

## ARTIGO ORIGINAL

## Fatores Lipídicos de Risco Cardiovascular e Taxa de Eventos Cardiovasculares após Revascularização Miocárdica

### Cardiovascular Lipid Risk Factors and Rate of Cardiovascular Events After Myocardial Revascularization

Cosor Oana Catalina,<sup>1</sup> Bucur Adina,<sup>1</sup> Baibata Emilia Dana Smarandita,<sup>1</sup> Dragomir Angela,<sup>2</sup> Gaita Dan,<sup>1</sup> Mancas Silvia<sup>1</sup>

University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara<sup>1</sup>; The Institute of Cardiovascular Disease Timisoara<sup>2</sup> - Romania

### Resumo

**Fundamentos:** A doença arterial coronariana é um problema de saúde pública, e principal causa de morte prematura na Europa e no mundo. Há evidência epidemiológica de que o controle dos fatores de risco cardiovasculares após a revascularização do miocárdio encontra-se ainda abaixo do desejável.

**Objetivo:** Analisar a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes em tratamento para prevenção secundária após revascularização do miocárdio.

**Método:** Estudo unicêntrico com pacientes com doença coronariana consecutivos, identificados retrospectivamente. O estudo foi conduzido no Instituto de Doenças Cardiovasculares em Timisoara, Romênia. Os pacientes com diagnóstico de revascularização por doença arterial coronariana (intervenção coronária percutânea, ICP ou ponte de artéria coronária, CABG) foram incluídos, seguindo-se os critérios de inclusão do estudo EUROASPIRE IV. Os dados foram analisados em três momentos – T0, quando a revascularização do miocárdio foi realizada; T1 (entrevista com pacientes submetidos à revascularização há mais de 6 meses e menos de 5 anos); e T2 (entrevista com pacientes submetidos à revascularização há mais de 5 anos).

**Resultados:** Dos 375 pacientes com doença coronariana, 341 foram incluídos no estudo. No T1, somente 5% e 34,9% dos pacientes atingiram os níveis desejáveis de LDL-c e não-HDL-c, respectivamente. A taxa de MACE em T2 foi de 7,9% em um tempo de acompanhamento mediano de 4,33 anos. Encontramos uma associação significativa positiva entre taxa de MACE e LDL-c em T1 ( $p = 0,039$ ). Houve diferenças significativas nos níveis médios de não-HDL-c entre as categorias de MACE em T1 ( $p = 0,02$ ). Valores médios de não-HDL associaram-se significativamente com a incidência de insuficiência cardíaca ( $p = 0,007$ ), diabetes com diagnóstico recente ( $p = 0,017$ ) e taxa de reestenose ( $p = 0,04$ ).

**Conclusão:** O estudo destaca a necessidade de se controlar fatores de risco relacionados ao perfil lipídico após procedimentos de revascularização do miocárdio, mesmo em longo prazo, a fim de minimizar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças coronarianas. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):4-10)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Fatores de Risco, Lipídeos, Metabolismo, Revascularização Miocárdica, Epidemiologia.

### Abstract

**Background:** Coronary heart disease is a public health problem, and the leading cause of premature death in Europe and worldwide. There is epidemiological evidence that the control of cardiovascular risk factors following myocardial revascularization remains suboptimal.

**Objectives:** Analyze the incidence of cardiovascular events in patients receiving secondary prevention therapies after myocardial revascularization.

**Methods:** Single-center study on consecutive coronary patients retrospectively identified, conducted at the Institute of Cardiovascular Diseases in Timisoara, Romania. Patients with diagnosis of revascularization for coronary artery disease (percutaneous coronary intervention, PCI or coronary artery bypass grafting, CABG) were included, following the inclusion criteria of the EuroAspire IV study. Outcome measures were assessed at three time points – at T0, when myocardial revascularization was performed; at T1 (interview with patients who had undergone revascularization for more than 6 months and less than 5 years), and T2 (interview with patients who had undergone revascularization for more than 5 years). Associations of primary and secondary lipid targets with the rates of adverse cardiovascular events (MACE) were assessed at T2.

