam praktik sehari-hari.

Saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak, terutama kontributor dan editor, yang telah terlibat dalam penulisan buku ini. Semoga upaya dan kerja keras kita semua bermanfaat bagi pelayanan kardiovaskular di Indonesia.

Wassalaamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.



dr. Radityo Prakoso, SpJP(K), FIHA, FAPSIC, FSCAI, FAsCC

Ketua Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis
Kardiovaskular Indonesia

KATA PENGANTAR

Ketua Kelompok Kerja *Atherosclerosis, Thrombosis, Lipidology, and Regenerative Therapy* PERKI

Penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) masih menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia. Dislipidemia merupakan salah satu faktor yang mempunyai hubungan kausal dengan kejadian ASCVD, sehingga penting dilakukan skrining, diagnosis, dan terapi dislipidemia sebagai upaya pencegahan baik primer maupun sekunder ASCVD. Oleh karena itu, kami kelompok kerja (pokja) *Atherosclerosis, Thrombosis, Lipidology, and Regenerative Therapy* (ATLR) PERKI menyusun buku panduan ini.

Buku panduan ini merupakan *update* dari edisi tahun 2017 sesuai dengan bukti baru yang tersedia, diharapkan buku ini dapat menjadi pertimbangan dalam praktik klinis sehari-hari oleh dokter spesialis jantung dan pembuluh darah khususnya dan tenaga kesehatan lain umumnya. Selain mempertimbangkan bukti terbaru, buku panduan ini juga ditulis dengan mempertimbangkan kondisi fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia.

Saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah terlibat dalam penyusunan buku panduan ini. Semoga upaya kita semua dapat bermanfaat untuk meningkatkan kualitas tata laksana dislipidemia di Indonesia. Kami menyadari bahwa masih ada ruang untuk perbaikan dalam buku ini, maka dari itu kami memohon maaf dan menerima kritik serta saran yang membangun guna penyempurnaan buku ini.

Jakarta, 4 September 2022



Dr. dr. Sunanto Ng, SpJP(K), MSc., FIHA

Kelompok Kerja *Atherosclerosis, Thrombosis, Lipidology, and Regenerative Therapy*

DAFTAR ISI

Kata Pengantar Ketua Pengurus Pusat PERKI	v
Kata Pengantar Ketua Kelompok Kerja <i>Atherosclerosis, Thrombosis, Lipidology, and Regenerative Therapy</i> PERKI	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN DAN AKRONIM	xii
I. PRAKATA	1
II. PENDAHULUAN	1
II.1. Apa yang baru dalam panduan 2022?	4
III. LIPID DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR ATEROSKLEROTIK	5
III.1. Kolesterol LDL (LDL-C)	8
III.2. Kolesterol non-HDL (non-HDL-C) dan ApoB	9
III.3. Trigliserida	10
III.4. Kolesterol HDL (HDL-C)	13
III.5. Lipoprotein(a)	13
IV. STRATIFIKASI RISIKO	14
IV.1. Tingkat risiko kardiovaskular	15
IV.2. Risiko kardiovaskular total	17
IV.3. Faktor pemodifikasi tingkat risiko (<i>risk modifier</i>)	21

V. EVALUASI LABORATORIUM LIPID DAN LIPOPROTEIN	22
VI. TARGET TERAPI DAN PENCAPAIAN	27
VI.1. Target terapi penurun lipid	28
VI.2. Target pencapaian terapi penurun lipid	29
VII. INTERVENSI GAYA HIDUP UNTUK MEMPERBAIKI PROFIL LIPID	29
VII.1. Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki LDL-C	30
VII.2. Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki TG plasma	33
VII.3. Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki HDL-C	34
VII.4. Aktivitas fisik	37
VII.5. Penurunan berat badan	37
VIII. TERAPI FARMOKOLOGIS UNTUK DISLIPIDEMIA	38
VIII.1 Jenis obat	38
VIII.1.1. Statin (inhibitor HMG-coA reduktasi)	38
VIII.1.2. Inhibitor absorpsi kolesterol	44
VIII.1.3. Inhibitor PCSK9	45
VIII.1.4. <i>Bile acid sequestrant</i>	48
VIII.1.5. Fibrat	49
VIII.1.6. Inhibitor CETP	51
VIII.1.7. PUFA omega 3	52
VIII.1.8. Aferesis LDL-C	53
VIII.1.9. Pendekatan terbaru pada terapi obat dislipidemia	54
VIII.2. Inisiasi terapi penurun LDL-C	58
VIII.3. Strategi pencapaian target LDL-C	58
VIII.4. Strategi terapi farmakologi bagi pasien dengan TG tinggi	61

IX. TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA PADA BERBAGAI SITUASI KHUSUS	61
IX.1. Dislipidemia Familial	61
IX.1.1. <i>Familial combined hyperlipidemia</i>	62
IX.1.2. Hiperkolesterolemia familial/ <i>familial hypercholesterolemia</i> (FH)	63
IX.1.3. Hipertrigliseridemia oleh sebab genetik	67
IX.2. Perempuan	68
IX.3. Usia lanjut	70
IX.4. Diabetes melitus (DM) dan sindrom metabolik	72
IX.5. Sindrom koroner akut (SKA) dan intervensi koroner perkutan	74
IX.6. Stroke	77
IX.7. Penyakit ginjal kronik (PGK)	78
IX.8. Gagal jantung dan penyakit jantung katup	81
IX.9. Penyakit arteri perifer/ <i>peripheral artery disease</i> (PAD)	82
X. PEMANTAUAN PARAMETER LIPID DAN ENZIM PADA PASIEN YANG MENDAPATKAN TERAPI PENURUN LIPID	84
DAFTAR PUSTAKA	88

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik lipoprotein plasma	6
Tabel 2.	Tingkat risiko kardiovaskular	16
Tabel 3.	Target pencapaian terapi penurun lipid	29
Tabel 4.	Pengaruh perubahan gaya hidup pada konsentrasi lipid	35
Tabel 5.	Rekomendasi diet untuk menurunkan LDL-C dan profil lipid lainnya	36
Tabel 6.	Klasifikasi IMT untuk populasi Asia dewasa	38
Tabel 7.	Dosis maksimal statin yang dianjurkan	40
Tabel 8.	Intensitas berbagai jenis dan dosis statin terhadap penurunan LDL-C	40
Tabel 9.	Obat yang dimetabolisme di sitokrom P450 dan berpotensi berinteraksi dengan statin dalam meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis	43
Tabel 10.	Inisiasi terapi penurun LDL-C	60
Tabel 11.	Penyesuaian dosis obat penurun lipid pada pasien PGK	80
Tabel 12.	Pemantauan paramater lipid dan enzim bagi pasien dalam terapi penurun lipid	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	WHO CVD <i>risk charts</i> berdasarkan laboratorium	19
Gambar 2.	WHO CVD <i>risk charts</i> tidak berdasarkan laboratorium	20
Gambar 3.	Strategi pencapaian target LDL-C	56
Gambar 4.	Algoritma terapi keluhan otot selama terapi statin	57

DAFTAR SINGKATAN DAN AKRONIM

ABI	= <i>ankle-branchial index</i>
ALT	= <i>alanine transaminase</i>
ANGPTL3	= <i>angiopoitein-like protein 3</i>
Apo	= <i>Apolipoprotein</i>
ASCVD	= <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>
CETP	= <i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
CK	= <i>Creatinine kinase</i>
cm	= <i>sentimeter</i>
CVD	= <i>Cardiovascular disease</i>
CPK	= <i>Creatinine phosphokinase</i>
DHA	= <i>Docosahexaenoic acid</i>
DM	= <i>Diabetes melitus</i>
EAS	= <i>European Atherosclerosis Society</i>
ECG	= <i>Electrocardiography</i>
eGFR	= <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EPA	= <i>Eicosapentanoic acid</i>
ESC	= <i>European Society of Cardiology</i>
FCH	= <i>Familial combined hyperlipidemia</i>
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
FH	= <i>Familial hypercholesterolemia</i>
FOURIER	= <i>Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk</i>
g	= <i>gram</i>
HbA1c	= <i>Hemoglobin A1c</i>
HDL	= <i>High-density lipoprotein</i>
HDL-C	= <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HeFH	= <i>Heterozygous familial hypercholesterolemia</i>

HoFH	= <i>Homozygous familial hypercholesterolemia</i>
hs-CRP	= <i>High-sensitivity C-Reactive Protein</i>
IDL	= <i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IMPROVE-IT	= <i>The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial</i>
IMT	= Indeks massa tubuh
kg	= kilogram
LEAD	= <i>lower extremity arterial disease</i>
LDL	= <i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	= <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
Lp(a)	= Lipoprotein A
mg	= miligram
mL	= mililiter
mRNA	= <i>Messenger RNA</i>
MUFA	= <i>Monounsaturated fatty acid</i>
nm	= nanometer
NSTE-ACS	= <i>Non ST elevation acute coronary syndrome</i>
PAD	= <i>Peripheral artery disease</i>
PCSK9	= <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>
PERKI	= Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia
PGK	= Penyakit ginjal kronik
PJK	= Penyakit jantung koroner
PL	= <i>Phospholipid</i>
PPAR- α	= <i>Peroxisome proliferator-activated receptor-α</i>
PROMINENT	= <i>Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN Patients with Diabetes</i>
PUFA	= <i>Polyunsaturated fatty acid</i>

RCT	= <i>Randomized controlled trial</i>
REDUCE-IT	= <i>Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>
SCORE	= <i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>
SGPT	= <i>serum glutamic pyruvic transaminase</i>
SHARP	= <i>Study of Heart and Renal Protection</i>
siRNA	= <i>small interfering RNA</i>
SLE	= <i>Systemic lupus erythematosus</i>
SKA	= <i>Sindrom koroner akut</i>
SPARCL	= <i>The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels</i>
STAREE	= <i>STatin therapy for Reducing Events in the Elderly</i>
STEMI	= <i>ST-elevation myocardial infarction</i>
STRENGTH	= <i>Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs with Hypertriglyceridemia</i>
TG	= <i>Trigliserida</i>
TIA	= <i>Transient Ischemic Attack</i>
VLDL	= <i>Very low-density lipoprotein</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

Konversi dari mg/dL menjadi mmol/L:

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

Untuk TG: dikalikan 0,0113

I. PRAKATA

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) telah menyusun panduan tata laksana tentang berbagai topik klinis sebagai acuan bagi anggotanya dan bagi siapa saja yang berkepentingan. Salah satu dari panduan tata laksana yang telah diterbitkan adalah Panduan Tata Laksana Dislipidemia. Dokumen Panduan Tata Laksana Dislipidemia 2022 ini dibuat untuk merevisi edisi tahun 2017 karena terdapat bukti baru yang dipandang patut mengubah praktik klinik.

Panel penyusun Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI 2022 ditentukan oleh kelompok kerja *Atherosclerosis, Thrombosis, Lipidology, and Regenerative Therapy* PERKI. Dokumen ini dibuat semata-mata berdasarkan bukti penelitian yang ada dan keputusan dibuat tanpa pengaruh pihak eksternal.

Panduan tata laksana ini patut dipertimbangkan oleh profesional kesehatan ketika membuat keputusan klinis yang berhubungan dengan penatalaksanaan dislipidemia tetapi tidak ditujukan untuk menggantikan pertimbangan klinis. Keputusan klinis yang sesuai dengan kondisi pasien dan regulasi yang ada hendaknya ditentukan bersama antara profesional kesehatan dan pasien.

II. PENDAHULUAN

Panduan Tata Laksana Dislipidemia PERKI 2022 berisi panduan skrining, diagnosis dan terapi dislipidemia untuk pencegahan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (*atherosclerotic cardiovascular disease/ASCVD*). Panel penyusun menggunakan pedoman yang dikeluarkan oleh *European*

*Society of Cardiology/European Society of Atherosclerosis (ESC/EAS)*¹ sebagai acuan utama dan sumber lain yang dipandang memadai untuk digunakan dalam praktik klinik sebagai acuan tambahan.

Revisi terhadap Pedoman Tata Laksana Dislipidemia Perki tahun 2017 dipandang perlu karena terdapat bukti penelitian baru yang dapat mengubah praktik klinik yaitu:

1. Makin rendah *low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-C)* dapat diturunkan, makin rendah pula risiko kardiovaskular yang dicapai tanpa ada nilai terendah di bawah mana risiko kardiovaskular akan meningkat (kurva-J).² Bukti baru yang ada meyakinkan efikasi dan keamanan menurunkan LDL-C ke nilai sangat rendah (<40 mg/dL) walau keamanan jangka panjang (>3 tahun) belum dapat dipastikan.¹
2. Studi acak Mendelian menunjukkan efek klinis terapi lipoprotein mungkin proporsional terhadap penurunan Apolipoprotein B (ApoB).³ Hasil penelitian ini menunjang pendapat untuk menurunkan bukan hanya LDL-C tetapi juga lipoprotein ApoB lainnya serendah mungkin guna menurunkan kejadian kardiovaskular.¹
3. Pada saat ini belum ada studi luaran klinik yang membandingkan LDL-C terhadap ApoB untuk skrining, diagnosis dan terapi dislipidemia. Studi observasional dan Mendelian memperkirakan efek klinis dari terapi penurunan kolesterol lebih baik diukur melalui penurunan ApoB dibandingkan yang diukur melalui penurunan konsentrasi

mutlak kolesterol yang diangkut partikel ApoB.³⁻⁵ Oleh karenanya, sangat beralasan ApoB, jika tersedia, dapat menjadi alternatif bagi LDL-C dan, terutama, *non-high-density lipoprotein* (non-HDL) *cholesterol* (non HDL-C) untuk skrining, diagnosis dan terapi dislipidemia terutama bagi pasien dengan diabetes melitus (DM), obesitas, trigliserida (TG) tinggi dan LDL-C rendah.¹

4. Terapi menggunakan PUFA omega 3 (*icosapent ethyl* 2x2 gram) pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi atau sangat tinggi yang mempunyai TG 135-499 mg/dL dan telah diterapi statin menurunkan kejadian kardiovaskular.⁶ Bukti ini menyebabkan *icosapent ethyl* 2x2 gram harus dipertimbangkan bagi pasien risiko kardiovaskular tinggi atau sangat tinggi dengan TG 135-499 mg/dL walau telah mendapat terapi statin.¹ Masih diragukan bahwa penurunan kejadian kardiovaskular pada pasien yang diterapi dengan *icosapent ethyl* dimediasi oleh penurunan parameter lipid.^{6,7}
5. Terapi meningkatkan HDL-C hingga lebih dari dua kali hanya sedikit menurunkan apoB dan tidak menurunkan risiko ASCVD seperti yang diharapkan.^{8,9} Data yang ada meyakinkan bahwa pemeriksaan HDL-C dalam tata laksana dislipidemia digunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular dan tidak menjadi target terapi.¹

II.1. Apa yang baru dalam panduan 2022?

Estimasi risiko kardiovaskular menggunakan *risk chart*

WHO cardiovascular disease risk charts digunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular bagi individu usia 40-74 tahun tanpa ASCVD, DM tipe 2 dan komorbiditas berat.

Analisa lipid untuk estimasi risiko kardiovaskular

Apolipoprotein B merupakan target sekunder terapi dislipidemia dan, jika tersedia, lebih terpilih dari non-HDL-C bagi pasien TG tinggi (≥ 200 mg/dL), obesitas, DM dan LDL sangat rendah (< 40 mg/dL).

Analisa lipid untuk estimasi risiko kardiovaskular

Lipoprotein A [Lp(a)], jika tersedia, dapat dipertimbangkan diperiksa sekali seumur hidup untuk identifikasi *lifetime risk* ASCVD yang besarnya seimbang dengan risiko pada *heterozygous familial hypercholesterolaemia*.

Target pencapaian LDL-C

Target pencapaian LDL-C bagi pasien:

- risiko sangat tinggi adalah penurunan LDL-C $\geq 50\%$ dari sebelum terapi dan mencapai < 55 mg/dL.
- risiko tinggi adalah penurunan LDL-C $\geq 50\%$ dari sebelum terapi dan mencapai < 70 mg/dL.
- risiko menengah adalah < 100 mg/dL.
- ASCVD yang, walau telah mendapat terapi statin dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi, mengalami kejadian vaskular kedua dalam 2 tahun adalah < 40 mg/dL.

Target pencapaian ApoB

Target pencapaian ApoB bagi pasien risiko tinggi, sangat tinggi dan menengah berurutan adalah < 65 mg/dL, < 80 mg/dL dan < 100 mg/dL.

Terapi pasien dengan TG tinggi

PUFA omega 3 (*icosapent ethyl* 2x2 gram/hari) bersama statin harus dipertimbangkan bagi pasien risiko tinggi atau sangat tinggi dengan TG 135-499 mg/dL.

III. LIPID DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR ATEROSKLEROTIK

Lipid plasma diangkut ke jaringan dalam bentuk lipoprotein. Komponen lipoprotein adalah kolesterol ester, kolesterol bebas, trigliserida, fosfolipid dan protein yang bernama apolipoprotein. Terdapat 6 lipoprotein utama dalam plasma yaitu kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), LDL, HDL, dan Lp(a) (Tabel 1). Walau densitas partikel LDL klasik adalah 1,019-1,063 g/mL, pemeriksaan LDL dalam praktik klinik juga menyertakan IDL karena semua lipoprotein dengan densitas 1,006-1,063 g/ml ditandai sebagai LDL.^{10,11}

Lipid plasma lebih banyak diangkut dalam bentuk lipoprotein mengandung ApoB (partikel ApoB) seperti kilomikron, VLDL, IDL, LDL dan Lp(a). Diantara partikel ApoB, partikel VLDL mengangkut sebagian besar TG plasma¹² tetapi konsentrasi TG plasma tidak berkorelasi dengan jumlah partikel VLDL.¹¹ Kolesterol plasma yang diangkut oleh partikel ApoB disebut non-HDL-C. Partikel LDL mengangkut sebagian besar kolesterol plasma^{13,14} tetapi pada sekitar 20% pasien konsentrasi LDL-C tidak sesuai dengan konsentrasi ApoB.^{15,16} Sebuah partikel LDL, rata-rata, mengandung 600 molekul kolesterol bebas, 1600 molekul *cholesteryl ester*, 700 molekul *phospholipid*, 180 molekul TG dan 1 molekul ApoB.¹⁷

Tabel 1. Karakteristik lipoprotein plasma¹

	Densitas (g/mL)	Diameter (nm)	TG (%)	Ester kolesterol (%)	PL (%)	Kolesterol (%)	Apolipoprotein	
							Utama	Lainnya
Kilomikron	<0,95	80-100	90-95	2-4	2-6	1	ApoB-48	ApoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0,95-1,006	30-80	50-65	8-14	12-16	4-7	ApoB-100	ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1,006-1,019	25-30	25-40	20-35	16-24	7-11	ApoB-100	ApoC-II, C-III, E
LDL	1,019-1,063	20-25	4-6	34-35	22-26	6-15	ApoB-100	
HDL	1,063-1,210	8-13	7	10-20	55	5	ApoA-I	ApoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1,006-1,125	25-30	4-8	35-46	17-24	6-9	Apo(a)	ApoB-100

Apo = apolipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein(a); PL = phospholipid; TG = trigliserida; VLDL = very low-density lipoprotein

Aterosklerosis terjadi di intima dinding arteri dan merupakan proses inflamasi kronik akibat interaksi lipoprotein, makrofag yang berasal dari monosit, respon imunitas dan elemen selular normal dinding arteri.^{18,19} Model konvensional dari aterosklerosis (*cholesterol hypothesis*) memperkirakan bahwa kolesterol merupakan determinan tunggal aterosklerosis.^{20,21} Pada saat ini *cholesterol hypothesis* sudah tidak berlaku karena terdapat terbukti bahwa retensi partikel ApoB di dalam dinding arteri memegang peran sentral dalam patogenesis aterosklerosis.²² Proses aterosklerosis dimulai dengan retensi partikel ApoB dalam dinding arteri.²³ Retensi partikel ApoB tidak hanya menyebabkan akumulasi lipid tetapi juga mencetuskan respon selular dalam dinding arteri.²⁴⁻²⁶ Selain kolesterol, komponen partikel ApoB seperti *phospholipid* dan ApoB, jika teroksidasi, mungkin bersifat aterogenik.²⁷⁻²⁹

Apolipoprotein B plasma terdiri dari ApoB 48 (kilomikron) maupun ApoB 100 [VLDL, IDL, LDL dan Lp(a)]. Mengingat kecilnya jumlah ApoB 48 dalam plasma¹² dan setiap partikel

ApoB mengandung 1 molekul ApoB,³⁰ konsentrasi ApoB plasma menggambarkan jumlah dari partikel ApoB 100. Ada beberapa alasan konsentrasi ApoB plasma lebih baik menggambarkan deposit kolesterol dalam dinding arteri dibandingkan non-HDL-C (konsentrasi kolesterol partikel ApoB plasma). Pertama, massa kolesterol per partikel ApoB bervariasi¹¹ sehingga non-HDL-C plasma tidak menggambarkan retensi massa kolesterol dalam dinding arteri. Kedua, jumlah partikel ApoB yang terperangkap di dinding arteri terutama ditentukan oleh jumlah partikel ApoB di lumen arteri¹² sehingga ApoB plasma proporsional terhadap jumlah retensi partikel ApoB dalam dinding arteri.