**Results:** Of 375 coronary patients, 341 were included in the study. At T1, 5% and 34.9% of patients reached the LDL-c and non-HDL-c target respectively. MACE rate at T2 was 7.9% in a median of 4.33 years of follow-up. We found a positive, statically significant association between MACE rate and LDL-c at T1 ( $p = 0.039$ ). There were significant differences in mean non-HDLc levels between MACE categories at T1 ( $p = 0.02$ ). There was a significant association between mean non-HDL with the incidence of heart failure ( $p = 0.007$ ), newly diagnosed diabetes ( $p = 0.017$ ) and restenosis rate ( $p = 0.004$ ).

**Conclusion:** The study highlights the need to control lipid risk factors after myocardial revascularization procedures, even at long-term, to minimize the risk of cardiovascular events in patients with coronary diseases. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):4-10)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Risk Factors; Lipid; Metabolism; Myocardial Revascularization; Epidemiology.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

**Correspondência:** Cosor Oana Catalina

Str.Arh.V.Vlad,bl 13 ,sc D,ap 2 – 13. Postal Code 035332, Timisoara - Romênia

E-mail: andrei.cs@gmail.com

## Introdução

Apesar dos avanços na área, a doença arterial coronariana ainda é considerada “o flagelo do mundo moderno” e problema de saúde pública. É a principal causa de morte prematura na Europa e no mundo.

Neste estudo, nosso foco foi entender a evolução do processo aterotrombótico em pacientes com doença coronária sintomáticos, submetidos previamente à revascularização da artéria coronária: intervenção coronária percutânea (ICP) ou ponte de artéria coronária (CABG).<sup>1</sup>

A relação entre colesterol LDL (LDL-c) e a incidência de eventos cardiovasculares foi demonstrada por vários estudos epidemiológicos: CARDS<sup>2</sup> ASPEN<sup>3</sup> ASCOT.<sup>4</sup> As novas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) para prevenção de doença cardiovascular recomendaram um nível máximo de 70 mg/dL para colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) para pacientes com risco alto ou muito alto.<sup>5</sup> Além disso, pacientes em tratamento com estatinas também podem apresentar risco muito alto para doenças cardiovasculares.<sup>5,6</sup>

Os estudos EUROASPIRE III e IV representam a evidência epidemiológica de que o controle de fatores de risco cardiovasculares modificáveis em pacientes com doença coronariana encontra-se ainda aquém do desejável.<sup>6,7</sup>

A hipótese de nosso estudo foi que um controle ineficaz dos fatores de risco cardiovasculares tem um efeito de longo prazo sobre a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. O objetivo de nosso estudo foi avaliar a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em pacientes com doença coronariana em tratamento com estatinas anos após revascularização da artéria coronária, seguindo os critérios do Programa de Prevenção de Doença Cardiovascular da SEC.<sup>5</sup>

## Métodos

Este é um estudo unicêntrico realizado no Instituto de Doenças Cardiovasculares de Timisoara, Romênia. Os critérios de inclusão seguiram o protocolo do estudo EuroAspire IV. Um total de 375 pacientes com doença coronariana consecutivos, com idade entre 18 e 80 anos e diagnóstico definitivo de revascularização por doença arterial coronariana (ICP, CABG) foram identificados retrospectivamente. Desses, 341 foram considerados elegíveis e 341 foram incluídos no estudo (Figura 1). Dados clínicos dos pacientes foram avaliados em três momentos – T0, quando a realização de revascularização com sucesso foi identificada; T1 (de 6 meses a 3 anos após revascularização do miocárdio), e T2 (de 3 a 5 anos após revascularização do miocárdio).

Os seguintes dados foram coletados a partir de um banco de dados eletrônico: dados de perfil lipídico – colesterol total (CT); triglicerídeos (TG); colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c); LDL-c; não-HDL, calculado subtraindo-se HDL-c do CT<sup>8</sup> – número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE - *major adverse cardiovascular events*) – morte por doença cardiovascular, morte por outras causas, acidente vascular cerebral (AVC)/ ataque isquêmico transitório (AIT), estimulação elétrica por marca-passo, hospitalização para reintervenção – angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) ou CABG, hospitalização por insuficiência cardíaca, diagnóstico de diabetes mellitus. O risco lipídico foi avaliado em T0 e T1, seguindo os critérios de prevenção da SEC.<sup>5</sup> A taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi analisada com base no risco lipídico potencial.

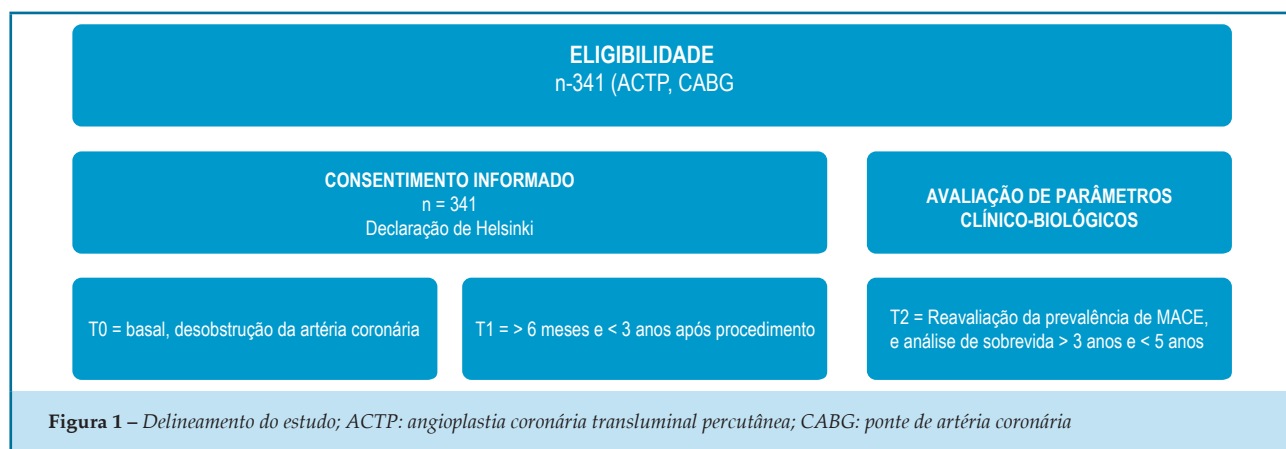


Figura 1 – Delineamento do estudo; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea; CABG: ponte de artéria coronária

O acompanhamento dos pacientes foi realizado por um questionário validado para países que participaram do estudo EUROASPIRE IV.<sup>6</sup> Na inclusão no estudo, usamos os protocolos pós-revascularização especificados nas diretrizes da SEC para prevenção secundária de doenças cardiovasculares (2012),<sup>9</sup> adotadas pela Sociedade Romena de Cardiologia.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS 17.0, incluindo 31 variáveis (numéricas e categóricas). A variável “tempo” foi calculada como a diferença entre a data em que o paciente foi submetido à revascularização à janeiro de 2015, quando eventos MACE foram detectados como “presentes” ou “ausentes”. A normalidade das variáveis foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Diferenças entre variáveis com somente duas categorias foram avaliadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

### Resultados

Dos 375 pacientes consecutivos com doença coronariana, 341 ( $64,22 \pm 8,90$  anos, 81,52 % homens) foram incluídos no estudo. Características basais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Em T0, 52,5% dos pacients haviam sido submetidos à CABG, 43,1% à ICP, e 4,4% a ambos os procedimentos. Na inclusão no estudo, havia uma alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares modificáveis (Tabela 1.1).