Massa kolesterol per partikel ApoB bervariasi sehingga ukuran partikel ApoB juga bervariasi. Partikel ApoB yang berdiameter <70 nm dapat menembus penghalang endotelium dan melekat di dalam dinding pembuluh arteri dimana akan berinteraksi dengan struktur ekstraselular seperti proteoglikan dan menumpuk di matrik ekstraselular.²³ Partikel ApoB berdiameter kecil, yang miskin kolesterol, lebih mungkin terperangkap dalam dinding arteri dibandingkan partikel besar yang kaya kolesterol karena berikatan lebih kuat dengan proteoglikan di intima.¹¹ Pemaparan terus menerus dengan partikel ApoB menyebabkan penumpukan massa kolesterol di dinding pembuluh darah dan terbentuknya atheroma²² dan selanjutnya terjadi progresi plak aterosklerotik. Beban plak aterosklerotik ditentukan oleh jumlah partikel ApoB serta lamanya pemaparan terhadap lipoprotein tersebut.³¹ Peningkatan beban dan perubahan komposisi plak aterosklerotik dapat mencapai titik kritis berupa ruptur plak yang diikuti oleh terbentuknya trombus yang secara akut

membuat obstruksi aliran koroner. Keadaan klinis yang diakibatkan oleh ruptur plak adalah sindrom koroner akut yang berhubungan dengan angka kematian tinggi.

III.1. Kolesterol LDL (LDL-C)

Terdapat bukti bahwa jumlah partikel LDL memprediksi kejadian kardiovaskular lebih baik dibandingkan LDL-C plasma sehingga diperkirakan jumlah partikel LDL lebih tepat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami kejadian kardiovaskular.^{32,34} Dalam keadaan tertentu seperti sindrom metabolik, DM, atau hipertrigliseridemia, LDL-C tidak menggambarkan jumlah partikel LDL yang kaya kolesterol karena didominasi oleh partikel *small dense* LDL yang miskin kolesterol.^{35,36} Dalam keadaan ini, jumlah partikel LDL atau ApoB mungkin lebih akurat menggambarkan hubungan sebab akibat antara kolesterol dan ASCVD dibandingkan LDL-C.^{19,32}

Sifat aterogenik partikel LDL meningkat dalam keadaan hipertrigliseridemia. Peningkatan TG dalam partikel VLDL pada keadaan hipertrigliseridemia akan mengaktivasi *cholesterol ester transfer protein* (CETP) yang berakibat partikel LDL mengalami pengayaan TG dan penurunan *cholesterol ester*.³⁷ Lipase TG hepar akan menghidrolisis TG dalam partikel LDL dan mengubah menjadi partikel *small dense* LDL.^{37,38} Peningkatan densitas dari *small dense* LDL disebabkan oleh berkurangnya komponen *cholesterol ester* dan hidrolisis *phospholipid*.³⁹ *Small dense* LDL mempunyai

kerentanan tinggi terhadap oksidasi.^{40,41} Partikel LDL yang teroksidasi mempunyai sifat aterogenik yang lebih tinggi karena mudah dikenali oleh *scavenger receptor* di makrofag.^{39,42} Jadi, *small dense* LDL yang mempunyai diameter lebih kecil dan miskin kolesterol bersifat lebih aterogenik dibandingkan partikel LDL yang berukuran lebih besar dan kaya kolesterol.

Terdapat bukti hubungan sebab-akibat antara LDL-C dan ASCVD berdasarkan studi luaran klinis dan Mendelian^{43,44} sehingga LDL-C merupakan target terapi utama dalam tata laksana dislipidemia. Makin rendah LDL-C dapat diturunkan, makin rendah pula risiko kardiovaskular yang dicapai tanpa ada nilai terendah di bawah mana terjadi peningkatan risiko kardiovaskular dalam masa pemantauan kurang dari 3 tahun.^{2,45} Selain itu, makin lama paparan LDL-C makin besar pula risiko kardiovaskular yang diakibatkannya.⁴⁶ Jadi, risiko ASCVD yang diakibatkan oleh LDL-C ditentukan oleh konsentrasi dan lamanya pemaparan LDL.⁴⁷

III.2. Kolesterol non-HDL (non-HDL-C) dan ApoB

Kolesterol non-HDL adalah kolesterol yang dikandung oleh partikel ApoB. Kolesterol non-HDL mengandung LDL-C dan VLDL-C. Jadi, partikel ApoB mengangkut LDL-C dan VLDL-C. Partikel ApoB tidak hanya mengangkut kolesterol tetapi juga TG plasma. Studi observasional menunjukkan non-HDL-C, yang dihitung dengan mengurangi konsentrasi HDL-C terhadap

kolesterol total, merupakan prediktor kuat terhadap kejadian kardiovaskular.⁴⁸⁻⁵⁰ Berbagai studi observasional menunjukkan non-HDL-C memprediksi risiko kardiovaskular lebih baik dari LDL-C.^{51,52} Studi observasional juga menunjukkan bahwa non-HDL-C, bukan LDL-C, berhubungan dengan risiko residual kematian oleh penyebab apapun maupun infark miokard pada pasien yang telah diterapi statin.⁶ Walau ApoB berkorelasi tinggi dengan non-HDL-C,^{53,54} ApoB memprediksi risiko kardiovaskular aterosklerotik lebih baik dari non-HDL-C.^{6,51,55} Kemampuan ApoB memprediksi kejadian kardiovaskular mungkin disebabkan oleh kandungan kolesterol dan bukan trigliserida.⁵⁶

Pada saat ini belum ada studi luaran klinis yang menguji hubungan antara non-HDL-C maupun ApoB dan kejadian kardiovaskular. Hubungan antara non-HDL-C dan ASCVD lebih banyak didasari oleh hasil penelitian observasional. Sementara itu, hubungan antara ApoB dan ASCVD didasari oleh hasil penelitian observasional seperti disebut dalam pembahasan sebelumnya dan studi genetik.⁴

III.3. Trigliserida

Trigliserida di dalam plasma diangkut dalam bentuk VLDL dan IDL pada saat puasa atau keduanya ditambah kilomikron saat tidak puasa.^{57,58} Oleh karenanya, VLDL, IDL dan kilomikron disebut lipoprotein yang kaya TG. Mengingat dalam praktik

klirik IDL terukur bersama LDL maka semua TG plasma berada dalam partikel kilomikron dan VLDL. Jumlah partikel kilomikron yang sedikit (dinyatakan oleh ApoB 48), walau setelah makan, menyebabkan hampir semua TG plasma diangkut dalam partikel VLDL¹³ tetapi konsentrasi TG plasma tidak berkorelasi dengan jumlah partikel VLDL¹² Kilomikron yang tidak terhidrolisa mempunyai diameter yang terlalu besar untuk menembus penghalang endothelium sehingga tidak langsung menyebabkan aterosklerosis.⁵⁹ Partikel kilomikron yang berdiameter kecil (kilomikron *remnant*) mungkin dapat menembus penghalang endothelium karena ditemukan dalam plak aterosklerotik baik pada penelitian binatang maupun manusia.^{60,61} Kilomikron *remnant* (kilomikron yang mengalami degradasi tidak sempurna) yang mempunyai diameter sekitar 100 nm diperkirakan bersifat aterogenik karena dapat melepas kandungan kolesterolnya,⁶² tetapi perannya dalam aterogenesis hanyalah kecil karena jumlahnya yang sedikit. Pada keadaan TG plasma meningkat ringan sampai sedang (177-886 mg/dL), ukuran partikel lipoprotein kaya TG cukup kecil untuk dapat menembus dinding arteri.⁶³⁻⁶⁵

Risiko penyakit kardiovaskular meningkat jika konsentrasi TG puasa >150 mg/dL.⁶⁶ Makin tinggi konsentrasi TG, makin kecil ukuran partikel LDL⁶⁷ sehingga hubungan antara konsentrasi TG tinggi dan kejadian ASCVD mungkin lebih ditentukan oleh meningkatnya *small dense* LDL yang bersifat

aterogenik.⁶⁶ Pemeriksaan ApoB digunakan untuk menentukan apakah konsentrasi TG tinggi bersifat aterogenik.^{68,69}

Studi observasional menunjukkan hubungan antara TG puasa dengan risiko kardiovaskular berdasarkan analisis univariat melemah setelah dilakukan penyesuaian terhadap HDL-C dan hilang setelah dilakukan penyesuaian terhadap non-HDL-C.⁷⁰ Efek TG plasma terhadap ASCVD diperkirakan dimediasi oleh lipoprotein kaya TG⁷¹ yang keberadaannya lebih baik diestimasi oleh ApoB atau non-HDL-C.⁷² Oleh sebab itu, masuk akal jika target terapi dari TG tinggi adalah penurunan ApoB atau non-HDL-C dan bukan penurunan TG plasma.

Hubungan sebab akibat antara TG dan ASCVD masih diperdebatkan berdasarkan studi luaran klinis. Sementara itu, data studi Mendelian menyatakan adanya hubungan sebab akibat antara lipoprotein kaya TG dan ASCVD.^{4,71} Hasil studi Mendelian yang menghubungkan TG dan risiko penyakit jantung koroner (PJK) hendaknya diinterpretasi hati-hati karena beberapa penelitian menunjukkan hampir semua varian yang berhubungan dengan TG juga berhubungan dengan HDL-C, LDL-C atau Lp(a).^{66,71,73,74} Hasil studi Mendelian menimbulkan dugaan keuntungan klinis dari penurunan TG jika diukur melalui perubahan ApoB.⁴

III.4. Kolesterol HDL (HDL-C)

Bukti yang ada saat ini meragukan hubungan sebab akibat antara HDL-C dan ASCVD. Hubungan terbalik antara HDL-C dengan risiko ASCVD secara konsisten ditunjukkan oleh studi observasional.⁷⁰ HDL-C dapat memprediksi kejadian kardiovaskular bahkan pada pasien dengan LDL-C <70 mg/dL setelah terapi statin⁷⁵ tetapi tidak prediktif bagi pasien dengan LDL-C <55 mg/dL.⁷⁶ Hubungan antara HDL-C dan ASCVD, berdasarkan studi observasional, diperkirakan tidak linear melainkan mengikuti kurva U dengan nadir 90 mg/dL pada laki dan 75 mg/dL pada perempuan.⁷⁷ Konsentrasi HDL-C sekitar 90 mg/dL mungkin berhubungan dengan peningkatan risiko ASCVD sehingga tidak dapat digunakan sebagai prediktor¹ Selain itu, HDL-C tinggi (>70 mg/dL bagi laki dan >90 mg/dL bagi perempuan) berhubungan dengan peningkatan mortalitas non-kardiovaskular.⁷⁸

Studi luaran klinis tentang hubungan peningkatan HDL-C dengan proteksi kardiovaskular tidak meyakinkan.^{9,10,79-83} Hasil studi acak Mendelian juga menunjukkan bahwa HDL-C tidak berhubungan sebab akibat dengan ASCVD.^{45,84} Oleh karena itu, HDL-C tidak menjadi target terapi lipid tetapi digunakan dalam estimasi risiko.

III.5. Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) merupakan lipoprotein yang menyerupai

LDL dimana Apo(a) berhubungan dengan ApoB melalui ikatan disulfida.⁸⁵ Diameternya yang <70 nm menyebabkan Lp(a) dapat melewati penghalang endotelial dan, seperti LDL, dapat menumpuk di dalam dinding arteri. Lipoprotein(a) berhubungan dengan ASCVD diperkirakan karena mempunyai kemampuan proaterogenik, proinflamasi dan protrombotik.⁸⁶⁻⁸⁸

Studi observasional menunjukkan bahwa peningkatan Lp(a) plasma berhubungan dengan peningkatan risiko ASCVD tetapi hubungannya lebih lemah dibandingkan LDL-C.⁸⁹ Studi Mendelian menunjukkan adanya hubungan sebab akibat antara Lp(a) dan ASCVD.^{90,91} Beberapa studi klinis memperkirakan bahwa menurunkan Lp(a) menggunakan inhibitor *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) menurunkan kejadian kardiovaskular independen terhadap penurunan LDL-C.⁹²⁻⁹⁴ Walau demikian, belum dapat dipastikan bahwa kejadian kardiovaskular dapat diturunkan melalui terapi penurunan Lp(a).

IV. STRATIFIKASI RISIKO

Kejadian kardiovaskular terkait aterosklerosis dapat bersifat fatal (kematian) ataupun tidak fatal (infark miokard atau stroke). Makin tinggi tingkat risiko seseorang mengalami kejadian kardiovaskular, makin bermanfaat suatu langkah pencegahan. Mengidentifikasi tingkat risiko merupakan langkah pertama dan utama dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Semua panduan klinis tata laksana penyakit jantung aterosklerosis merekomendasikan stratifikasi risiko untuk identifikasi tingkat

risiko kardiovaskular dalam kurun waktu tertentu (pada umumnya 10 tahun) ke depan. Dalam tata laksana dislipidemia, hasil stratifikasi risiko digunakan untuk menentukan target pencapaian terapi penurunan lipid (Bab VI.2).

Dalam melakukan stratifikasi risiko, lakukan langkah sebagai berikut: 1) tentukan tingkat risiko kardiovaskular berdasarkan kriteria klinis (Tabel 2), 2) bagi pasien yang tidak memenuhi kriteria klinis pada langkah 1, lakukan perhitungan risiko kardiovaskular total menggunakan *risk score* (Gambar 1 atau 2 pilih salah satu).

IV.1. Tingkat Risiko Kardiovaskular

Risiko kardiovaskular adalah suatu kontinum. Pengelompokan risiko kardiovaskular ke dalam beberapa tingkat risiko yaitu rendah, menengah, tinggi dan sangat tinggi dilakukan secara arbiter berdasarkan bukti penelitian klinis atau perhitungan risiko kardiovaskular total (Tabel 2).^{1,95}

Tabel 2. Tingkat risiko kardiovaskular^{1,95}

Risiko sangat tinggi	<p>Pasien dengan salah satu kriteria berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit kardiovaskular aterosklerotik (<i>Atherosclerotic cardiovascular disease /ASCVD</i>) yang terbukti secara klinis maupun pada pencitraan.^{a,b)} • Diabetes melitus (DM) dengan kerusakan organ target, atau minimal 3 faktor risiko mayor, atau DM tipe 1 awitan dini dengan durasi lama (>20 tahun) • Gagal ginjal kronik derajat berat (eGFR <30mL/menit/1,73m²) • Risiko kardiovaskular total^{c)} >20% • Hiperkolesterolemia familial dengan ASCVD atau faktor risiko mayor lainnya
Risiko tinggi	<p>Pasien dengan salah satu kriteria berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktor risiko mayor tunggal yang berat, khususnya kolesterol total >310 mg/dL, LDL-C >190 mg/dL atau tekanan darah ≥180/110 mmHg • Diabetes melitus tanpa kerusakan organ target, dengan durasi ≥10 tahun atau faktor risiko lainnya • Gagal ginjal kronik derajat sedang (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) • Risiko kardiovaskular total^{c)} 10 – <20%
Risiko menengah	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien usia muda dengan DM (<35 tahun untuk DM tipe 1, <50 tahun untuk DM tipe 2), dengan durasi DM <10 tahun, tanpa faktor risiko lainnya • Risiko kardiovaskular total^{c)} 5 – <10%
Risiko rendah	Risiko kardiovaskular total ^{c)} <5%

^{a)} ASCVD yang terbukti secara klinis termasuk di dalamnya riwayat sindrom koroner akut (infark miokard atau angina tidak stabil), angina pektoris stabil, revaskularisasi koroner (intervensi koroner perkutan, bedah pintas koroner, atau prosedur revaskularisasi arteri lainnya), stroke atau *transient ischemic attack* (TIA), dan penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease/PAD*).

^{b)} ASCVD yang terbukti secara pencitraan mencakup temuan pada pencitraan yang diketahui dapat memprediksi kejadian kardiovaskular klinis, seperti plak signifikan pada angiografi koroner atau CT scan (*multivessel coronary disease* dengan stenosis >50% pada dua arteri epikardial mayor), atau pada ultrasonografi karotis.

^{c)} Risiko kardiovaskular total adalah risiko kardiovaskular fatal dan non-fatal (infark miokard dan stroke) dalam 10 tahun; dihitung menggunakan *World Health Organization* (WHO) *Cardiovascular disease* (CVD) *risk score*.

IV.2. Risiko kardiovaskular total

Risiko kardiovaskular total adalah risiko kejadian kardiovaskular (fatal atau non-fatal) yang besarnya diperkirakan berdasarkan keberadaan sejumlah faktor risiko ASCVD. Terdapat beberapa sistem penghitungan risiko kardiovaskular total yang telah dikembangkan, seperti Framingham, *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE), SCORE2, WHO CVD *risk score*, dan lain-lain. Setiap panduan menggunakan salah satu dari sistem perhitungan ini.

Panduan ini menganjurkan penggunaan 2019 WHO CVD *Risk Prediction Charts* (selanjutnya disebut skor WHO).⁹⁵ Skor WHO dibuat dalam dua jenis *risk chart* atau algoritma; yaitu berdasarkan laboratorium (*laboratory-based*) dan tidak berdasarkan laboratorium/*non-laboratory based*). Algoritma berdasarkan laboratorium menggunakan parameter umur, jenis kelamin, status merokok, tekanan darah sistolik, DM, dan nilai kolesterol total. Algoritma non-laboratorium menggunakan parameter indeks massa tubuh; namun parameter DM dan kolesterol tidak digunakan. Algoritma non-laboratorium dibuat untuk memenuhi kebutuhan di tempat dengan fasilitas kesehatan atau finansial terbatas. Selain itu, algoritma ini dapat dipakai untuk dasar untuk merujuk pasien. Misalnya, seorang dokter di praktik klinik dapat langsung menghitung awal risiko seorang individu menggunakan algoritma non-laboratorium; dan

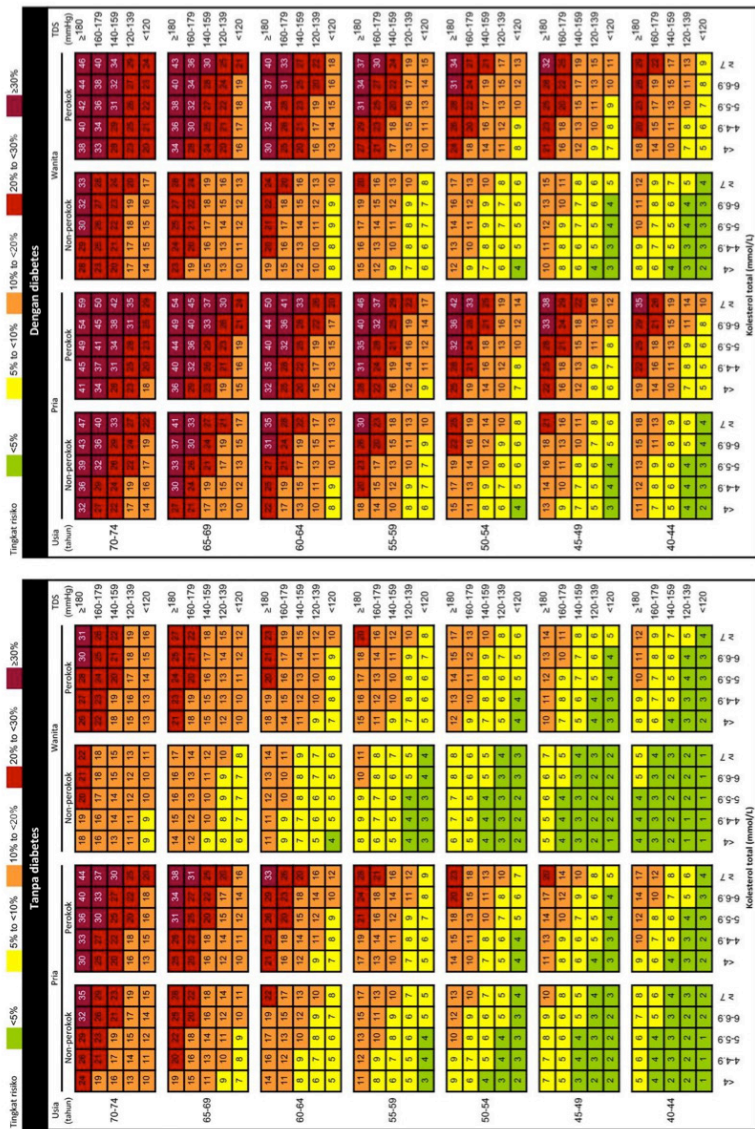
merujuk pasien tersebut untuk eskalasi pemeriksaan diagnosis jika ditemukan risiko tinggi.