### Controle de LDL-c com uso de estatinas permanece uma abordagem pertinente (Tabela 2)

Em T1, 76,2% dos participantes tinham valores de LDL-c  $\geq 80$  mg/dL. Somente 5% dos pacientes submetidos à revascularização e em uso de estatinas alcançaram os valores de LDL-c recomendados pela SEC.<sup>5,10,11</sup>

**Limite desejável de não-HDL-c (alvo secundário para prevenção de doença cardiovascular e risco residual:** utilizando um limite desejável de níveis de não-HDL-c  $< 110$  mg/dL, observamos que 30,8% dos pacientes no T0 e 34,9% dos pacientes em T1 atingiram esses níveis ( $p = ns$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de não-HDL em T0 ( $135,2 \pm 44,95$  mg/dL) em T1 ( $129,13 \pm 40,9$  mg/dL).

**Taxas de MACE e risco cardiovascular pós-revascularização:** a taxa de MACE em T2 foi de 7,9% em um tempo de acompanhamento mediano de 4,33 anos.

**Tabela 1 – Características basais dos pacientes (n = 341)**

Características	
Idade média (anos)	64,22 ± 8,90
Homens	81,52 %
Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	30,47 ± 7,41
Eventos cardiovasculares	
– Morte por doença cardiovascular	0
– Morte por outras causas	1,17
– Reestenose	0,9
– AVC/AIT	0,29
– Implante de marca-passo	0,87
– Novo by-pass	1,46
– Novo stent	0,87
– Insuficiência cardíaca	1,46
– Diagnóstico recente de diabetes mellitus	0,87
Ejection fraction*	47,56 ± 8,8

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório

**Tabela 1.1 – Avaliação dos fatores de risco cardiovascular em T0 (n = 341)**

Variável	%
Hipertensão arterial/ medicamento	27,56/54,25
Índice de Massa Corporal > 30 kg/m <sup>2</sup>	36,07
Hipercolesterolemia / medicamento	59,82/94,8
Diabetes / medicamento	78,59/82,23
Tabagismo	48

Houve uma associação significativa positiva entre alvo primário de prevenção (LDL-c) em T1 e MACE ( $p = 0,039$ , teste do qui-quadrado, IC 95%) (Tabela 3). Além disso, houve uma diferença significativa nos valores médios de HDL-c entre as categorias de MACE em T1 ( $p = 0,02$ , teste de Kruskal Wallis, IC 95%) (Figura 2).

A taxa de reestenose foi de 0,9%, a qual foi significativamente influenciada por não-HDL-c médio ( $p = 0,04$ , teste de Mann-Whitney, IC 95%).

**Tabela 2** – Níveis lipídicos desejáveis e número de pacientes em que esses níveis foram alcançados em T1

Variável		n = 341
LDL-c < 80	mg/dL	23,8%
Não HDL-c < 110	mg/dL	30,8%

A incidência de insuficiência cardíaca, definida pelo valor de fração de ejeção foi significativamente maior em pacientes com níveis de não-HDL-c elevados, apesar do uso de estatinas, em T1 ( $p = 0,007$ , teste de Mann-Whitney, IC95%).

Casos recentemente diagnosticados de diabetes foram significativamente mais frequentes em pacientes com níveis aumentados de não-HDL-c no T1 ( $p = 0,017$ , teste de Mann-Whitney, IC95%).

Não houve diferença significativa entre a incidência de MACE e no tipo de procedimentos de revascularização.

## Discussão

Nosso estudo demonstra um risco cardiovascular em paciente com doença coronariana após 4,33 anos de revascularização do miocárdio.

Os medicamentos prescritos em associação com estatinas foram agregantes plaquetários, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II, de acordo com as diretrizes da SEC para prevenção secundária de doença cardiovascular.

A análise da relação entre o uso de medicamentos e o alcance dos valores desejáveis dos fatores de risco modificáveis foram publicados por nosso grupo anteriormente.<sup>9</sup> Redução da pressão sanguínea por medicamento foi observado em 39,6% dos pacientes incluídos no presente estudo; risco cardiometabólico foi reduzido com o uso de dose máxima de estatina. Apesar de os níveis desejados de LDL terem sido alcançados em apenas 5% dos pacientes, melhores resultados foram observados nos níveis de não-HDL-c.

O elevado risco metabólico nesses pacientes com doença coronária é corroborado pela presença de dislipidemia e alta incidência de diabetes em T1, o que justifica a implementação de medidas energéticas que objetivem mudanças de estilo de vida associado ao uso de medicamentos apropriados em pacientes submetidos à revascularização.

**Tabela 3** – Relação entre LDL-c e taxa de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) em T1

Tabela de contingência				
Valores	LDLc_T1categ		Total	
	.00	1.00		
	0	225	89	314
	2	2	2	4
	3	0	3	3
	4	1	0	1
MACE_T2	5	1	2	3
	6	5	0	5
	7	2	1	3
	8	2	3	5
	9	3	0	3
Total		241	100	341

### Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Qui-quadrado de Pearson	16.247 <sup>a</sup>	8	.039
Razão de verossimilhança	18.328	8	.019
Associação linear	.394	1	.530
No de casos válidos	341		

a. 16 células (88,9%) tiveram valor esperado < 5. O valor mínimo esperado foi 0,29.

Em nosso estudo, não foi avaliada a adesão dos pacientes a programas de recuperação pós-revascularização, o que contribuiria à interpretação de nossos resultados. Uma baixa adesão a esses programas e a abordagens de prevenção a eventos cardiovasculares pode estar relacionada ao desenvolvimento de aterotrombose nesses pacientes, e pode explicar a taxa de eventos (7,9%) em T2 e tempo de sobrevivência mediana de 4,33 anos em nossos pacientes. Seria interessante que outros estudos que avaliassem a adesão dos pacientes a essas abordagens fossem realizados.