Untuk mengurangi variabilitas antar regio/negara akibat heterogenitas mortalitas, skor WHO dibuat berdasarkan *Global Burden Disease* menjadi 21 area.⁹⁵ Negara Indonesia dapat menggunakan chart seperti yang ditampilkan pada Gambar 1 dan 2 (pilih salah satu). Estimasi risiko kardiovaskular total berlaku bagi individu usia 40-74 tahun. Estimasi risiko kardiovaskular total bagi individu usia ≥ 75 tahun dibicarakan tersendiri (Bab IX).

WHO cardiovascular disease risk charts berdasarkan laboratorium

Asia Tenggara

Kamboja, Indonesia, Laos, Malaysia, Maldives, Mauritius, Myanmar, Filipina, Seychelles, Sri Lanka, Thailand, Timor-Leste, Vietnam

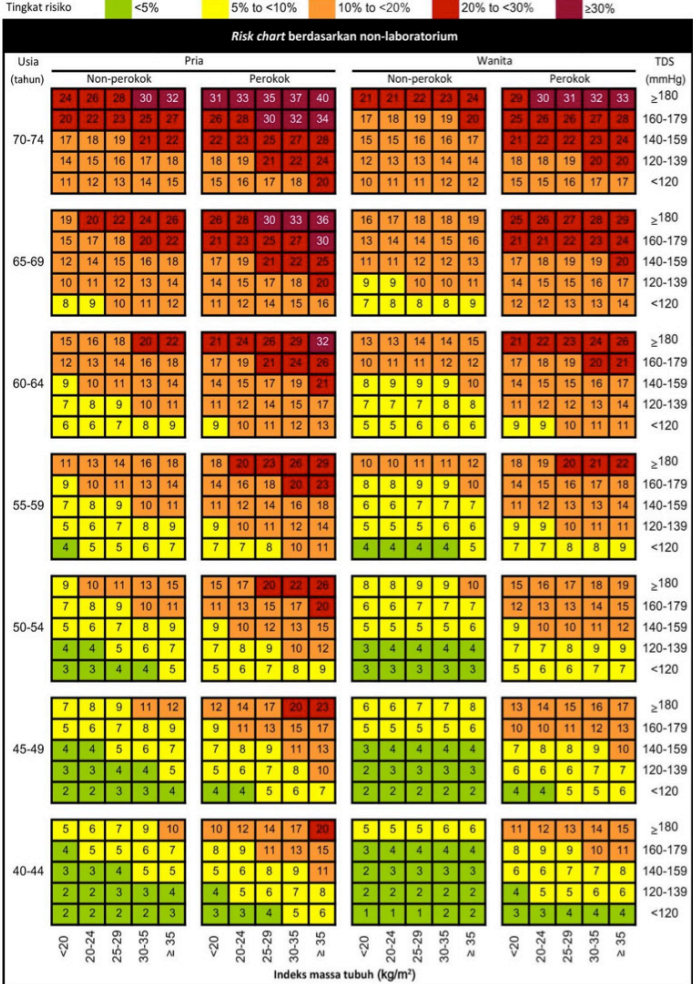


Gambar 1. WHO CVD risk charts berdasarkan laboratorium⁹⁵

WHO cardiovascular disease risk charts tidak berdasarkan laboratorium

Asia Tenggara

Kamboja, Indonesia, Laos, Malaysia, Maldives, Mauritius, Myanmar, Filipina, Seychelles, Sri Lanka, Thailand, Timor-Leste, Vietnam



Gambar 2. WHO CVD risk charts tidak berdasarkan laboratorium⁹⁵

Terdapat kesesuaian moderat antara skor WHO berdasar laboratorium dan yang non-laboratorium. Sebagian besar (>97%) laki dan perempuan dengan risiko >20% menggunakan algoritma laboratorium mempunyai risiko >10% jika dihitung menggunakan algoritma non-laboratorium. Kesesuaian antara perhitungan menggunakan algoritma laboratorium dan non-laboratorium menjadi lebih kecil bagi individu dengan risiko <20%. Hanya sekitar 65% laki dan 35% perempuan dengan risiko <20% berdasar algoritma non-laboratorium mempunyai risiko yang sama jika dihitung menggunakan algoritma laboratorium. Perbedaan ini terutama karena algoritma non-laboratorium tidak memasukkan risiko DM, sehingga risiko kardiovaskular individu dengan DM akan dihitung lebih rendah.

IV.3. Faktor pemodifikasi tingkat risiko (*risk modifier*)

Pada individu dengan tingkat risiko sedang atau rendah, adanya beberapa parameter tambahan dapat digunakan untuk klasifikasi ulang tingkat risiko kardiovaskular. Beberapa pemeriksaan pencitraan non-invasif dapat mendeteksi adanya proses aterosklerosis vaskular sub-klinis. Belum ada kesepakatan yang pasti, kapan diperlukan adanya skrining pencitraan non-invasif bagi individu asimtomatik dengan tingkat risiko rendah atau sedang. Beberapa parameter pencitraan yang dapat menjadi faktor pemodifikasi tingkat risiko adalah:

- Skor kalsium arteri koroner
- Plak aterosklerosis di karotis atau femoral melalui pencitraan ultrasonografi

Kejadian kardiovaskular dalam 10 tahun pada populasi dengan skor kalsium arteri koroner nol (1,5 - 4,9%) jauh lebih rendah dibandingkan dengan populasi dengan kalsium skor >100 Agatston (18,9 per 1000 *person-years*).^{96,97} Perlu diperhatikan bahwa pada individu muda <45 tahun, skor kalsium bisa sangat rendah dan memiliki spesifisitas yang rendah untuk keberadaan ASCVD. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah penggunaan statin meningkatkan skor kalsium; sehingga interpretasi skor kalsium pada pasien pengguna statin harus dilakukan dengan hati-hati.

V. EVALUASI LABORATORIUM LIPID DAN LIPOPROTEIN

Tujuan pengukuran laboratorium lipid dan lipoprotein digunakan untuk memperkirakan risiko ASCVD dan sebagai panduan dalam terapi dislipidemia. Pada praktik klinis, konsentrasi partikel lipoprotein plasma tidak diukur secara langsung tetapi diperkirakan dari konsentrasi kolesterolnya. Kolesterol total terdistribusi terutama pada tiga lipoprotein mayor yaitu VLDL, LDL dan HDL. Pada jumlah yang lebih kecil kolesterol juga terdistribusi pada 2 lipoprotein minor yaitu IDL dan Lp(a). Konsentrasi IDL terdeteksi bersama dengan LDL-C dan konsentrasi kolesterol Lp(a) sudah termasuk di dalam kolesterol total, non-HDL-C dan LDL-C.

Pemeriksaan profil lipid adalah pemeriksaan untuk mengetahui

konsentrasi kolesterol dan TG. Rekomendasi profil lipid yang diperiksa secara rutin adalah kolesterol total, LDL-C, HDL-C dan TG. Pemeriksaan parameter lipid lain seperti ApoB, ApoA1, Lp(a) dan *small dense* LDL belum dianjurkan diperiksa secara rutin.

Kolesterol total

Kolesterol total digunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular. Individu dengan kolesterol total >310 mg/dL masuk ke dalam kategori risiko tinggi tanpa perlu estimasi menggunakan WHO *CVD risk chart*.

Kolesterol LDL (LDL-C)

Kolesterol LDL adalah parameter lipid primer untuk analisis skrining, diagnosis, dan terapi dislipidemia.¹ Walau densitas partikel LDL klasik adalah 1,019-1,063 g/mL, pemeriksaan LDL dalam praktik klinik juga menyertakan IDL karena semua lipoprotein dengan densitas 1,006-1,063 g/mL ditandai sebagai LDL.^{11,12} Plasma LDL-C dapat diukur dengan dua metode yakni secara langsung (direk) menggunakan teknik enzimatik/ ultrasentrifugasi atau dengan pengukuran tidak langsung (kalkulasi LDL-C) menggunakan formula Friedewald⁹⁸ yaitu: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2,2)$ dalam mmol/L atau $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$ dalam mg/dL.

Jika LDL-C di kalkulasi berdasarkan formula Friedewald, kolesterol *remnant* (kolesterol lipoprotein kaya TG) ekuivalen dengan TG/2,2 dalam mmol/L atau TG/5 dalam mg/dL. Mengingat fluktuasi TG posprandial sangat berpengaruh terhadap penghitungan LDL-C menggunakan formula

Friedewald maka pemeriksaan sebaiknya dilakukan saat puasa. Puasa tidak perlu melebihi 12 jam.⁹⁹ Formula Friedewald tidak akurat digunakan apabila TG >400 mg/dL atau LDL-C rendah (<70 mg/dL dan terutama jika <50 mg/dL) sehingga pada keadaan ini pemeriksaan LDL-C dengan metode direk menjadi pilihan yang lebih baik.^{100,101} Perlu disadari, LDL-C terukur lebih rendah dengan metode Friedewald dibandingkan metode direk^{11,102} sehingga pemeriksaan LDL-C menggunakan metode direk menjadi pilihan bagi pasien risiko tinggi dan sangat tinggi. Pemeriksaan LDL-C dengan metode direk juga mempunyai kelemahan yaitu bias hasil pemeriksaan LDL-C antar berbagai metode direk yang tersedia di pasaran jika TG >600 mg/dL¹⁰³ sehingga hasil pemeriksaan LDL-C baru dapat dipercaya ketika TG telah diturunkan dengan terapi obat ke tingkat sekitar 400 mg/dL.

Kolesterol non-HDL (non-HDL-C)

Kolesterol non-HDL merupakan target sekunder terapi dislipidemia untuk menentukan apakah TG tinggi (>200 mg/dL) merupakan keadaan aterogenik.^{1,100} Kolesterol non-HDL merupakan kolesterol di dalam partikel lipoprotein apoB [VLDL, LDL dan Lp(a)]. Kolesterol non-HDL berkorelasi dengan konsentrasi apoB^{53,54} sehingga, dalam keadaan tertentu, pemeriksaan apoB dapat menjadi alternatif non-HDL-C. Konsentrasi non-HDL-C tidak diperiksa langsung melainkan diestimasi melalui kalkulasi TC – HDL-C.

Kolesterol HDL (HDL-C)

Kolesterol HDL diukur secara langsung. Analisa HDL-C direkomendasikan sebagai parameter tambahan dalam estimasi risiko kardiovaskular dan tidak menjadi target terapi dalam tata laksana dislipidemia.

Trigliserida (TG)

Trigliserida diukur secara langsung dan bukan merupakan target terapi. Trigliserida tidak digunakan dalam estimasi risiko tetapi menambah risiko kardiovaskular yang disebabkan oleh LDL-C.

Apolipoprotein B (ApoB)

Apolipoprotein B merupakan target sekunder terapi dislipidemia dan lebih terpilih dari non-HDL-C, jika tersedia, bagi pasien TG tinggi (≥ 200 mg/dL), obesitas, DM dan LDL sangat rendah (< 40 mg/dL).¹ Perlu disadari bahwa pemeriksaan ApoB menambah biaya bagi pasien dan tidak semua panduan tata laksana lipid merekomendasikan ApoB sebagai target terapi melainkan digunakan sebagai faktor yang meningkatkan risiko.¹⁰⁰

Lipoprotein (a) [Lp(a)]

Pengukuran plasma Lp(a) tidak direkomendasikan untuk skrining rutin. Tujuan pemeriksaan lipoprotein(a) berguna untuk stratifikasi risiko sebagai reklasifikasi (*modifier*) tingkat risiko menengah menjadi tinggi jika menggunakan sistem skoring. Jika tersedia, Lp(a) dapat diperiksa sekali dalam seumur hidup karena Lp(a) > 180 mg/dL mempunyai risiko (*lifetime risk*) sebanding dengan *heterozygous familial hypercholesterolaemia*.¹

Lipoprotein (a) juga diindikasikan untuk diperiksa bagi pasien dengan riwayat PJK prematur dalam keluarga, PJK berulang, riwayat ASCVD yang tidak dapat diterangkan oleh faktor risiko lain dan perkiraan *heterozygous familial hypercholesterolemia*.^{1,104}

Pemeriksaan laboratorium puasa atau tanpa puasa

Walau pemeriksaan profil lipid saat tidak puasa menunjukkan konsentrasi TG yang lebih tinggi sekitar 27 mg/dL dibandingkan saat puasa^{58,105}, hasil pemeriksaan sebagian besar profil lipid saat puasa tidak jauh berbeda dibandingkan tidak puasa^{16,58} dan tidak mempunyai kemaknaan klinis.¹⁰⁶ Demikian juga, mengingat kecilnya jumlah ApoB 48 (kilomikron) dalam plasma¹³, pemeriksaan apoB plasma tidak memerlukan keadaan puasa.

Berbagai panduan tata laksana merekomendasikan pemeriksaan profil lipid tidak puasa terutama karena alasan kenyamanan pasien dan meningkatkan ketaatan pemeriksaan.^{1,107} Pemilihan melakukan pemeriksaan saat puasa atau tanpa puasa hendaknya mempertimbangkan analisa pemeriksaan lain seperti glukosa puasa. Pada kondisi tanpa puasa intepretasi nilai LDL-C harus dilakukan secara hati-hati pada individu dengan sindrom metabolik, DM, dan hipertrigliserida.

Pemeriksaan lipid dan lipoprotein untuk skrining dislipidemia

Pemeriksaan lipid dan lipoprotein untuk skrining dislipidemia dianjurkan bagi pasien:¹⁰⁴

- Laki >40 tahun dan perempuan >50 tahun atau setelah menopause, terutama jika disertai faktor risiko ASCVD.
- mempunyai risiko ASCVD yang meningkat seperti riwayat PJK prematur dalam keluarga, *peripheral artery disease* (PAD), artritis reumatoid, *systemic lupus erythematosus* (SLE), psoriasis, DM, PGK, manifestasi klinik dislipidemia genetik (*xanthoma*, *xanthelasma*, *arcus cornealis* pada usia <45 tahun) dan penebalan intima media karotis atau plak karotis.

Bagi pasien risiko rendah, pemeriksaan profil lipid standar dianjurkan sekali dalam lima tahun.¹⁰⁸ Sebelum memulai terapi penurun lipid, sebaiknya dilakukan dua kali pemeriksaan profil lipid dengan jeda 1-12 minggu kecuali pada kondisi di mana disarankan terapi segera seperti sindrom koroner akut (SKA) dan pasien dengan risiko sangat tinggi.¹⁰⁴

VI. TARGET TERAPI DAN PENCAPAIAN

Target terapi adalah profil lipid yang menjadi target terapi penurun lipid. Target pencapaian adalah besaran target terapi penurun lipid yang harus dicapai. Target terapi ditentukan berdasarkan hasil studi mekanistik, observasional, *randomized controlled trial* (RCT), metaanalisis dan Mendelian. Target primer terapi penurun lipid didasari oleh hasil penelitian yang lengkap. Penetapan profil lipid sebagai target sekunder didasari oleh hasil penelitian selain RCT. Dalam praktik klinik, target sekunder terapi dikelola jika target primer telah tercapai.

Walau tidak dinyatakan di dalam RCT, penentuan besaran target primer dan sekunder dianggap perlu untuk memudahkan

dokter dan pasien mengevaluasi keberhasilan terapi. Besaran target terapi lipid ditentukan berdasarkan ekstrapolasi studi observasional, RCT dan metaanalisis.

VI.1. Target terapi penurunan lipid

Target primer terapi penurunan lipid adalah LDL-C.¹ Target sekunder terapi penurunan lipid adalah non-HDL-C atau ApoB.¹ Walau studi observasional dan Mendelian memperkirakan efek klinis terapi penurunan LDL-C lebih baik ditentukan oleh perubahan ApoB,^{4,6,55} saat ini belum ada RCT yang mengevaluasi efek terapi penurunan LDL-C berdasarkan perubahan ApoB sehingga ApoB lebih tepat ditetapkan sebagai target sekunder dan bukan primer. Apolipoprotein B, jika tersedia, lebih terpilih dari non-HDL-C bagi pasien TG tinggi (≥ 200 mg/dL), obesitas, DM dan LDL sangat rendah (< 40 mg/dL).¹ Trigliserida, HDL-C dan Lp(a) bukan target terapi lipid.

VI.2. Target pencapaian terapi penurunan lipid

Target pencapaian terapi penurunan lipid dapat dilihat pada Tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Target pencapaian terapi penurunan lipid¹

Target primer	LDL-C	<ul style="list-style-type: none">• Risiko sangat tinggi: penurunan $\geq 50\%$ dari sebelum terapi dan mencapai < 55 mg/dL• Risiko tinggi: penurunan $\geq 50\%$ dari sebelum terapi dan mencapai < 70 mg/dL• Risiko menengah: < 100 mg/dL• Risiko rendah: < 116 mg/dL.• ASCVD telah mendapat terapi statin dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi dan mengalami kejadian vaskular kedua dalam 2 tahun: < 40 mg/dL
	Non-HDL-C	30 mg/dL di atas target LDL-C
Target sekunder	ApoB	<ul style="list-style-type: none">• Risiko sangat tinggi: < 65 mg/dL• Risiko tinggi: < 80 mg/dL• Risiko menengah: < 100 mg/dL

VII. INTERVENSI GAYA HIDUP UNTUK MEMPERBAIKI PROFIL LIPID

Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki profil lipid terdiri atas anjuran berolahraga fisik, intervensi pola makan dan nutrisi, menjaga berat badan ideal dan berhenti merokok (Tabel 4). Kemampuan pasien untuk mengadopsi gaya hidup sehat bergantung pada faktor kognitif dan emosional, dampak suatu diagnosis atau gejala, faktor sosial ekonomi, jenjang pendidikan

dan kesehatan mental. Semua faktor tersebut akan membangun pemahaman pasien yang kemudian menjadi motivasi untuk menjalankan intervensi gaya hidupnya.¹⁰¹

Intervensi gaya hidup telah dibuktikan mengurangi mortalitas semua penyebab serta morbiditas dan mortalitas kardiovaskular sehingga promosi gaya hidup sehat perlu dikomunikasikan kepada populasi umum. Selain itu, bukti penelitian menunjang rekomendasi intervensi gaya hidup untuk memperbaiki profil lipid (Tabel 4). Implementasi intervensi gaya hidup hendaknya disesuaikan dengan tingkat risiko kardiovaskular. Individu usia ≥ 40 tahun dengan tingkat risiko rendah dianjurkan melanjutkan gaya hidup sehat sementara individu dengan tingkat risiko menengah ke atas dianjurkan melakukan intervensi gaya hidup. Gaya hidup sehat juga dianjurkan pada populasi muda < 40 tahun karena walau mempunyai risiko absolut yang rendah, mempunyai risiko relatif yang tinggi.