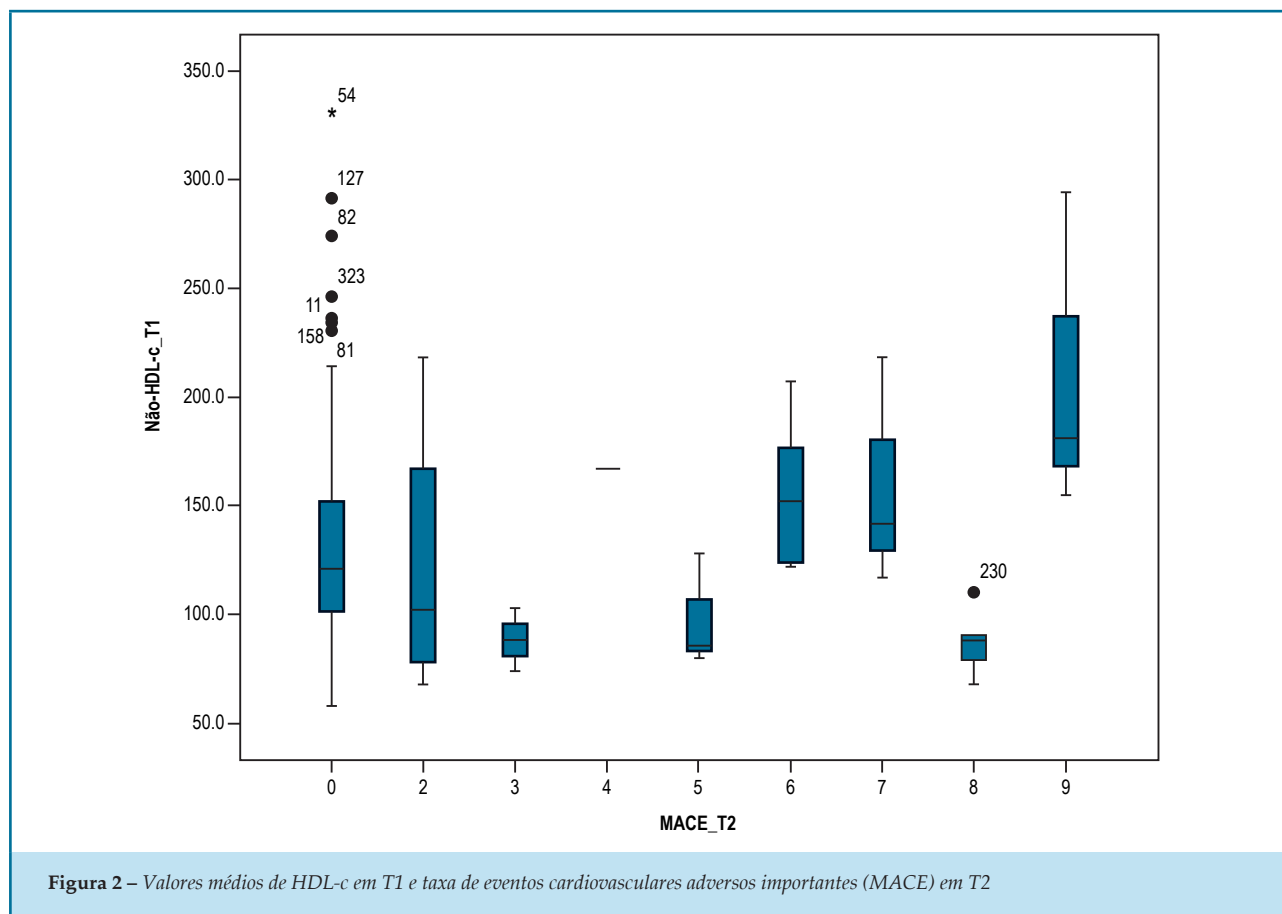


Figura 2 – Valores médios de HDL-c em T1 e taxa de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) em T2

Nosso estudo reforça a necessidade de estratégias para controlar fatores de risco cardiovasculares modificáveis.<sup>9,12,13</sup> Apesar do uso de medicamentos, pacientes submetidos à revascularização do miocárdio permanecem em risco de eventos cardiovasculares relacionados à progressão de aterosclerose e doenças metabólicas.<sup>9,11</sup>

Resultados do estudo EUROASPIRE IV<sup>6</sup> destaca que as recomendações das Diretrizes das Sociedades Europeias para Prevenção Cardiovascular (*Joint European Societies Guidelines on Cardiovascular Prevention*) são seguidas em uma pequena parcela dos pacientes com doença coronária na Europa. Em nosso estudo, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes atingiram as recomendações da ESC para os níveis de LDL-c.<sup>10,11</sup> Apesar de as estatinas estarem prescritas a quase 95% dos pacientes em T1, os níveis desejáveis de LDL-c não foram alcançados por sua maioria.

Reiner et al.<sup>13</sup> enfatizaram a necessidade de se reduzir os níveis de LDL-c após ocorrência de evento cardiovascular para reduzir mortalidade e morbidade

de doenças cardiovasculares.<sup>13</sup> Outros sugeriram várias razões pela baixa resposta durante o tratamento com estatinas – dose inadequada, não adesão à dose prescrita, resistência e/ou intolerância à estatina, e efeitos colaterais.<sup>14,15</sup> Contudo, nossos resultados confirmaram a associação entre níveis aumentados de LDL-c com taxas de eventos cardiovasculares.