VII.1. Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki LDL-C

Menyimpulkan studi yang menghubungkan diet dengan profil lipid tidak mudah karena diet pada umumnya berupa makanan yang terdiri dari berbagai komponen nutrisi yang dapat mempengaruhi profil lipid. Berbagai diet yang dapat menurunkan LDL-C diperlihatkan pada Tabel 5. Mengingat keterbatasan yang ada, pembahasan berikut juga menyertakan studi menggunakan suplemen nutrisi.

Diet yang dapat dipakai untuk mengelola LDL-C adalah diet asam lemak tidak jenuh seperti *monounsaturated*

fatty acid (MUFA) dan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). Asam lemak jenuh adalah faktor diet yang berpengaruh paling besar dalam meningkatkan LDL-C dan diet PUFA menurunkan LDL-C lebih baik dari MUFA.¹⁰⁹ Substitusi makanan kaya asam lemak jenuh (mentega, lemak hewan) dengan minyak yang mengandung asam lemak tidak jenuh (bunga matahari, zaitun, jagung) menurunkan LDL-C.¹¹⁰ Substitusi diet karbohidrat dengan PUFA dan MUFA juga menurunkan LDL-C.¹⁰⁹ Hasil penelitian yang menunjukkan kenaikan LDL-C sesudah terapi PUFA omega 3 dosis tinggi hendaknya disimpulkan secara hati-hati. Studi luaran klinis *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT) dengan masa pemantauan 5 tahun menunjukkan bahwa terapi PUFA omega 3 (*icosapent ethyl* 2x2 gram) pada pasien yang telah diterapi statin meningkatkan LDL-C sebesar 2 mg/dL dari sebelum terapi.⁷ Jika dibandingkan dengan pasien yang mendapat plasebo, studi REDUCE-IT menunjukkan peningkatan LDL-C pada pasien yang diterapi *eicosapentaenoic acid ethyl ester* secara bermakna lebih kecil (5 mg/dL) dibandingkan plasebo.

Asam lemak trans yang didapat dari minyak nabati (*vegetable oil*) yang terhidrogenasi dan dapat ditemukan secara alami di dalam lemak hewani meningkatkan LDL-C.^{111,112} Sumber asam lemak trans di dalam diet biasanya berasal dari produk yang terbuat dari minyak terhidrogenasi parsial seperti biskuit asin

(*crackers*), kue kering manis (*cookies*), donat, roti, dan makanan lain seperti kentang goreng atau ayam yang digoreng memakai minyak nabati yang dihidrogenasi.¹¹³

Diet serat yang larut dalam air seperti kacang polong, sayuran, buah, dan sereal mempunyai efek hipokolesterolemik.¹¹⁴ Diet serat yang larut dalam air sebanyak 5-10 gram/hari dapat menurunkan LDL-C sebesar 5%.^{115,116} Anjuran diet serat yang larut dalam air untuk menurunkan LDL-C adalah 5-15 gram/hari.¹¹⁷

Fitosterol (sterol tumbuhan) berkompetisi terhadap absorpsi kolesterol di usus sehingga dapat menurunkan LDL-C. Secara alami fitosterol terdapat dalam minyak nabati serta produk yang terbuat darinya (minyak goreng, mentega) dan, dalam jumlah lebih sedikit, dalam buah segar, kacang kenari, dan kacang polong. Konsumsi fitosterol sebagai diet suplemen menurunkan LDL-C sampai 15%.^{118,119} Asupan sebesar 1,5-3 gram/hari dianggap sebagai pilihan terapi untuk menurunkan LDL-C. Asupan lebih dari 3 gram per hari tidak menurunkan konsentrasi kolesterol lebih lanjut.¹²⁰

Protein kedelai berhubungan dengan penurunan 3-5% LDL-C.¹²¹ Sebuah studi menunjukkan asupan 25 mg/hari berhubungan dengan penurunan LDL-C sebesar 5 mg/dL.¹²² Walau pengaruh penurunan berat badan terhadap LDL-C hanya sedikit,^{123,124} semua pasien dengan kelebihan berat badan direkomendasikan untuk mengurangi 10% berat badan.¹¹³ Setiap

penurunan 10 kg berat badan pada pasien obesitas berhubungan dengan penurunan LDL-C sebesar 8 mg/dL.^{23,125} Penurunan berat badan sedikit (5%) tidak menurunkan LDL-C bermakna.¹²⁶

Tujuan melakukan aktivitas fisik secara teratur adalah mencapai berat badan ideal, mengurangi risiko terjadinya sindrom metabolik, dan mengontrol faktor risiko PJK. Penurunan LDL-C akibat aktifitas fisik teratur lebih kecil dari akibat penurunan berat badan.^{127,128} Tanpa disertai penurunan berat badan, aktivitas fisik tidak berpengaruh terhadap LDL-C.¹²⁶

VII.2. Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki TG plasma

Diet memegang peran penting dalam menurunkan TG pada pasien TG tinggi. Diet kaya karbohidrat mempunyai efek netral terhadap LDL-C¹²⁹ tetapi meningkatkan TG lebih tinggi dari asam lemak jenuh.¹⁰⁹ Oleh karenanya, sebelum memulai terapi penurun TG, pertimbangkan adanya penyebab sekunder berupa diet tinggi karbohidrat.¹³⁰ Diet karbohidrat dianjurkan memenuhi 50-60% kalori total dan berasal dari karbohidrat kompleks seperti beras berserat, sereal, buah dan sayur.¹²⁹ Diet karbohidrat kompleks seperti ini diharapkan tidak meningkatkan TG plasma dan LDL-C.

Konsumsi PUFA omega 3 menurunkan TG plasma dengan baik. Konsumsi PUFA omega 3 dosis tinggi

(2x2 gram perhari) dalam 1 tahun menurunkan TG secara bermakna sebesar 18,3% (39 mg/dL) dari sebelum terapi dan 19,7% (44,5 mg/dL) dibandingkan plasebo.⁷ Kebiasaan mengonsumsi fruktosa dalam jumlah banyak (>10% energi) meningkatkan TG terutama bagi pasien dengan TG tinggi atau obesitas abdominal.¹ Sukrosa, sebuah disakarida yang terdiri dari fruktosa dan glukosa, merupakan sumber fruktosa yang penting.

Pasien dengan TG tinggi dan obesitas dianjurkan melakukan olahraga dan penurunan berat badan. Olahraga disertai penurunan berat badan memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan TG lebih baik dibandingkan tanpa penurunan berat badan.¹²⁶

Merokok berhubungan dengan peningkatan TG,^{131,132} tetapi menghentikan merokok diragukan menyebabkan penurunan TG.¹³³

VII.3. Intervensi gaya hidup untuk memperbaiki HDL-C

Penurunan berat badan dan olahraga merupakan cara terbaik untuk meningkatkan HDL-C. Setiap penurunan 1 kg berat badan berhubungan dengan peningkatan HDL-C sebesar 0,27 mg/dL saat aktif menurunkan berat badan dan peningkatan 0,35 mg/dL saat penurunan berat badan sudah stabil.¹²⁵ Aktivitas fisik aerobik seperti jalan cepat 25-30 km per minggu (atau

aktivitas yang setara) dapat meningkatkan HDL-C sebanyak 3,1-6 mg/dL.¹³⁴ Menghentikan kebiasaan merokok juga dapat meningkatkan HDL-C selama peningkatan berat badan dapat dihindari.¹³³

Tabel 4. Pengaruh perubahan gaya hidup pada konsentrasi lipid¹

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

Tabel 5. Rekomendasi diet untuk menurunkan LDL-C dan profil lipid lainnya

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

VII.4. Aktivitas fisik

Tujuan melakukan aktivitas fisik secara teratur adalah mencapai berat badan ideal, mengurangi risiko terjadinya sindrom metabolik, dan mengontrol faktor risiko PJK. Aktivitas fisik yang dianjurkan adalah olahraga aerobik intensitas sedang 150-300 menit/minggu atau 75-150 menit/minggu olahraga aerobik intensitas tinggi. Mereka yang tidak sanggup melakukan olahraga intensitas moderat 150 menit/minggu dianjurkan untuk tetap seaktif mungkin sesuai kondisi kesehatan mereka.¹⁰¹ Olahraga aerobik intensitas moderat dan tinggi misalnya, secara berurutan, jalan cepat dan berlari (*jogging*).

VII.5. Penurunan berat badan

Indeks massa tubuh (IMT) dan lingkaran pinggang dipakai sebagai ukuran untuk menilai keberhasilan intervensi gaya hidup terhadap berat badan berlebih. Target penurunan berat badan adalah penurunan 10% dari berat badan awal dan mencapai berat badan normal sesuai IMT atau lingkaran pinggang populasi Asia. Indeks massa tubuh dan lingkaran pinggang normal bagi populasi Asia adalah, berurutan, 18,5-22,9 kg/m² (Tabel 6) dan 90 cm (laki) / 80 cm (perempuan).¹³⁵ Mengingat hubungan antara kejadian kardiovaskular dan IMT mungkin berupa kurva U maka tidak dianjurkan menurunkan berat badan mencapai IMT <18,5 kg/m².

Tabel 6. Klasifikasi IMT untuk populasi Asia dewasa¹³⁵

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

VIII. TERAPI FARMAKOLOGIS UNTUK DISLIPIDEMIA

VIII.1. Jenis obat

VIII.1.1. Statin (inhibitor HMG-coA reduktase)

Statin adalah obat penurun lipid pertama yang harus digunakan untuk menurunkan LDL-C (Gambar 3). Cara kerjanya adalah dengan menurunkan sintesis kolesterol di hepar melalui penghambatan kompetitif enzim HMG-CoA reduktase yang berperan pada biosintesis kolesterol.¹³⁶ Penurunan kolesterol intraseluler selanjutnya akan meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit, yang kemudian akan meningkatkan penyerapan kembali LDL-C dari darah, sehingga semakin menurunkan LDL-C plasma serta lipoprotein yang mengandung ApoB, termasuk partikel yang kaya akan TG. Jadi, reduksi LDL-C disebabkan oleh berkurangnya biosintesis dan meningkatnya pembersihan LDL-C di hepar oleh statin.^{136,137}

Selain menurunkan LDL-C, statin juga mempunyai efek meningkatkan HDL-C dan menurunkan TG. Berbagai

jenis statin dapat menurunkan LDL-C 18-55%, meningkatkan HDL-C 5-15%, dan menurunkan TG 7-30%. Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan LDL-C dan VLDL-C. Dalam keadaan hipertrigliseridemia (tidak berlaku bagi normotrigliseridemia), statin membersihkan VLDL-C. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap peningkatan HDL-C oleh statin sampai sekarang belum jelas.¹³⁸ Studi awal yang menggunakan statin untuk menurunkan LDL-C menunjukkan penurunan laju PJK dan mortalitas total serta berkurangnya infark miokard, prosedur revaskularisasi, stroke, dan penyakit vaskular perifer.¹³⁹⁻¹⁴³ Statin hendaknya digunakan sampai dosis maksimal yang dapat ditoleransi untuk mencapai target LDL-C (Tabel 7).

Besaran penurunan LDL-C bergantung pada dosis dan jenis statin. Terapi statin intensitas tinggi, menengah dan rendah, secara berurutan, menurunkan LDL-C sebesar $\geq 50\%$, 30% hingga $< 50\%$, dan $< 30\%$ (Tabel 8).

Respon penurunan LDL-C terhadap terapi statin bersifat individual.¹⁴⁴ Faktor kepatuhan minum obat dan latar belakang genetik berpengaruh terhadap variasi penurunan LDL-C dari terapi statin.¹⁴⁵ Variasi penurunan LDL-C antar individu terhadap terapi statin menjadi salah satu alasan perlunya memonitor LDL-C setelah inisiasi dan perubahan dosis statin.

Pada pasien dengan risiko tinggi dan sangat tinggi,

terapi statin dilanjutkan walau target LDL-C sudah tercapai selama tidak ada kontraindikasi ataupun efek samping yang berat.¹⁴⁶ Bagi pasien dengan PGK, dosis statin perlu disesuaikan seperti yang tercantum dalam Tabel 11.

Tabel 7. Dosis maksimal statin yang dianjurkan

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

Tabel 8. Intensitas berbagai jenis dan dosis statin terhadap penurunan LDL-C¹⁴⁷

Terapi statin intensitas tinggi	Terapi statin intensitas menengah	Terapi statin intensitas rendah
Dosis harian menurunkan LDL-C rata-rata sebesar kurang lebih $\geq 50\%$	Dosis harian menurunkan LDL-C rata-rata sebesar kurang lebih 30% hingga $< 50\%$	Dosis harian menurunkan LDL-C rata-rata sebesar $< 30\%$
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg - 2x sehari Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Khusus untuk simvastatin, penggunaan dosis maksimum (80 mg) meningkatkan miopati atau jejas otot yang bermakna, terutama jika digunakan selama 12 bulan berturut-turut.¹⁴⁸ Terapi simvastatin dosis 80 mg tidak dianjurkan bagi pasien baru, tetapi dapat diberikan bagi mereka yang telah menggunakan dosis tersebut selama 12 bulan berturut-turut tanpa keluhan atau gejala miopati.

Miopati, sebuah terminologi umum untuk penyakit otot, terjadi pada 5% pasien pengguna statin dan kejadiannya tidak berbeda dengan pengguna plasebo dalam penelitian klinis acak.¹⁴⁹ Miopati dapat berupa mialgia, miositis, atau rabdomiolisis. Mialgia adalah terminologi untuk nyeri atau kelemahan otot tanpa peningkatan kreatinin kinase/*creatinine kinase* (CK). Miositis terjadi jika keluhan otot disertai peningkatan CK. Sementara itu, rabdomiolisis merupakan diagnosis pada pasien dengan keluhan otot yang disertai peningkatan CK melebihi 10 kali batas atas normal. Pemeriksaan CK tanpa dasar keluhan otot tidak mempunyai nilai klinis sehingga tidak dianjurkan. Kejadian rabdomiolisis terjadi kurang dari 1 per sejuta peresepan statin.¹⁵⁰ Faktor risiko terjadinya miopati adalah: berat badan rendah, usia >80 tahun, penyakit multiorgan terutama PGK, periode perioperatif. Miopati juga berhubungan dengan konsumsi atau obat yang spesifik seperti fibrat (terutama gemfibrozil), eritromisin, klaritromisin, antibiotika makrolid, antifungal, amiodaron, verapamil, siklosporin, jus anggur (sekitar

1 Liter per hari), dan minum alkohol berlebihan.

Terjadinya keluhan otot mengindikasikan perlunya pemeriksaan CK (Tabel 12) dan, jika perlu, mengubah terapi statin (Gambar 4). Jika konsentrasi CK kurang dari 4 kali batas atas normal, pertimbangkan untuk memberikan statin selang sehari atau 2 kali seminggu, atau mengganti jenis statin.¹⁰⁴ Walau tidak ditunjang oleh hasil penelitian luaran klinis, beberapa studi menunjukkan penurunan LDL-C yang cukup berarti dengan pemberian statin dosis selang-seling.^{151,152}

Semua statin kecuali pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin mengalami metabolisme di hepar melalui isoenzim sitokrom P450 sehingga akan berinteraksi dengan obat yang dimetabolisme melalui enzim tersebut. Interaksi dengan berbagai obat seperti yang tercantum pada Tabel 9 berpotensi meningkatkan risiko efek samping statin berupa miopati dan rabdomiolisis.

Peningkatan enzim hepar terjadi pada 0,5-2% pengguna statin terutama pada dosis tinggi.¹⁵³ Setiap pasien hendaknya diperiksa enzim heparnya sebelum memulai terapi statin dan sesuai indikasi sesudahnya (Tabel 12). Terapi statin hendaknya dihentikan pada pasien dengan jejas hepar serius yang disertai keluhan klinis dan/atau hiperbilirubinemia atau ikterus.¹⁵⁴ Kenaikan transaminase lebih dari 3 kali batas atas normal merupakan indikasi untuk menghentikan terapi

statin. Terapi statin dapat dilanjutkan jika konsentrasi transaminase sudah turun menjadi kurang dari 3 kali batas atas normal.

Tabel 9. Obat yang dimetabolisme di sitokrom P450 dan berpotensi berinteraksi dengan statin dalam meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis¹⁰⁴

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

Terapi statin berhubungan dengan terjadinya DM onset baru.¹⁵⁵ Metaanalisis dari 13 studi dengan 91.140 partisipan menunjukkan terapi statin meningkatkan insiden DM sebesar 9% dalam 4 tahun. Hubungan terapi statin dengan risiko DM lebih kuat pada partisipan usia tua sementara persentase perubahan LDL-C bukan faktor yang penting. Temuan ini tidak mengubah rekomendasi terapi statin pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi atau sangat tinggi tetapi menekankan pentingnya terapi intervensi gaya hidup bagi pasien dengan risiko kardiovaskular rendah. Terapi statin juga dihubungkan dengan peningkatan kejadian stroke perdarahan (bab IX.6).

Walau penelitian klinis fase 3 tidak melaporkan peningkatan bermakna gangguan kognitif akibat terapi statin,¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika menyatakan adanya potensi gangguan kognitif yang reversibel.¹⁵⁹ Onset gangguan memori ini bisa bervariasi dari satu hari hingga beberapa tahun sesudah terapi statin dan tidak berhubungan dengan jenis statin tertentu, dosisnya, ataupun terapi tambahan. Gangguan memori ini tidak berhubungan dengan demensia yang menetap atau progresif seperti penyakit Alzheimer.¹⁵⁴ Efek statin terhadap keadaan klinis lain seperti steatosis hepatis,^{160,161} kanker,^{162,163} dan tromboemboli vena¹⁶⁴ telah dievaluasi tetapi relevansi klinis dari keadaan tersebut tidak pernah dilaporkan.

VIII.1.2. Inhibitor absorpsi kolesterol

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid pertama yang menghambat ambilan kolesterol dari diet dan kolesterol empedu tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak. Dosis ezetimibe yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari dan harus digunakan bersama statin. Pada keadaan tidak toleran terhadap statin, ezetimibe dapat dipergunakan secara tunggal. Tidak diperlukan penyesuaian dosis bagi pasien dengan gangguan hati ringan atau insufisiensi ginjal berat. Kombinasi statin dengan ezetimibe menurunkan LDL-C lebih besar daripada menggandakan dosis statin.¹⁶⁵ Kombinasi ezetimibe dan simvastatin

telah diujikan pada subjek dengan stenosis aorta,¹⁶⁶ pasien gagal ginjal kronik,¹⁶⁷ dan setelah sindrom koroner akut.¹⁶⁸ Sampai saat ini belum ada laporan efek samping yang berarti dari pemakaian ezetimibe.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Berdasarkan bukti klinis yang ada, ezetimibe yang dikombinasikan dengan statin direkomendasikan sebagai obat penurun LDL-C ketika target tidak tercapai dengan statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi (Gambar 3). Studi *The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) adalah studi klinis pertama yang menunjukkan efikasi kardiovaskular dari terapi kombinasi statin dan ezetimibe pada pasien dengan ASCVD.¹⁶⁸ Secara keseluruhan, studi IMPROVE-IT memunculkan dugaan penurunan risiko kardiovaskular pada pasien dislipidemia lebih ditentukan oleh besarnya reduksi LDL-C daripada jenis obat yang digunakan.

VIII.1.3. Inhibitor PCSK9

Penemuan yang menunjukkan PCSK9 menyebabkan degradasi reseptor LDL memunculkan cara baru dalam menurunkan LDL-C.¹⁷¹ Peningkatan konsentrasi atau fungsi PCSK9 berhubungan dengan penurunan ekspresi reseptor LDL dan peningkatan LDL-C plasma.¹⁷² Penelitian awal untuk mereduksi PCSK9 difokuskan pada penggunaan antibodi monoklonal untuk mengurangi konsentrasi PCSK9 yang beredar di sirkulasi. Pendekatan ini mengurangi jumlah PCSK9 yang berikatan dengan reseptor LDL.^{173,174} Alirocumab

dan evolocumab yang diinjeksikan tiap 2 minggu dan dikombinasikan dengan statin intensitas tinggi atau statin pada dosis maksimal yang dapat ditoleransi, menurunkan LDL-C sekitar 60% lebih rendah dari plasebo^{175,176} dan 30% lebih rendah dari ezetimibe.¹ *Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9* yang beredar di sirkulasi hampir seluruhnya berasal dari hepar,¹⁷⁷ sehingga pendekatan untuk menghambat produksi PCSK9 di hepar menawarkan alternatif terhadap terapi menggunakan antibody monoklonal. Inclisiran, sebuah agen terapi *small interfering RNA* (siRNA), menghambat produksi PCSK9 di hepar.¹⁷⁸ Inclisiran yang diinjeksikan tiap 6 bulan dan dikombinasikan dengan statin intensitas tinggi, menurunkan LDL-C sekitar 50% lebih rendah dari plasebo.¹⁷⁹

Studi analisis *post hoc* dengan statin/alirocumab dan studi analisis eksploratif dengan statin/evolocumab dan statin/bococizumab melaporkan reduksi kejadian kardiovaskular yang berhubungan dengan inhibisi PCSK9 pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi.¹⁸⁰⁻¹⁸² Data ini harus diinterpretasi secara hati-hati karena jumlah kejadian kardiovaskular yang rendah. Studi *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER) menggunakan statin/evolocumab menurunkan LDL-C ke median 30 mg/dL berhubungan dengan penurunan risiko kardiovaskular yang bermakna sebesar 15% dibandingkan statin

monoterapi.¹⁸³ Studi FOURIER memperkuat dugaan penurunan kejadian kardiovaskular lebih ditentukan oleh reduksi LDL-C dari pada jenis obat yang digunakan. Pada pasien dengan ASCVD kronik, terapi statin/inhibitor PCSK9 meningkatkan regresi plak aterosklerosis dan menurunkan kejadian kardiovaskular.^{183,184}

Efikasi dalam menurunkan kejadian kardiovaskular oleh inhibitor PCSK9 setara dengan penurunan LDL-C.^{180,182} Khusus untuk bococizumab, efek penurunan LDL-C bervariasi karena terbentuknya *antidrug antibody* pada 48% subjek, 1 tahun setelah terapi bococizumab. Sebagian besar antibodi terhadap bococizumab terbentuk setelah minggu ke-12.¹⁸⁵ *Antidrug antibody* juga terbentuk pada pasien yang diterapi dengan alirocumab tetapi dalam persentase yang jauh lebih kecil (5,1%) dibandingkan bococizumab dan berkurang dengan perjalanan waktu. Persentase pasien yang mempunyai *antidrug antibody* yang persisten (≥ 2 sampel positif yang diukur berurutan setelah ≥ 12 minggu) terhadap alirocumab besarnya 1,4%.¹⁸⁶

Keamanan jangka panjang inhibitor PCSK9 belum diketahui. Bukti yang ada saat ini menunjukkan inhibitor PCSK9 pada umumnya ditoleransi dengan baik, dengan reaksi di tempat penyuntikan dilaporkan terjadi pada sekitar 5% pasien.^{180,182} Tidak dilaporkan peningkatan CK, mialgia, dan keluhan otot lainnya.¹⁸⁷

Terdapat petunjuk kemungkinan peningkatan gangguan neurokognitif.¹⁸⁸ Perlu diketahui bahwa gangguan neurokognitif pada penelitian ini tidak didefinisikan secara sistematis dan kejadiannya rendah. Analisis dari data pasien tanpa DM menunjukkan terapi dengan alirocumab tidak meningkatkan insiden DM onset baru dalam 6-18 bulan dibandingkan dengan plasebo atau ezetimibe.¹⁸⁹ Penelitian dengan masa pemantauan yang lebih lama diperlukan untuk memastikan efek inhibitor PCSK9 terhadap kejadian DM onset baru.

Terapi menggunakan inhibitor PCSK9 direkomendasikan bagi pasien ASCVD atau FH dengan faktor risiko mayor yang target LDL-C tidak tercapai menggunakan gabungan statin intensitas tinggi dan ezetimibe. Terapi inhibitor PCSK9 dapat dipertimbangkan bagi pasien risiko sangat tinggi tanpa ASCVD dan tanpa FH (Gambar 3).

VIII.1.4. *Bile acid sequestrant*

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

kolestipol) menurunkan LDL-C sebesar 18-25%. *Bile acid sequestrant* tidak mempunyai efek terhadap HDL-C, sementara TG dapat meningkat. Walau tidak menurunkan kejadian infark miokard dan kematian akibat PJK dalam sebuah penelitian pencegahan primer,¹⁹⁰ *bile acid sequestrant* direkomendasikan bagi pasien yang intoleran terhadap statin. Kombinasi statin, ezetimibe dan *bile acid sequestrant* dapat dipertimbangkan bagi pasien yang tidak mencapai target LDL-C walau telah mendapat kombinasi statin intensitas tinggi dan ezetimibe (Gambar 4).

Efek sampingnya terutama berkenaan dengan sistem pencernaan seperti rasa kenyang, terbentuknya gas, dan konstipasi. *Bile acid sequestrant* berinteraksi dengan obat lain seperti digoksin, warfarin, tiroksin, atau tiazid, sehingga obat-obatan tersebut hendaknya diminum 1 jam sebelum atau 4 jam sesudah *bile acid sequestrant*. Absorpsi vitamin K dihambat oleh *bile acid sequestrant* dengan akibat mudah terjadi perdarahan dan sensitisasi terhadap terapi warfarin. Kolesevelam lebih sedikit berinteraksi dengan obat lain sehingga dapat diberikan bersamaan dengan statin dan obat lain.¹⁹¹

VIII.1.5. Fibrat

Fibrat adalah agonis dari *peroxisome proliferatoractivated receptor* (PPAR) α . Melalui reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen apoC-III serta meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II.

Berkurangnya sintesis apoC-III menyebabkan peningkatan katabolisme TG oleh lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron. Peningkatan regulasi apoA-I dan apoA-II menyebabkan meningkatnya HDL-C.¹⁹² Efikasi fibrat terhadap luaran kardiovaskular tidak sebaik statin. Walau penelitian *Helsinki Heart Study*¹⁹³ melaporkan penurunan risiko kardiovaskular yang signifikan dengan terapi gemfibrozil, studi lain menunjukkan bahwa fibrat monoterapi atau dikombinasikan dengan statin tidak memperbaiki luaran kardiovaskular.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Sebuah metaanalisis menunjukkan bahwa fibrat bermanfaat menurunkan kejadian kardiovaskular terutama jika diberikan pada pasien dengan TG >200 mg/dL.¹⁹⁸ Terapi kombinasi fibrat (fenofibrat) dengan statin pada pasien DM tidak lebih baik dari terapi statin saja dalam menurunkan laju kejadian kardiovaskular kecuali jika TG >200 mg/dL, LDL-C ≤84 mg/dL, dan HDL-C ≤34 mg/dL.¹⁹⁵ Penelitian ini memperkuat pendapat bahwa terapi penurunan TG dapat dipertimbangkan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi yang mempunyai LDL-C telah mencapai target dengan terapi statin sementara TG-nya masih di atas 200 mg/dL.¹ Penelitian luaran klinis menggunakan permafibrate, sebuah modulator PPARα selektif, saat ini sedang berjalan.¹⁹⁹

VIII.1.6. Inhibitor CETP

Cholesteryl ester transfer protein berfungsi membantu transfer *cholesteryl ester* dari HDL-C kepada VLDL dan LDL yang selanjutnya akan dibersihkan dari sirkulasi melalui reseptor LDL di hepar. Terapi dengan inhibitor CETP mempunyai efek ganda yaitu meningkatkan HDL-C dan menurunkan LDL-C melalui *reverse cholesterol transport*. Inhibitor CETP dapat bersifat proaterogenik jika *cholesteryl ester* dari VLDL atau LDL diambil oleh makrofag. Sebaliknya, jika *cholesteryl ester* diambil oleh hepar melalui reseptor LDL, inhibitor CETP bersifat antiaterogenik.²⁰⁰

Torcetrapib telah ditarik dari pasaran karena meningkatkan morbiditas dan mortalitas walau terdapat peningkatan HDL-C sebesar 72% dan penurunan LDL-C sebesar 25%.⁸⁰ Terapi torcetrapib berhubungan dengan peningkatan tekanan darah yang bermakna (+5,4/2 mmHg). Diperkirakan efek merugikan dari torcetrapib muncul dari toksisitas yang berhubungan dengan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Studi membandingkan efek evacetrapib terhadap statin pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dihentikan prematur karena tidak adanya keuntungan luaran klinis⁹ walau parameter lipid dilaporkan lebih baik pada kelompok yang diterapi dengan evacetrapib. Kolesterol HDL pasien yang mendapat evacetrapib meningkat 130% menjadi 104 mg/dL dan LDL-C menurun 37% menjadi 55 mg/dL.

Terdapat peningkatan tekanan darah yang bermakna (+1,2/+0,4 mmHg) pada kelompok yang diterapi dengan evacetrapib. Studi menggunakan dalcetrapib pada pasien dengan sindrom koroner akut tidak memperbaiki luaran kardiovaskular walau HDL-C meningkat 30-40% (tidak terdapat beda konsentrasi LDL-C antar kelompok).⁸³ Studi menggunakan anatreapib pada pasien ASCVD dengan awal HDL-C 40 mg/dL dan LDL-C 61 mg/dL meningkatkan HDL-C 43 mg/dL dan menurunkan LDL-C 26 mg/dL.¹⁰ Terapi anatreapib menurunkan secara bermakna kejadian kardiovaskular sebesar 9% yang tampaknya konsisten dengan penurunan LDL-C dan non-HDL-C.

VIII.1.7. PUFA omega 3

Mekanisme yang mendasari efek penurunan TG dari terapi PUFA omega 3 [*eicosapentanoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA)] tidak diketahui dengan jelas, diperkirakan sebagian disebabkan oleh kemampuannya berinteraksi dengan PPAR dan menurunkan sekresi apoB.¹⁰⁴ Hasil studi terapi PUFA omega 3 tidak konklusif dan penurunan kejadian kardiovaskular diperkirakan tidak disebabkan oleh efek lipid.

Sebuah studi metaanalisis menunjukkan efek netral asam lemak omega 3 terhadap luaran kardiovaskular.²⁰¹ Pencegahan primer menggunakan 1 gram kapsul minyak ikan berisi EPA dan DHA selama 5 tahun tidak efektif menurunkan kejadian kardiovaskular pada laki

dan perempuan sehat usia 50 tahun.²⁰² Studi lain menggunakan *icosapent ethyl* (EPA murni) 2x2 gram/hari pada pasien ASCVD atau DM yang diterapi statin dengan TG 135-499 mg/dL menurunkan kejadian kardiovaskular mayor sebesar 25% dan diperkirakan tidak berhubungan dengan perbaikan profil lipid.⁷ Oleh sebab itu, terapi menggunakan *icosapent ethyl* 2 x 2 gram/hari bersama statin harus dipertimbangkan bagi pasien risiko tinggi dan sangat tinggi yang mempunyai TG 135-499 mg/dL.¹ Saat ini studi *Outcomes Study to Assess S_Tatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatientS with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)* sedang berjalan untuk menjawab pertanyaan apakah penurunan lipoprotein kaya TG menggunakan PUFA omega 3 pada pasien yang diterapi statin dapat menurunkan kejadian kardiovaskular lebih lanjut.²⁰³

VIII.1.8. Aferesis LDL-C

Tindakan aferesis ditujukan bagi pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot (*homozygous familial hypercholesterolemia/HoFH*) atau hiperkolesterolemia familial heterozigot (*heterozygous familial hypercholesterolemia/HeFH*) berat. Dengan teknik yang mahal tetapi efektif ini, LDL-C dan Lp(a) dibuang dari plasma selama dilakukan sirkulasi ekstrakorporeal setiap 1 atau 2 minggu sekali.¹³⁰ Mengingat terapi dengan inhibitor PCSK9 sangat menjanjikan bagi pasien dengan HeFH,²⁰⁴ tindakan

aferesis LDL-C sebaiknya diindikasikan bagi pasien dislipidemia familial di mana terapi dengan inhibitor PCSK9 gagal menurunkan LDL-C.

VIII.1.9. Pendekatan terbaru pada terapi obat dislipidemia

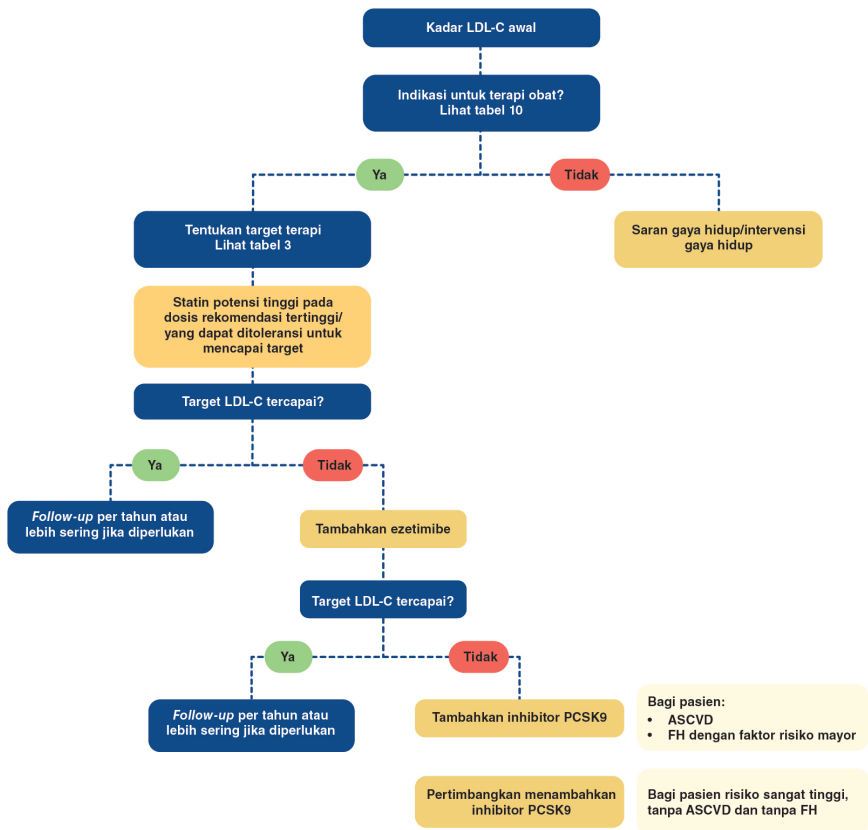
Untuk pendekatan penurunan LDL-C terkini, telah dilakukan studi obat monoterapi bempedoic acid yang menghambat sintesis kolesterol melalui inhibisi kerja ATP citrate lyase, suatu enzim sitosolik yang merupakan *upstream* dari *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*.²⁰⁵ Studi awal menunjukkan obat ini dapat menurunkan LDL-C sekitar 30%, dan menjadi sekitar 50% bila dikombinasikan dengan ezetimibe.²⁰⁶ Penelitian tahap lanjutan obat tersebut sedang berlangsung.

Untuk penurunan lipoprotein kaya TG dan *remnant*-nya, studi genetik menunjukkan defisiensi *angiopoietin-like protein 3* (ANGPTL3) berefek protektif terhadap penyakit aterosklerosis, dimana hubungannya bersifat kausalitas.²⁰⁷ Evinacumab, suatu antibodi ANGPTL3 telah dikembangkan, di mana studi awalnya menunjukkan penurunan TG, LDL-C, dan Lp(a) pada pasien HoFH.²⁰⁸ Pendekatan lain inhibisi ANGPTL3 dengan oligonukleotida antisense menggunakan IONS-ANGPTL3-LRx menunjukkan penurunan TG sampai 85%.²⁰⁹ Teknologi *gene-silencing* menargetkan protein ApoC-III yang berperan dalam proses pembersihan Lipoprotein kaya TG juga telah di kembangkan.²¹⁰ Volanesorsen, suatu oligonukleotida

generasi kedua yang menargetkan mRNA ApoC-III menunjukkan penurunan TG sampai 70% dan ApoC-III sampai 80-90%.²¹¹ Studi-studi lanjutan untuk obat-obat penurunan TG juga sedang berlangsung.

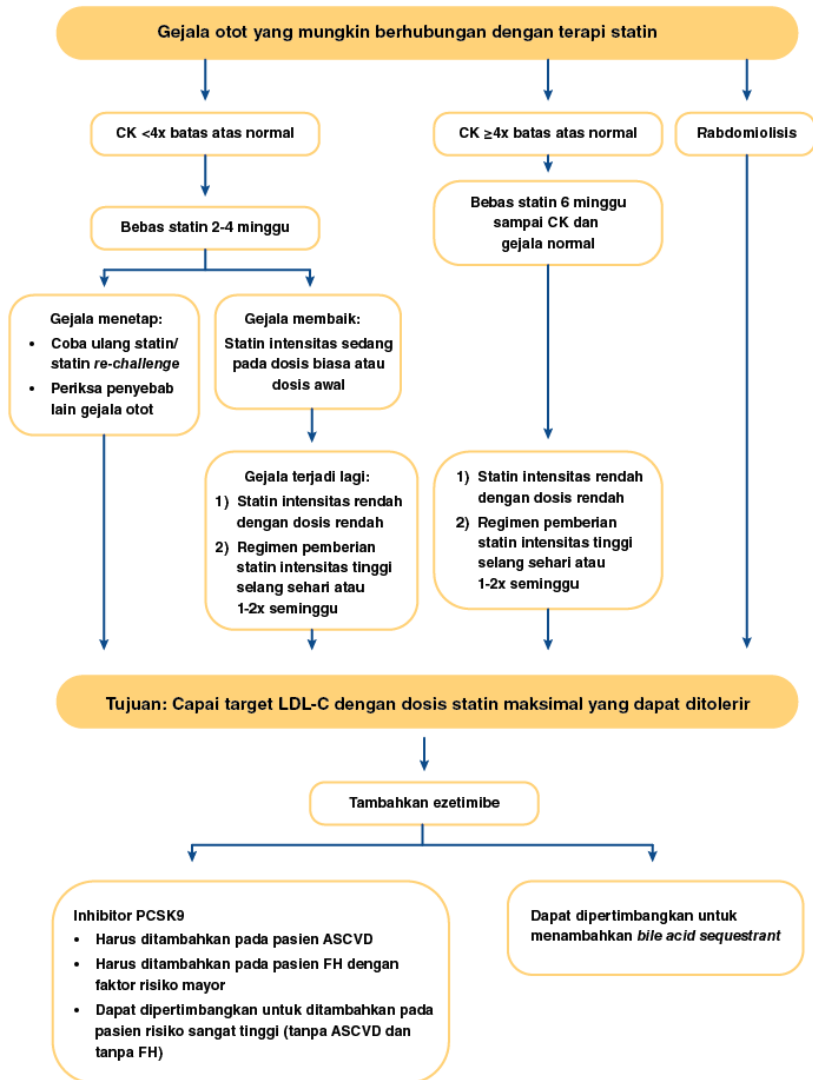
Dalam hal upaya peningkatan HDL-C, studi-studi genetik menyiratkan bahwa HDL-C yang rendah tidak merupakan kausa dari ASCVD. Obat yang sedang dikembangkan untuk meningkatkan katabolisme lipoprotein kaya TG seperti oligonukleotida antisense terhadap ApoC-III, ternyata selain menurunkan TG, juga menaikkan HDL-C sampai 40%.²¹² Tetapi sampai saat ini belum diketahui hubungan antara kenaikan HDL-C/ApoA-I dengan kemungkinan fungsi aterogenik partikel HDL.

Untuk menurunkan Lp(a), terapi berbasis RNA sedang dikembangkan. Studi menggunakan oligonukleotida antisense pada pasien dengan konsentrasi Lp(a) yang normal dan yang meningkat menunjukkan penurunan Lp(a) >90%.²¹³ Studi lanjutan pada fase II-III dan luaran klinis sedang dipersiapkan untuk mengetahui apakah penurunan Lp(a) berhubungan dengan dengan penurunan risiko kardiovaskular.