Gostaríamos de saber se é possível prever o risco residual relacionado ao perfil lipídico em pacientes com doença coronariana, submetidos à revascularização em uso de estatinas. Foram observadas diferenças significativas nos valores médios de HDL-c e taxas de MACE em T2 comparado a T0 e T1. Além disso, ambos correlacionaram-se à taxa de reestenose, prevalência de insuficiência cardíaca e incidência de diabetes. As diretrizes da SEC e Sociedade Europeia de Aterosclerose (SEA) recomendam o uso do não-HDL-c como alvo secundário, especialmente em pacientes com doença coronariana e diabetes mellitus.<sup>11,14-16</sup> Parece que o não-HDL-c seria um melhor preditor que o LDL-c na formação de placa aterosclerótica instável.<sup>17</sup>

Reiner et al. relataram que 12.2% dos pacientes em que os valores desejáveis de LDL-c foram atingidos apresentaram níveis elevados de não-HDL-c. Em nossa amostra, 7,33% dos pacientes apresentavam níveis de HDL-c > 110 mg/dL e LDL-c < 80 mg/dL após revascularização do miocárdio.

As diretrizes da SEC e SEA recomendam que pacientes com tais mudanças no perfil lipídico devem ser identificados e tratados quando necessário.<sup>18-20</sup>

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, as características basais dos participantes foram definidos em um estágio relativamente tardio da doença arterial coronariana, i.e., somente no momento de revascularização do miocárdio. Além disso, é possível que haja ocorrido um viés na seleção da amostra, uma vez que somente pacientes tratados no Instituto de Doenças Cardiovasculares de Timisoara foram incluídos. O instituto é um centro especializado e, portanto, os resultados não podem ser generalizados a todos os pacientes com revascularização do miocárdio prévia. Contudo, observamos diferenças relativamente pequenas entre nossos resultados e aqueles encontrados em outros estudos europeus anteriores.<sup>16-21</sup>

## Conclusões

O estudo destaca a necessidade de se controlar fatores de risco relacionados ao perfil lipídico após procedimentos

de revascularização do miocárdio, mesmo em longo prazo, a fim de minimizar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças coronarianas.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Catalina CO, Silvia M. Obtenção de dados: Catalina CO, Smarandita BED. Análise e interpretação dos dados: Catalina CO, Adina B. Análise estatística: Angela D. Obtenção de financiamento: Dan G. Redação do manuscrito: Catalina CO, Silvia M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dan G, Silvia M.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Astrazeneca (Bolsas de Pesquisa Irrestritas para a Sociedade Europeia de Cardiologia).

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Cosor Oana Catalina pela University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara.

## Referências

- Zengin E, Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner KJ, Rupprecht HJ, et al; Athero Gene-Study Investigators. Risk factors of coronary artery disease in secondary prevention: results from the AtheroGene study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131434.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.
- Peter S. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):39F-44F.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agerwall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
- Cosor OC, Baibata DE, Iurciuc S, Velimirovici D, Duda-Seiman D, et al. Cardiovascular risk profile of remote process of coronary deobstruction. In: Center of Promoting Health Education and Motivation for Prevention in Dentistry Center for Continuous Medical Education. Timisoara: WALDPRESS: 2016. (Medicine in Evolution volume XXII, n°3).

10. Perk J, De Backer G, Gohlek H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223(1):1-68.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidemias of European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
12. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1569-82. Erratum in: *Eur Heart J*. 1998;19(2):356-7
13. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50.
14. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(18):1915.
15. Zambon A, Puato M, Faggin E, Grego F, Rattazzi M, Pauletto P. Lipoprotein remnants and dense LDL are associated with features of unstable carotid plaque: a flag for non-HDL-C. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):106-9.
16. Widimský P, Zvárová J, Monhart Z, Janský P; ALERT-CZ Investigators. The use of revascularization strategies in patients with acute coronary syndromes admitted to hospitals without catheterization facilities: Results from the ALERT-CZ registry. *Cor et Vasa*. 2013;55(3):e207-11.
17. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al; EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:133.
18. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
19. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.
20. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385(9984):2264-71.
21. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100 Suppl 2:ii1-ii67.