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Gambar 3. Strategi pencapaian target LDL-C



CK = creatine kinase; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Gambar 4. Algoritma terapi keluhan otot selama terapi statin¹

VIII.2. Inisiasi terapi penurun LDL-C

Terapi penurun LDL-C terdiri dari terapi obat dan/atau intervensi gaya hidup yang harus dimulai bagi pasien dengan LDL-C awal (tanpa terapi obat) di atas target terapi (Tabel 10). Pasien dengan LDL-C awal di bawah target terapi hanya perlu saran untuk mempertahankan gaya hidup agar LDL-C tidak meningkat. Intervensi gaya hidup dianjurkan bagi semua pasien dengan LDL-C awal di atas target terapi. Semua pasien ASCVD dengan LDL-C awal di atas target terapi direkomendasikan segera mendapat terapi obat bersama intervensi gaya hidup. Sementara itu, hanya sebagian pasien tanpa ASCVD (pencegahan primer) yang perlu segera mendapat terapi obat tanpa dicoba dengan intervensi gaya hidup. Pasien risiko ringan dan sedang dengan target LDL-C berurutan adalah <116 mg/dL dan <100 mg/dL direkomendasikan segera mendapat terapi obat jika LDL-C awal \geq 190 mg/dL. Pasien risiko rendah dan menengah dengan LDL-C di atas target tetapi di bawah 190 mg/dL direkomendasikan mencoba intervensi gaya hidup untuk mencapai target LDL-C sebelum diputuskan mendapat terapi obat.

VIII.3. Strategi pencapaian target LDL-C

Statin merupakan obat penurun LDL-C pertama yang harus digunakan kecuali jika terdapat kontraindikasi atau tidak dapat ditoleransi. Pilih intensitas statin sesuai besaran LDL-C yang hendak dicapai. Tambahkan ezetimibe pada statin jika target LDL-C

belum tercapai walau telah menggunakan statin dengan dosis terbesar yang dapat ditoleransi. Tambahkan inhibitor PCSK9 bagi pasien risiko sangat tinggi, sesuai indikasi, yang belum mencapai target LDL-C menggunakan kombinasi statin dan ezetimibe (Gambar 3).

Tabel 10. Inisiasi terapi penurunan LDL-C¹

		Nilai LDL-C sebelum terapi					
Tingkat Risiko Kardiovaskular		<55 mg/dL <1,4 mmol/L	55 – <70 mg/dL 1,4 – <1,8 mmol/L	70 – <100 mg/dL 1,8 – <2,6 mmol/L	100 – <116 mg/dL 2,6 – <3 mmol/L	116 - <190 mg/dL 3 - <4,9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4,9 mmol/L
Pencegahan primer ASCVD	Risiko rendah	Saran gaya hidup	Saran gaya hidup	Saran gaya hidup	Saran gaya hidup	Intervensi gaya hidup, pertimbangkan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan
	Risiko sedang	Saran gaya hidup	Saran gaya hidup	Saran gaya hidup	Intervensi gaya hidup, pertimbangkan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup, pertimbangkan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan
	Risiko tinggi	Saran gaya hidup	Saran gaya hidup	Intervensi gaya hidup, pertimbangkan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan
	Risiko sangat tinggi bukan ASCVD	Saran gaya hidup	Intervensi gaya hidup, pertimbangkan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan
Pencegahan sekunder ASCVD	Risiko sangat tinggi (ASCVD)	Intervensi gaya hidup, pertimbangkan obat bila tidak terkontrol	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan	Intervensi gaya hidup dan pemberian obat secara bersamaan

VIII.4. Strategi terapi farmakologi bagi pasien dengan TG tinggi¹

Terapi obat bagi pasien TG tinggi ≤ 440 mg/dL diinisiasi bagi pasien risiko tinggi dan sangat tinggi. Statin adalah pilihan pertama bagi pasien dengan TG tinggi. *Icosapent ethyl* (2x2 gram/hari) bersama statin harus dipertimbangkan bagi pasien dengan TG 135-499 mg/dL. Tidak ada target pencapaian profil lipid bagi pasien yang diterapi dengan *icosapent ethyl*. Fibrat (fenofibrat atau bezafibrat) dapat dipertimbangkan bagi pasien dengan TG >200 mg/dL dan target LDL-C telah tercapai dengan terapi statin. Target terapi adalah pencapaian target non-HDL C atau ApoB dan bukan TG.

Terapi obat bagi pasien dengan TG >440 mg/dL harus dilakukan segera untuk mencegah pankreatitis. Pilihan terapi adalah fibrat (fenofibrat) bersama PUFA omega 3 (2-4 gram/hari). Penurunan TG yang bermakna diharapkan terjadi setelah terapi 2-5 hari.

IX. TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA PADA BERBAGAI SITUASI KHUSUS

IX.1. Dislipidemia familial

Konsentrasi lipid plasma sangat dipengaruhi oleh faktor genetik yang dalam keadaan ekstrem dimanifestasikan sebagai dislipidemia familial. Di antara dislipidemia familial, hiperkolesterolemia familial merupakan dislipidemia familial yang paling sering dan berkaitan erat dengan ASCVD.¹ Pada

pasien dengan dislipidemia, pola pewarisan pada umumnya tidak menunjukkan adanya abnormalitas akibat gangguan gen mayor tunggal (monogenik), melainkan merupakan hasil dari kombinasi beberapa varian genetik yang memengaruhi metabolisme lipoprotein. Apabila variasi genetik tersebut sendirian maka ia akan memiliki pengaruh yang relatif kecil, namun bila terkombinasi dengan variasi genetik lainnya akan memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap konsentrasi total kolesterol, trigliserida, atau HDL-C. Pola pewarisan tersebut disebut bersifat poligenik.²¹⁴ Kolesterol LDL dan TG yang tinggi atau HDL-C yang rendah sering didapati pada beberapa anggota keluarga.

IX.1.1. *Familial combined hyperlipidemia*

Familial combined hyperlipidemia (FCH) merupakan dislipidemia campuran yang umum ditemui (1:100-200) dan dicirikan dengan peningkatan LDL-C, trigliserida atau keduanya, dan merupakan penyebab penting dari PJK prematur. Fenotipe dari FCH dipengaruhi oleh interaksi dari beberapa gen terkait dan lingkungan. Fenotipe FCH cukup banyak memiliki tumpang tindih dengan fenotipe dislipidemia pada DM tipe 2 dan sindrom metabolik, sehingga diagnosis FCH sering tumpang tindih dengan sindrom metabolik. Bahkan dalam sebuah keluarga, fenotipe FCH menunjukkan variabilitas inter dan intrapersonal yang tinggi terhadap konsentrasi lipid (trigliserida, LDL-C,

HDL-C, dan ApoB). *Familial combined hyperlipidemia* tidak memiliki komponen monogenik dan tidak terkait dengan penyebab genetik tunggal, namun fenotipnya adalah LDL-C dan/atau trigliserida yang tinggi.^{215,216} Oleh karena itu, diagnosa FCH sering kali terlewat dalam praktik klinik. Kombinasi ApoB >120 mg/dL dan TG >133 mg/dL disertai adanya riwayat ASCVD prematur dalam keluarga dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang paling mungkin memiliki FCH.²¹⁷

Beberapa studi kecil yang mengevaluasi terapi pasien dengan FCH memperkirakan adanya efikasi terapi statin^{218,219}, fibrat²²⁰, kombinasi statin-fibrat²²¹, dan PUFA omega 3²²² terhadap fungsi endotel, parameter lipid, dan marka inflamasi. Sebelum ada penelitian luaran klinis, obat penurun lipid yang terbukti telah menurunkan kejadian kardiovaskular seperti statin, ezetimibe, dan inhibitor PCSK9 dapat digunakan untuk mengontrol parameter lipid. Variabilitas profil lipid yang terjadi pada pasien dengan FCH menyebabkan efikasi terapi sulit diketahui.

IX.1.2. Hiperkolesterolemia familial/familial hypercholesterolemia (FH)

Hiperkolesterolemia familial heterozigot (*heterozygous familial hypercholesterolemia/HeFH*) merupakan dislipidemia monogenik yang sering menyebabkan ASCVD prematur akibat peningkatan LDL-C plasma seumur hidup. Jika tidak diterapi, pasien dengan HeFH

umumnya mengalami PJK prematur sebelum usia 55 (laki) dan 60 tahun (perempuan). Risiko penyakit jantung koroner (PJK) pada individu dengan *definite* atau *probable* HeFH diperkirakan meningkat sedikitnya 10 kali lipat. Meski demikian, diagnosa dini dan tata laksana yang sesuai dapat menurunkan risiko PJK secara dramatis.¹

Prevalensi HeFH diperkirakan 1 per 200-250²²³ atau sekitar 14-34 juta^{224,225} penderita di seluruh dunia. Sayangnya, hanya sebagian kecil kasus yang terdeteksi. FH disebabkan mutasi penurunan fungsi pada gen *LDLR*, *apoB*, atau mutasi peningkatan fungsi gen *PCSK9*. Sekitar 95% kasus FH disebabkan adanya mutasi pada gen *LDLR*. Lebih dari 1.000 mutasi yang berbeda telah diidentifikasi menyebabkan FH.¹

Diagnosa FH biasanya berdasarkan pada presentasi klinis. Kriteria yang umum digunakan adalah *Dutch Lipid Clinic Network*. Kriteria lain seperti kriteria *Simon Broome* atau kriteria WHO juga dapat digunakan.^{225,226} Diagnosa dapat diverifikasi dengan adanya mutasi pada gen patogenik. Walaupun pada kebanyakan penelitian, frekuensi ditemukannya mutasi pada pasien *definite* atau *probable* HeFH berkisar hanya 60-80%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian FH mungkin memiliki penyebab poligenik atau disebabkan mutasi gen lain yang belum teridentifikasi sebagai penyebab FH.¹

Pemeriksaan genetik dan skrining berjenjang pada populasi dapat dilakukan dengan kriteria¹:

- Kolesterol total ≥ 310 mg/dL tanpa terapi pada orang dewasa atau anggota keluarga yang dewasa (atau >95 persentil terhadap usia dan jenis kelamin di negara tersebut);
- Terdapat PJK prematur pada pasien atau anggota keluarga;
- Terdapat tendon xanthoma pada pasien atau anggota keluarga;
- Terdapat kematian jantung mendadak pada anggota keluarga.

Skrining berjenjang pada anggota keluarga memungkinkan identifikasi kasus lainnya dalam keluarga. Pada sebagian besar keluarga, kasus FH dapat ditemukan melalui pemeriksaan kolesterol total atau analisa LDL-C. Meski demikian, pemeriksaan genetik disarankan bila mutasi kausatif diketahui.¹

Tata laksana untuk menurunkan konsentrasi kolesterol harus dimulai sedini mungkin setelah diagnosa ditegakkan. Untuk memperbaiki penilaian risiko, penggunaan teknik pencitraan direkomendasikan untuk mendeteksi aterosklerosis yang asimtomatik. Tata laksana harus dimulai dengan statin intensitas tinggi, dan pada beberapa kasus dengan kombinasi ezetimibe. Pada pasien FH dengan risiko ASCVD

sangat tinggi, target penurunan LDL-C mencapai $\geq 50\%$ dari nilai awal dan mencapai LDL-C < 55 mg/dL. Pada kasus risiko ASCVD tinggi, target penurunan LDL-C mencapai $\geq 50\%$ dari nilai awal dan LDL-C < 70 mg/dL. Penggunaan inhibitor PCSK9 direkomendasikan pada pasien yang memiliki risiko ASCVD sangat tinggi dengan FH bila target terapi tidak tercapai pada dosis maksimal statin ditambah ezetimibe yang dapat ditoleransi. Inhibitor PCSK9 juga direkomendasikan pada pasien FH yang tidak dapat mentoleransi statin.¹

Rekomendasi untuk deteksi dan tata laksana pasien dengan hiperkolesterolemia familial heterozigot

Rekomendasi
Pertimbangkan diagnosa FH bagi pasien PJK berusia muda yaitu < 55 tahun pada laki-laki dan < 60 tahun pada perempuan, pada orang yang memiliki kerabat dengan PJK prematur yang bersifat fatal atau non-fatal, pada orang yang kerabatnya memiliki xantoma tendon, pada orang dengan LDL-C > 190 mg/dL, dan pada orang yang merupakan kerabat dekat dengan pasien FH.
Diagnosa FH hendaknya dilakukan menggunakan kriteria klinis dan dikonfirmasi, bila memungkinkan, menggunakan analisa DNA.
Lakukan skrining berjenjang pada keluarga yang mempunyai anggota terdiagnosa FH.
Pasien FH dengan ASCVD atau memiliki faktor risiko mayor lainnya hendaknya diterapi sebagai pasien dengan risiko sangat tinggi. Pasien FH tanpa riwayat ASCVD atau faktor risiko lainnya hendaknya diterapi sebagai pasien risiko tinggi.
Terapi dengan inhibitor PCSK9 direkomendasikan pada pasien FH dengan risiko sangat tinggi bila target terapi belum tercapai dengan menggunakan dosis maksimal statin yang dapat ditoleransi ditambah dengan ezetimibe.

Hiperkolesterolemia familial homozigot (HoFH) merupakan penyakit langka yang mengancam nyawa.

Gambaran klinisnya berupa xanthoma ekstensif, ASCVD prematur dan progresif, dan kolesterol total hingga >500 mg/dL. Sebagian besar pasien mengalami PJK prematur dan stenosis aorta sebelum usia 20 tahun dan meninggal sebelum usia 30 tahun. Identifikasi dini dan rujukan ke klinik ahli merupakan langkah penting. Frekuensi HoFH diperkirakan 1/160.000-1/320.000. Pasien dengan HoFH perlu diterapi menggunakan obat penurun LDL-C secara intensif dan apheresis lipoprotein bila diperlukan. Terapi farmakologis maksimal yang dapat ditoleransi harus dipertahankan.¹

IX.1.3. Hipertrigliseridemia oleh sebab genetik¹

Peningkatan TG plasma dapat disebabkan oleh mutasi beberapa gen yang mempengaruhi produksi dan pembuangannya VLDL. Hipertrigliseridemia berat monogenik menyebabkan kilomikronemia, pankreatitis, dan deposit lipid. Sejauh ini sudah ada 6 gen (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1, dan GPD1) memiliki efek monogenik yang dapat menyebabkan peningkatan TG akibat gangguan pada jalur degradasi kilomikron. Gangguan katabolisme kilomikron dan VLDL menyebabkan kilomikronemia dan TG >1000 mg/dL, terlihat sebagai serum yang kental dan berwarna seperti susu. Hipertrigliseridemia yang berat dapat juga ditemukan pada pasien dengan mengalami mutasi pada enzim LPL (baik homozigot maupun heterozigot), dan pada gen lain yang terkait katabolisme lipoprotein kaya TG.

Risiko pankreatitis sangat bermakna bila TG plasma >880 mg/dL (>10 mmol/L). Hipertrigliserida merupakan penyebab sekitar 10% kasus pankreatitis. Pasien tetap dapat mengalami pankreatitis akut meski TG 440–880 mg/dL (5–10 mmol/L). Setiap faktor yang meningkatkan produksi VLDL akan meningkatkan resiko pankreatitis, terutama konsumsi alkohol. Pasien wajib melakukan restriksi kalori alkohol serta diet rendah lemak. Terapi fibrat (fenofibrat) perlu dimulai bersama asam lemak omega 3 (2–4 g/hari) sebagai terapi penunjang.

IX.2. Perempuan

Beberapa uji klinis acak dari terapi statin menunjukkan manfaat kardiovaskular yang bermakna dan independen pada populasi perempuan. Secara umum, perempuan tidak cukup terwakili pada uji klinis statin. Sebuah metaanalisis dari studi menggunakan statin, di mana 27% nya adalah perempuan, menunjukkan terapi statin pada laki dan perempuan sama efektifnya dalam mencegah kejadian vaskular.²²⁷ Sayangnya, karena itu, statin direkomendasikan dalam pencegahan primer ASCVD serta pencegahan sekunder baik bagi laki maupun perempuan. Keuntungan klinis obat penurun LDL-C non-statin juga seimbang antara laki dan perempuan. Studi IMPROVE-IT menunjukkan penambahan ezetimibe pada terapi statin memberikan manfaat yang serupa bagi laki dan perempuan.¹⁶⁸ Studi menggunakan kombinasi inhibitor PCSK9 dan statin dosis tinggi juga melaporkan penurunan kejadian

kardiovaskular yang sama antara perempuan dan laki.^{175,182}

Pemberian kontrasepsi oral generasi ketiga, estrogen dan progestin dosis rendah, tidak menunjukkan peningkatan kejadian kardiovaskular dan dapat digunakan pada perempuan yang setelah menjalani pemeriksaan profil lipid rutin.²²⁸ Namun, saran kontrasepsi alternatif perlu direkomendasikan pada perempuan dengan hiperkolesterolemia (LDL-C >160 mg/dL) atau memiliki banyak faktor risiko lain, atau pada populasi yang berisiko tinggi mengalami trombotik.²²⁹ Terapi pengganti estrogen, meskipun dikatakan memiliki manfaat profil lipid, tidak menunjukkan penurunan risiko kardiovaskular sehingga tidak dapat direkomendasikan sebagai pencegahan ASCVD pada perempuan.²³⁰ Obat penurun lipid tidak boleh diberikan selama kehamilan dan periode menyusui karena belum ada data terkait kemungkinan efek sampingnya pada kehamilan atau laktasi. Pada kondisi tersebut, pengikat asam empedu dapat dipertimbangkan.

Manajemen dislipidemia pada perempuan

Terapi statin direkomendasikan sebagai pencegahan primer ASCVD pada perempuan dengan risiko tinggi.

Statin direkomendasikan sebagai pencegahan sekunder pada perempuan dengan indikasi dan target yang sama dengan laki.

Obat penurun lipid tidak boleh diberikan pada saat merencanakan kehamilan, selama kehamilan, atau selama periode menyusui. Meski demikian, pada kasus hiperkolesterolemia familial yang berat, pengikat asam empedu (yang tidak diserap) dan/atau apheresis LDL dapat dipertimbangkan.

IX.3. Usia lanjut

Populasi usia lanjut yang didefinisikan sebagai usia >65 tahun terus meningkat dan >80% individu yang meninggal akibat penyakit kardiovaskular berusia >65 tahun. Sebuah metaanalisis menunjukkan terapi statin pada individu dengan penyakit vaskular menurunkan kejadian kardiovaskular pada semua kelompok usia, tetapi keuntungan terapi statin bagi individu >75 tahun tanpa penyakit vaskular (pencegahan primer) tidak dapat disimpulkan.²³¹ Efek terapi statin (atorvastatin 40 mg) pada subyek sehat usia ≥ 70 tahun saat ini sedang diuji dalam studi *STatin therapy for Reducing Events in the Elderly* (STAREE). Oleh karenanya, terapi statin untuk tujuan pencegahan primer, sesuai tingkat risiko, dianjurkan bagi pasien usia ≤ 75 tahun.¹ *WHO risk chart* tidak dapat digunakan untuk stratifikasi risiko individu ≥ 75 tahun sehingga untuk memulai terapi statin untuk tujuan pencegahan primer bagi pasien usia ≥ 75 tahun diperlukan data tambahan. Data tersebut adalah LDL-C ≥ 190 mg/dL, adanya riwayat

PJK prematur dalam keluarga (<55 tahun pada laki dan <65 tahun pada perempuan), dislipidemia familial, *high-sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) ≥ 2 mg/L, *calcium score* ≥ 300 unit Agatston, atau *ankle brachial index* (ABI) <0,9. Terapi statin untuk pencegahan sekunder bagi pasien usia ≥ 75 tahun tidak berbeda dengan mereka yang lebih muda.^{147,231}

Keamanan dan efek samping statin menjadi perhatian khusus pada populasi usia lanjut karena mereka pada umumnya memiliki komorbiditas serta mengonsumsi banyak obat. Interaksi statin dengan obat lain menjadi perhatian, terutama melihat potensi obat lain dalam meningkatkan efek samping statin yang terkait otot, seperti mialgia tanpa peningkatan CK, miopati dengan peningkatan CK, dan efek samping yang lebih jarang namun serius yaitu rabdomiolisis. Oleh karena itu, pada populasi usia lanjut direkomendasikan statin perlu dimulai dengan dosis rendah bila terdapat penurunan fungsi ginjal yang bermakna dan/atau adanya potensi interaksi dengan obat yang lain. Dosis dapat dititrasi naik untuk mencapai target LDL-C.

Rekomendasi tata laksana dislipidemia pada usia lanjut (usia >65 tahun)

Rekomendasi
Tata laksana dengan statin direkomendasikan pada usia lanjut dengan ASCVD sama seperti pasien yang berusia lebih muda.
Terapi statin direkomendasikan sebagai pencegahan primer bagi pasien usia ≤ 75 tahun dengan merujuk pada tingkat risiko kardiovaskular.
Terapi statin untuk tujuan pencegahan primer bagi pasien ≥ 75 tahun dapat dipertimbangkan jika terdapat LDL-C ≥ 190 mg/dL, adanya riwayat PJK prematur dalam keluarga, dislipidemia familial, hs-CRP ≥ 2 mg/L, <i>calcium score</i> ≥ 300 unit Agatston, atau ABI $< 0,9$.
Direkomendasikan pemberian statin dimulai dengan dosis rendah bila terdapat gangguan ginjal yang bermakna dan/atau adanya potensi interaksi dengan obat yang lain, dan selanjutnya dititrasi naik untuk mencapai target LDL-C.

IX.4. Diabetes melitus (DM) dan sindrom metabolik

Dislipidemia diabetik ditandai oleh gabungan abnormalitas beberapa lipid plasma dan lipoprotein yang diakibatkan kelainan metabolik. Gambaran umum abnormalitas lipid pada pasien DM adalah peningkatan TG dan penurunan HDL-C baik saat puasa maupun post-prandial yang didapatkan pada separuh populasi DM.²³³ Peningkatan TG mengakibatkan berubahnya komposisi partikel LDL, HDL dan terbentuknya *remnant*. Peningkatan TG dalam partikel VLDL mengakibatkan terbentuknya VLDL *remnant*, *small dense* LDL dan *small dense* HDL yang aterogenik.²³⁴ Masa edar lipoprotein aterogenik dalam plasma menjadi lebih lama karena berkurangnya pembuangan lipoprotein kaya TG dan *remnant* akibat peningkatan

konsentrasi ApoC-III.²³⁵ Masa edar yang lebih lama menyebabkan lipoprotein rentan mengalami oksidasi. Partikel LDL yang teroksidasi mempunyai sifat aterogenik yang lebih tinggi karena mudah dikenali oleh *scavenger receptor* di makrofag.⁴⁰

Tingkat risiko kardiovaskular pasien DM tersebar antara menengah, tinggi dan sangat tinggi (Tabel 2). Kolesterol LDL adalah target primer terapi penurunan lipid bagi pasien DM. Statin merupakan obat lini pertama terutama bagi pasien DM berusia >30 tahun. Tambahkan ezetimibe jika target LDL-C belum tercapai. Terapi statin dapat dipertimbangkan bagi pasien DM usia ≤ 30 tahun jika ditemukan kerusakan organ target atau LDL-C $> 2,5$ mmol/L (95mg/dL).¹ Statin merupakan terapi lini pertama bagi pasien DM berisiko tinggi atau sangat tinggi dengan TG yang meningkat (> 200 mg/dL). Terapi tambahan menggunakan fenofibrat dapat dipertimbangkan jika TG menetap > 200 mg/dL walau telah mendapat statin dengan dosis tertinggi yang dapat ditoleransi. Perlu diketahui bahwa efikasi fenofibrat dalam menurunkan kejadian kardiovaskular didasari oleh analisa *post hoc*. Studi *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN Patients With Diabetes* (PROMINENT) yang menguji efikasi kardiovaskular menggunakan permafibrat pada pasien TG tinggi > 200 mg/dL saat ini sedang berlangsung. Penggunaan target sekunder terapi penurunan lipid untuk mengevaluasi keberhasilan terapi TG. Target sekunder terapi penurunan lipid adalah

non-HDL-C atau ApoB dimana ApoB, jika tersedia, lebih terpilih.¹

Sindrom metabolik ditandai oleh keberadaan sejumlah faktor risiko penyakit kardiovaskular bersamaan secara tidak kebetulan. Diagnosis sindrom metabolik dapat ditegakkan jika terdapat 3 atau lebih faktor risiko berupa obesitas sentral, peningkatan tekanan darah, dislipidemia (peningkatan TG dan penurunan HDL-C), dan peningkatan konsentrasi gula darah puasa.²³⁶ Sindrom metabolik berhubungan dengan peningkatan luaran kardiovaskular sebesar 2 kali dan kematian total sebesar 1,5 kali.²³⁷ Pada perempuan ≥ 65 tahun, keberadaan sindrom metabolik bersama DM berhubungan dengan peningkatan kematian kardiovaskular sebesar 2-3 kali, melebihi angka kematian yang dalam setiap komponen tunggal dari sindrom metabolik. Memasukkan dislipidemia ke dalam definisi sindrom metabolik tidak memperkuat hubungan ini.²³⁸ Strategi terapi pasien sindrom metabolik mengikuti tata laksana dislipidemia umumnya.

IX.5. Sindrom koroner akut (SKA) dan intervensi koroner perkutan

Pasien sindrom koroner akut berisiko untuk mengalami kejadian kardiovaskular berulang. Tata laksana lipid sangat penting di samping modifikasi gaya hidup, manajemen faktor risiko dan terapi medikamentosa optimal. Pasien juga dianjurkan mengikuti program

rehabilitasi kardiovaskular untuk mempercepat perbaikan nilai lipid.

Kolesterol LDL cenderung turun pada awal SKA. Pemeriksaan profil lipid, terutama LDL-C, tanpa puasa sebaiknya dilakukan segera saat pasien tiba di rumah sakit. Terapi penurun LDL-C harus segera dimulai tanpa memandang nilai LDL-C awal.¹ Jika pasien telah mendapat terapi statin sebelumnya, tidak perlu diberikan dosis beban (*loading dose*).²³⁹ Lakukan pemeriksaan LDL-C ulang 4-6 minggu setelahnya untuk melihat efektivitas dan keamanan terapi penurun lipid. Data penelitian klinis mendukung penurunan LDL-C agresif dengan statin untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.^{240,241} Terapi statin ditujukan untuk menurunkan LDL-C sebesar $\geq 50\%$ dari nilai awal dan mencapai < 55 mg/dL. Oleh karenanya, penggunaan statin intensitas tinggi sangat dianjurkan. Pasien yang sebelumnya mendapat statin intensitas rendah atau sedang harus ditingkatkan menjadi intensitas tinggi. Tambahkan ezetimibe jika target LDL-C belum tercapai walau telah mendapatkan statin dengan dosis tertinggi yang dapat ditoleransi.¹⁶⁸ Dalam keadaan kombinasi statin dan ezetimibe tidak mampu menurunkan LDL-C ke target terapi, dianjurkan untuk mengganti terapi dengan gabungan statin dengan inhibitor PCSK9.¹⁷⁶ Pertimbangkan untuk menurunkan LDL-C menjadi < 40 mg/dL bagi pasien dengan SKA berulang dalam 2 tahun walau telah mendapat terapi statin dengan dosis maksimal yang

dapat ditoleransi. Keamanan jangka panjang menurunkan LDL-C serendah ini belum diketahui.¹

Penelitian klinis dengan menggunakan PUFA omega-3 pada pasien SKA tidak secara konsisten menunjukkan penurunan kematian.^{242,243} Penurunan kematian pada pasien yang diterapi dengan PUFA omega-3 bukan disebabkan oleh efek antilipid melainkan oleh efek antiaritmia, terutama pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri.²⁴³ Oleh karenanya, terapi rutin PUFA omega-3 tidak dianjurkan.

Terapi menggunakan inhibitor CETP saat ini belum dianjurkan. Torcetrapib telah ditarik dari pasaran karena meningkatkan morbiditas dan mortalitas yang mungkin berhubungan dengan peningkatan tekanan darah.⁸⁰ Penelitian menggunakan dalcetrapib tidak memperbaiki luaran kardiovaskular.²³ Terapi menggunakan anacetrapib pada pasien risiko tinggi menurunkan kejadian kardiovaskular akibat penurunan LDL-C dan bukan akibat peningkatan HDL-C.¹⁰

Terapi statin dengan dosis beban (*loading dose*) yang diberikan sebelum intervensi koroner perkutan pada pasien angina stabil atau sindrom koroner akut tanpa elevasi segmen ST/*non-ST elevation – acute coronary syndrome* (NSTE-ACS) berpotensi menurunkan kejadian infark miokard pascaprocedural dan kematian tanpa memandang apakah pasien telah mendapatkan terapi statin jangka panjang sebelumnya.²⁴⁴⁻²⁴⁶

Berdasarkan studi yang ada, terapi statin dosis beban dianjurkan bagi pasien yang menjalani intervensi perkutan elektif maupun intervensi perkutan pada NSTEMI/ACS.¹ Efikasi dosis beban statin bagi pasien infark miokard elevasi segmen ST (*ST-elevation myocardial infarction/STEMI*) yang menjalani tindakan intervensi koroner perkutan primer belum jelas. Sebuah studi menunjukkan dosis beban statin pada pasien STEMI yang menjalani intervensi koroner perkutan primer tidak memperbaiki luaran klinis.²⁴⁷

IX.6. Stroke

Pasien dengan riwayat stroke dan *transient ischemic stroke* (TIA) dikategorikan ke dalam kelompok dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi. Hubungan antara dislipidemia dan penyakit aterosklerotik, termasuk stroke iskemik dan TIA telah diketahui sejak lama. Sementara hubungannya dengan jenis stroke lainnya seperti stroke perdarahan, trombo-embolik dan *small-vessel CVD* belum diketahui dengan jelas.

Pasien yang telah mengalami stroke iskemik atau TIA berisiko untuk kembali terjadinya penyakit aterosklerotik berulang. Pencegahan sekunder dengan statin menurunkan risiko stroke berulang, infark miokard, dan kematian karena penyakit vaskular. Terdapat 2 RCT yang menguji efek statin terhadap kejadian stroke berulang.^{248,249} Mengingat studi *Treat Stroke to Target* tidak mempunyai *statistical power* yang cukup untuk menggabungkan kejadian stroke

dan kejadian koroner ke dalam luaran primer maka saat ini hanya studi *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) yang layak digunakan sebagai acuan terapi statin untuk pencegahan sekunder stroke dan pencegahan primer PJK. Studi SPARCL merupakan studi pada pasien stroke tanpa PJK dimana stroke kardio-embolik dieksklusi berdasarkan kriteria eksklusi yang berhubungan dengan penyakit jantung. Setiap 10% reduksi LDL-C pada studi SPARCL menurunkan kejadian stroke berulang sebesar 4% dan menurunkan gabungan kejadian stroke dan koroner sebesar 7%.²⁴⁸ Oleh karenanya, beralasan pasien stroke aterotrombotik dikategorikan dan dikelola sebagai pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi.¹

Risiko terjadinya stroke perdarahan mungkin meningkat sedikit dengan terapi statin²⁴⁸ tetapi tidak terdapat bukti yang pasti.²⁴⁹ Mengingat belum ada bukti yang menunjukkan keuntungan dari terapi statin pasca perdarahan intraserebral, maka terapi statin sebaiknya dihindari pada pasien tersebut.

IX.7. Penyakit ginjal kronik (PGK)

Pasien PGK memiliki risiko ASCVD dan penyakit jantung struktural yang sangat tinggi. Pasien dengan PGK derajat III dikategorikan menjadi risiko tinggi dan derajat IV-V atau menjalani dialisis dikategorikan menjadi risiko sangat tinggi.¹

Pada fase awal PGK, TG akan meningkat sementara HDL-C akan menurun. Tipe LDL-C yang beredar menjadi semakin banyak berupa *small dense* LDL. Lipoprotein (a) juga dilaporkan meningkat.¹ Abnormalitas lipid ini dapat membaik jika dilakukan transplantasi. *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) menunjukkan penurunan LDL-C dengan kombinasi statin dan ezetimibe pasien PGK dengan eGFR <60 mL/menit/1,73 m² (rerata 26,6 mL/menit/1,73 m²) yang tidak menjalani hemodialisis, menurunkan kejadian aterosklerotik mayor secara bermakna dan tidak mengakibatkan perburukan fungsi ginjal.²⁵⁰ Sebuah metaanalisis terhadap lebih dari 21.000 pasien PGK melaporkan terapi statin menurunkan kejadian kardiovaskular dan stroke berurutan sebesar 45% dan 34% pada pasien yang tidak menjalani dialisis.²⁵¹ Penurunan LDL-C ke konsentrasi 60-70 mg/dL dengan statin maupun kombinasi statin dengan ezetimibe pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis tidak menurunkan kejadian kardiovaskular.^{167,252,253} Oleh karenanya, terapi penurun LDL-C menggunakan statin atau kombinasinya dengan ezetimibe direkomendasikan bagi pasien PGK dengan eGFR <60 mL/menit/1,73 m² yang tidak menjalani hemodialisis rutin. Terapi penurun LDL-C tetap direkomendasikan bagi pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin jika disertai ASCVD.¹ Terapi statin dengan atau tanpa ezetimibe direkomendasikan bagi pasien PGK setelah

transplantasi ginjal untuk mencegah kejadian aterosklerotik mayor.²⁵⁴

Keamanan pemberian dan penyesuaian dosis obat penurun LDL-C perlu dipertimbangkan bagi pasien PGK tingkat III-V. Statin yang dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dapat menyebabkan efek samping karena interaksi antar obat.¹ Tabel 11 menunjukkan dosis berbagai obat penurun lipid yang perlu disesuaikan dengan beratnya PGK.²⁵⁴

Metaanalisis yang melibatkan 183.419 subjek menunjukkan bahwa manfaat statin terhadap kejadian kardiovaskular semakin berkurang seiring dengan penurunan GFR, dan manfaat menjadi semakin kecil pada pasien yang menjalani hemodialisis.²⁵⁵ Sehingga target pemilihan statin pada pasien hemodialisis adalah yang dapat mencapai penurunan LDL-C seoptimal mungkin dengan aman.

Tabel 11. Penyesuaian dosis obat penurun lipid pada pasien PGK²⁵⁴

Kelas dan Jenis Obat	Tanpa PGK / stadium 1-2	PGK stadium 3	PGK stadium 4-5	Transplantasi ginjal
Statin (mg/hari)				
Atorvastatin	10-80	10-80	10-80	10-20
Fluvastatin	20-80	20-80	10-80	10-80
Lovastatin	10-80	10-80	10-40	10-40
Pravastatin	10-40	10-40	10-20	10-20
Rosuvastatin	5-40	5-20	5-10	5
Simvastatin	5-40	5-40	5-20	5-20
Bile acid sequestrant (g/hari)				
Kolestipol	5-30	5-30	5-30	5-30

Kolestiramin	4-16	4-16	4-16	4-16
Kolesevelam	2,6-3,8	2,6-3,8	2,6-3,8	2,6-3,8
Derivat asam fibrat (mg/hari)				
Bezafibrat	400-600	200	Hindari	Hindari
Clofibrat	1000-2000	500	500	Hindari
Ciprofibrat	200	Tidak diketahui	Hindari	Tidak diketahui
Fenofibrat	96	48	Hindari	Hindari
Gemfibrozil	1200	1200	600	600
Lainnya (mg/hari)				
Ezetimibe	10	10	10	Tidak diketahui
Niasin	2000	2000	1000	Tidak diketahui

Terapi menggunakan semua jenis statin memperlihatkan efek peningkatan frekuensi proteinuria. Proteinuria disebabkan oleh berkurangnya reabsorpsi tubular dan bukan karena disfungsi glomerulus. Frekuensi proteinuria dilaporkan rendah pada studi klinis dan sebagian besar melaporkan tidak berbeda dengan plasebo.²⁵⁶ Tidak ada beda efek proteinuria antar statin walau sebuah studi melaporkan terapi rosuvastatin berhubungan dengan proteinuria yang lebih tinggi dibandingkan atorvastatin.²⁵⁷ Studi eksploratif ini harus dicermati karena jumlah sampel yang tidak memadai untuk membedakan efikasi dari dua statin yang dibandingkan.²⁵⁸

IX.8. Gagal jantung dan penyakit jantung katup

Statin menurunkan insiden gagal jantung pada pasien PJK (PJK stabil atau riwayat SKA) tanpa gagal jantung.^{56,57} Belum ada bukti statin dapat digunakan

dalam pencegahan primer gagal jantung pada pasien dengan etiologi noniskemik. Saat ini tidak terdapat bukti terapi statin pada pasien gagal jantung kronik *reduced ejection fraction* menurunkan mortalitas kardiovaskular atau stroke.²⁶⁰⁻²⁶² Demikian pula, belum ada bukti efek terapi inhibitor PCSK9 pada pasien gagal jantung kronik. Oleh karenanya, terapi penurun lipid tidak dianjurkan bagi pasien gagal jantung tanpa indikasi lain.¹ Terapi PUFA omega 3 (1 gram/hari) memiliki manfaat kecil pada pasien gagal jantung berupa penurunan risiko relatif 9% untuk mortalitas.²⁶¹

Studi Mendelian menunjukkan bahwa LDL-C dan Lp(a) tinggi sepanjang hidup berhubungan dengan terjadinya stenosis dan kalsifikasi katup aorta.^{263,264} Walau demikian, tidak ada bukti yang menunjang keuntungan terapi penurun lipid (kombinasi statin dan ezetimibe) dalam mengurangi progresivitas stenosis aorta.¹⁶⁶ Demikian juga, belum jelas manfaat terapi statin bagi pasien dengan sklerosis aorta (kalsifikasi katup aorta).²⁶⁵

IX.9. Penyakit arteri perifer/*peripheral artery disease* (PAD)

Penyakit arteri perifer mencakup semua arteri seperti aorta, karotis, vertebralis, ekstremitas atas, mesenterika, ginjal dan ekstremitas bawah. Bahasan selanjutnya lebih ditujukan pada penyakit arteri ekstremitas bawah [*lower extremity arterial disease* (LEAD)] karena terbukti berhubungan dengan

peningkatan risiko kejadian kardiovaskular. Pasien dengan PAD dikategorikan memiliki risiko sangat tinggi. Meski memiliki morbiditas kardiovaskular dan risiko mortalitas yang tinggi, pasien PAD biasanya diterapi kurang adekuat bila dibandingkan dengan pasien PJK.

Nilai ABI yang rendah (0,9) bersifat diagnostik untuk penyakit arteri ekstremitas bawah [*lower extremity arterial disease* (LEAD)] dan dapat memprediksi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Penurunan LDL-C menurunkan risiko kejadian iskemik kardiovaskular dan mengurangi gejala klaudikasio. Sebuah tinjauan sistematis yang menggunakan 18 uji klinis dengan total pasien mencapai 10.000 orang dengan konsentrasi kolesterol berkisar antara normal sampai meningkat, melaporkan bahwa terapi penurunan lipid pada pasien yang mengalami aterosklerosis ekstremitas bawah mengalami penurunan total kejadian kardiovaskular sebesar 20% dan menurunkan mortalitas akibat semua sebab sebesar 14%.²⁶⁶ Selain statin, inhibitor PCSK9 juga telah menunjukkan menurunkan kejadian kardiovaskular pada pasien PAD, seperti evolocumab.²⁶⁷

Rekomendasi obat penurun lipid pada pasien dengan penyakit arteri perifer

Rekomendasi

Pada pasien dengan PAD, terapi penurun lipid, termasuk statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi, ditambah ezetimibe, atau kombinasi dengan inhibitor PCSK9 bila diperlukan, direkomendasikan untuk menurunkan risiko kejadian ASCVD

X. PEMANTAUAN PARAMETER LIPID DAN ENZIM PADA PASIEN YANG MENDAPATKAN TERAPI PENURUN LIPID

Pemantauan parameter lipid ditujukan untuk evaluasi terapi penurun lipid terhadap pencapaian target primer dan sekunder. Pemantauan enzim, yaitu ALT (*alanine transaminase*)/SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*), ditujukan untuk memantau toleransi pasien terhadap terapi penurun lipid. Pemeriksaan enzim *creatine kinase* (CK), disebut juga *creatinine phosphokinase* (CPK), ditujukan untuk efek samping statin terhadap otot. Pemeriksaan HbA1c secara teratur harus dipertimbangkan pada pasien yang berisiko tinggi terkena DM dan sedang dalam terapi statin dosis tinggi. Panduan pemantauan parameter lipid dan enzim bagi pasien yang mendapat terapi penurun lipid (terutama statin) dapat dilihat pada Tabel 12.

Pemantauan parameter lipid untuk menilai respon terhadap terapi statin atau fibrat dilakukan pada 8 ± 4 minggu sejak dimulainya terapi atau setelah dilakukan perubahan dosis penurun lipid. Pemeriksaan profil lipid diulang sampai target primer dan sekunder tercapai. Jika target lipid sudah tercapai, pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan setahun sekali atau lebih sering jika ada alasan khusus seperti ketidakpatuhan minum obat.

Pemeriksaan SGPT dianjurkan sebelum memulai terapi statin, 8-12 minggu setelah terapi dimulai atau dosis terapi dinaikkan, dan jika terpantau adanya gejala penyakit hati. Tidak dianjurkan pemantauan rutin SGPT selama terapi statin. Walau SGPT dapat meningkat sedikit pada pasien yang diterapi statin dan ezetimibe dibandingkan terapi statin tunggal²⁶⁸, pemantauan SGPT pada pasien yang diterapi statin dan ezetimibe sama seperti jika diterapi statin tunggal.²⁶⁹ Pemantauan SGPT secara periodik selama terapi fibrat dapat direkomendasikan.¹ Pemantauan CK dilakukan sebelum terapi penurunan lipid dimulai dan jika terdapat keluhan mialgia. Tidak dianjurkan pemeriksaan CK secara rutin. Tidak ada nilai prediktif dari pemantauan CK secara rutin untuk deteksi rabdomiolisis karena levelnya dapat meningkat untuk berbagai alasan, termasuk cedera otot atau latihan otot yang berlebihan. *Creatinine kinase* dianjurkan untuk dinilai pada pasien yang datang dengan nyeri dan kelemahan otot, terutama pada orang tua. Terapi statin harus dihentikan, terutama, jika CK meningkat hingga >10 kali nilai batas atas normal.

Tabel 12. Pemantauan paramater lipid dan enzim bagi pasien dalam terapi penurunan lipid¹

Pemeriksaan Lipid
<p>Seberapa sering lipid perlu diperiksa?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sebelum memulai terapi penurunan lipid sebaiknya dilakukan 2 kali pemeriksaan dengan jeda 1-12 minggu, kecuali pada kondisi di mana disarankan terapi segera seperti sindrom koroner akut dan pasien dengan risiko sangat tinggi.
<p>Seberapa sering lipid perlu diperiksa setelah terapi diberikan?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8(±4) minggu setelah terapi dimulai • 8(±4) minggu setelah penyesuaian dosis/jenis obat sampai target tercapai
<p>Seberapa sering lipid perlu diperiksa setelah target atau nilai lipid yang optimal tercapai?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setahun sekali (kecuali bila ada masalah kepatuhan atau alasan lain yang mengharuskan pemeriksaan dilakukan lebih sering)

Pemantauan enzim hati dan otot

Seberapa sering enzim hati (SGPT) perlu diperiksa pada pasien dengan obat penurun lipid?

- Sebelum terapi dimulai
- Sekali di minggu 8-12 setelah terapi dimulai dan di minggu 8-12 setelah setiap kali dosis ditingkatkan.
- Pemeriksaan rutin SGPT tidak dianjurkan selama terapi statin, kecuali jika terpacu munculnya gejala penyakit hati. Selama terapi dengan fibrat, kontrol SGPT masih dianjurkan.

Bagaimana bila enzim hati meningkat pada pasien dengan obat penurun lipid?

Jika SGPT <3 kali batas atas normal:

- Lanjutkan terapi
- Periksa kembali enzim hati 4-6 minggu kemudian

Jika SGPT meningkat hingga ≥ 3 kali batas atas normal

- Hentikan terapi penurun lipid atau kurangi dosis dan periksa kembali enzim hati 4-6 minggu kemudian
- Terapi dapat diberikan kembali dengan hati-hati setelah SGPT kembali normal
- Jika SGPT tetap tinggi, periksa kemungkinan penyebab lain

Seberapa sering CK perlu diperiksa pada pasien dengan obat penurun lipid?

Sebelum terapi

- Sebelum terapi dimulai
- Bila CK di awal mencapai 4 kali batas atas normal, jangan mulai terapi; periksa ulang

Pengawasan:

- Pengawasan CK rutin tidak diperlukan
- Periksa CK bila pasien menderita mialgia

Waspadai miopati dan peningkatan CK pada pasien berisiko seperti: pasien berusia lanjut, pasien dengan terapi lain yang dapat berinteraksi, pasien yang menjalani berbagai jenis terapi, pasien dengan penyakit hati atau ginjal, atau atlet.

Bagaimana bila CK meningkat pada pasien dengan terapi penurun lipid?

Nilai kembali indikasi pemberian statin.

Bila CK ≥ 4 kali batas atas normal:

- Bila CK >10 kali batas atas normal: hentikan terapi, periksa fungsi ginjal dan monitor CK setiap 2 minggu
- Bila CK <10 kali batas atas normal dan tidak ada gejala: lanjutkan terapi penurun lipid sambil tetap monitor CK antara 2 sampai 6 minggu
- Bila CK <10 kali batas atas normal dan terdapat gejala: hentikan statin dan monitor normalisasi CK sebelum mencoba lagi pemberian statin dengan dosis lebih rendah
- Pertimbangkan kemungkinan peningkatan CK sesaat karena alasan lain seperti kelelahan
- Pertimbangkan miopati bila CK tetap tinggi
- Pertimbangkan terapi kombinasi atau terapi lain

Bila CK <4 kali batas atas normal:

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

Penjelasan lebih rinci mengenai peningkatan CK dan penatalaksanaan gejala otot selama terapi statin dapat dilihat pada Gambar 4.

Pada pasien manakah HbA1c atau glukosa darah harus diperiksa?

Sebelum terapi

- Pemeriksaan HbA1c atau glukosa secara teratur harus dipertimbangkan pada pasien dengan risiko tinggi terkena DM, dan pada terapi statin dosis tinggi.
- Kelompok yang harus dipertimbangkan untuk kontrol glukosa adalah orang tua dan pasien dengan sindrom metabolik, obesitas, atau tanda-tanda resistensi insulin lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 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). *Eur Heart J* 2020;41:111-88
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22
3. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382:1507-19
4. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman J, Packard CJ, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;321:364-73
5. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA*. 2017;318:947-56
6. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1439-50
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22
8. Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the Miracle of Eicosapentaenoic Acid. *N Engl J Med* 2018, DOI: 10.1056/NEJMe1814004)
9. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933-42
10. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-27
11. Nauck M, Warnick GR, Nader Rifai N. Methods for Measurement of LDL-Cholesterol: A Critical Assessment of Direct Measurement by Homogeneous Assays versus Calculation. *Clin Chem* 202;48:236-54
12. Sniderman AD, Couture P, Martin SS, DeGraaf J, Lawler PR, Cromwell WC, et al. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. *J Lipid Res*. 2018;59:1266-75.
13. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Pencina M, Catapano A, Ference BA. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease. A narrative review. *JAMA Cardiol* 2019;4:1287-95

14. Saxena U, Goldberg IJ. Endothelial cells and atherosclerosis: lipoprotein metabolism, matrix interaction and monocyte recruitment. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:316–22.
15. Mahley RW, Innerarity TL, Rail SC., Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: Apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984;25:1277-94.
16. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018;137:10-19
17. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012;225:444-49.
18. Jessup W, Krithairides L, Stocker R. Lipid oxidation in atherogenesis: An overview. *Biochem Soc Trans* 2004;32:134–8.
19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
20. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31,811-22.
21. Anitschkow N, Chalataw S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat* 1913;24:1-9.
22. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM, Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. *Tex Heart Inst J* 2006; 33:417–23.
23. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:473-83.
24. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832–44.
25. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:551–61
26. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention – and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1536–40
27. Borén J, Gustafsson M, Skálén K, Flood C, Innerarity TL. Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:451–56.
28. Que X, Hung M-Y, Yeang C, Gonen A, Prohaska TA, Sun X, et al. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*. 2018;558:301–6

29. Ketelhuth DFJ, Rios FJO, Wang Y, Liu H, Johansson ME, Fredrikson GN, et al. Identification of a danger-associated peptide from apolipoprotein B100 (ApoBDS-1) that triggers innate proatherogenic responses. *Circulation*. 2011;124:2433–43
30. Avraham-Davidi I, Ely Y, Pham VN, Castranova D, Grunspan M, Malkinson G, et al. ApoB-containing lipoproteins regulate angiogenesis by modulating expression of VEGF receptor 1. *Nat Med*. 2012;18:967–73
31. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, Schumaker VN, Reuben MA, Puppione DL, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *The Journal of Lipid Research*. 1988;29:1461–73
32. Ference BA, Graham I, Tokgozogl L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141-56
33. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC, Jr. Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number. *J Clin Lipidol*. 2011;5:105–13
34. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham offspring study – implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007;1: 583–92
35. Bowden RG, Wilson RL, Beaujean AA. LDL particle size and number compared with LDL cholesterol and risk categorization in end-stage renal disease patients. *J Nephrol*. 2011;24: 771–7
36. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993;92:141–6
37. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PWF, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number - a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113:20-9
38. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, Bihai BE. Mechanism of Plasma Cholesteryl Ester Transfer in Hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991;88:2059-66
39. Griffin B, Packard C. Metabolism of VLDL and LDL subclasses. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:200-6
40. Steinberg D, Witztum JL. History of discovery oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2311-16
41. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, lowdensity lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94:350-6
42. Kwiterovich P OJ. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90

43. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:831– 42
44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81
45. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-50
46. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9
47. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
48. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2002;106:2526–9
49. Grundy SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch Intern Med.* 2001;161:1379–80
50. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol.* 1998;81:26B–31B
51. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in the Prediction of Coronary Heart Disease in Men. *Circulation.* 2005;112:3375–3383
52. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2011;4:337-45
53. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovascular Diabetology* 2011,10:20
54. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tershakovec AM. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin + fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (a subanalysis of the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2009;104:548-53.

55. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of Change in Plasma Levels of LDL-C, Non-HDL-C and apoB With Risk Reduction From Statin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000759
56. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Smith GD, Nordestgaard BG. VLDL Cholesterol Accounts for One-Half of the Risk of Myocardial Infarction Associated With apoB-Containing Lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2725–35
57. 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;298:299–308
58. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61
59. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem.* 1995;41:153–8
60. Proctor SD, Mamo CJL. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003;23:1595–1600
61. Pal S, Semorine K, Watts GF, Mamo J. Identification of lipoproteins of intestinal origin in human atherosclerotic plaque. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:792–95
62. Proctor SD, Vine DF, Mamo JCL. Arterial retention of apolipoprotein B48- and B100-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:461–70
63. Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits: roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992;12:6–18
64. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo: molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:534–42
65. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014; 384: 626–35
66. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9
67. Superko HR, McGovern ME, Raul E, Garrett B. Differential effect of two nicotinic acid preparations on low-density lipoprotein subclass distribution in patients classified as low-density lipoprotein pattern A, B, or I. *Am J Cardiol* 2004, 94: 588–94

68. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res.* 1983;24:147-55
69. Sniderman AD, Tremblay A, De Graaf J, Couture P. Phenotypes of hypertriglyceridemia caused by excess very-low-density lipoprotein. *J Clin Lipidol.* 2012;6:427-33
70. The Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993–2000
71. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–36
72. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021;42,4791–4806
73. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 2015;36:131-147
74. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:161-169
75. Barter P, Gotto AM, Phil D, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10
76. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010;376:333-9
77. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, Criqui MH, Zhao L, Greenland P, et al. Coronary Heart Disease Risks Associated with High Levels of HDL Cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000519
78. Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions. The CANHEART study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2073-83
79. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8
80. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-22

81. The AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
82. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–12
83. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99
84. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80
85. Guevara J, Jr., Spurlino J, Jan AY, Yang C, Tulinsky A, Prasad BVV, et al. Proposed mechanisms for binding of apo[a] kringle type 9 to apo B-100 in human lipoprotein[a]. *Biophys J* 1993;64:686-700
86. Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest* 1997;100:2170-81
87. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611-24
88. Spence JD, Koschinsky M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1550-1
89. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23
90. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-28
91. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9
92. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:1483-92
93. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2020;41:4245-55

94. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:133-44
95. World Health Organization. Hearts: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Risk-based CVD management. 2020.
96. Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh A, Greenland P, Blaha MJ, et al. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12:493-9.
97. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha M, Sandfort V, et al. Statin trials, cardiovascular events and coronary artery calcification: Implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:221-30
98. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502
99. Fukuyama N, Homma K, Wakana N, Kudo K, Suyama A, Ohazama H, et al. Validation of the Friedewald Equation for Evaluation of Plasma LDL-Cholesterol. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;43:1-5
100. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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-e1143
101. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-37
102. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:732-9.
103. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471-82.
104. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058
105. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;52:61-6

106. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. 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;130:546-53
107. National Clinical Guideline Centre (UK). *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014
108. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. NIH Pub. No. 02-5215. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002
109. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55
110. Schwingshackl L, Bogensberger B, Benčić A, Knüppel S, Boeing H, Hoffman G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res* 2018;59:1771-82
111. Lichtenstein A H, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999;340:1933-40
112. Katan M B, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Ann Rev Nutr* 1995;15:473-93
113. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report*. Washington, DC: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2002;NIH Publication No.02:5215
114. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
115. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. *Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease: final rule*. *Federal Register* 1998;63:8103-21.
116. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. *Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease: proposed rule*. *Federal Register* 1997;62:28234-45.

117. Rideout T C, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023-33.
118. Hendriks H F, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:319-27
119. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78
120. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2012;10:2693
121. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772-80.
122. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Mehling CC, Parker T, Seyler H, et al. The effect on serum lipids and oxidized low-density lipoprotein of supplementing self-selected low-fat diets with soluble fiber, soy, and vegetable protein foods. *Metabolism* 2000;49:67-72.
123. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS., Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93
124. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al for the Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 ;369:145-54
125. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8
126. Swift DL, Houmard JA, Cris A, Slentz CAS, Kraus WE. Effects of aerobic training with and without weight loss on insulin sensitivity and lipids. *PLoS ONE* 2018;13(5): e0196637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196637>
127. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817
128. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117-24

129. NCEP Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97
130. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818
131. Stone N J. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994;78:117-41.
132. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:259-78.
133. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37:283-90.
134. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002;347:1483-92
135. Inoue S, Zimmet P, Caterson I, Chunming C, Ikeda Y, Khalid AK, et al. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. World Health Organization Western Pacific Region. 2000
136. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82
137. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4124-8
138. Barter PJ, Brandrup-Wogensen G , Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546-53
139. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57
140. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22
141. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7

142. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9
143. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9
144. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
145. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257-64.
146. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, McFarlane PW, Cobbe SM, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357:1477-86
147. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;00:000–000. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
148. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011
149. Pasternak RC, Smith SC. Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72
150. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346:539-40
151. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–53
152. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404
153. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:743-59

154. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Statin Drugs - Drug Safety Communication: Class Labeling Change. 2012
155. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;735-42
156. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623–30
157. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006;97:33A–41A
158. Heart protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22
159. U.S. Food and Drug Administration. FDA Consumer Health Information: FDA Expands Advice on Statin Risks. 2012. www.fda.gov/consumer
160. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014;114:1682–9
161. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623
162. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: metaanalysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849
163. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802
164. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008203
165. Reckless JPD, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract* 2008;62:539-54
166. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56
167. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-94

168. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97
169. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2008;62:88-96
170. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66
171. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH. Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72
172. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273–93
173. Watts GF, Chan DC, Dent R, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R, et al. Factorial effects of evolocumab and atorvastatin on lipoprotein metabolism. *Circulation* 2017; 135: 338-51
174. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan R, et al. Effects of PCSK9 inhibition with alirocumab on lipoprotein metabolism in healthy humans. *Circulation* 2017;135:352-62
175. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107
176. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
177. Wittrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nat Rev Genet* 2015; 16: 543-52
178. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
179. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al; the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382:1507-19
180. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–9
181. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488

182. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99
183. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
184. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84
185. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JE, et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med* 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1614062
186. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD, Stahl N, et al. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. *N Engl J Med* 2017, DOI: 10.1056/NEJMc1616623
187. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40–51
188. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network metaanalysis. *Eur Heart J* 2016;37:536–45
189. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Wieland DM, Henry RR, et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J* 2016;37:2981–9
190. Tyroler H A. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-9C
191. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, et al. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:401–9
192. Knopp R H. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511
193. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45
194. Taskinen M R, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846-55

195. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74
196. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379
197. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–48
198. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84
199. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:80-93
200. Barter PJ, Brewer HB. Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:160-7
201. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–18
202. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32
203. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018;41:1281-8
204. Kastelein JJP, Hovingh GK, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11:195-203
205. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 2018;36:257-64.
206. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statinintolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebocontrolled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203.

207. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2054-63.
208. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017;377:296-7.
209. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377:222-32.
210. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;112:1479-90.
211. Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:62.
212. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:1408-15.
213. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239-53.
214. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:12741283.
215. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:131140.
216. Ripatti P, Ramo JT, Soderlund S, Surakka I, Matikainen N, Pirinen M, et al. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet* 2016;12:e1006078.
217. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274282
218. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Sol JM, Díaz C, Hernández G, Egido J. Decreased circulating Fas ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis: normalization by atorvastatin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1188–94
219. Sirtori CR, Calabresi L, Pisciotto L, Cattin L, Pauciullo P, Montagnani M, et al. Effect of statins on LDL particle size in patients with familial combined hyperlipidemia: a comparison between atorvastatin and pravastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:47–55

220. Bredie SJ, Westerveld HT, Knipscheer HC, de Bruin TW, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, et al. Effects of gemfibrozil or simvastatin on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, apolipoprotein-CIII and lipoprotein(a) in familial combined hyperlipidaemia. *Neth J Med* 1996;49:59–67
221. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13
222. Tato F, Keller C, Wolfram G. Effects of fish oil concentrate on lipoproteins and apolipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *Clin Investig* 1993;71:314–8
223. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
224. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133:10671072.
225. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:34783490a.
226. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893896.
227. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015;385:13971405.
228. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002;17:23072314.
229. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221231.
230. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523534
231. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407415

232. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, et al.. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People, The BiImage Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:881-91
233. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493498
234. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483495
235. Boren J, Watts GF, Adiels M, Söderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, et al. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter tracer kinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:22182224
236. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5
237. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32
238. illier TA, Rizzo JH, Pedula KL, Cauley JA, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Increased Mortality Associated With the Metabolic Syndrome in Older Women With Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2258-60
239. Berwanger O, Santucci EV, Silva PGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, et al.; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:13311340
240. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:17531764.
241. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:12941296.
242. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26

243. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIprevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55
244. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65
245. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richich Gi, Di Sciascio G, on behalf of the ARMYDA Investigators. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention Results From the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2004;110:674-8
246. Winchester D E, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1099-109
247. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, et al. Efficacy of highdose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332–9
248. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59
249. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. for the Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9-19
250. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192
251. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:35–44
252. Fellström B C, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al.; AURORA Study Group. . Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407
253. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48
254. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160-82.

255. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, 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 Oct;4(10):829-39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27477773.
256. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–57
257. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:181-90
258. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351–7
259. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
260. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
261. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini 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* 2008;372:1223-1230
262. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0171168
263. Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CGARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014;312:1764-1771
264. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711
265. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001111
266. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123

267. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338350.
268. Goldman-Levine JD, Bohlman LG. Ezetimibe/Simvastatin (vytorin) for hypercholesterolemia. *Am Fam Physician*. 2005;72:2081-2
269. Korth CE, Backes JM. Hepatotoxic effects of lipid-altering agents. *US Pharm*. 2012;37:HS17-20



ISBN 978-623-6311-36-3

