

# DISLIPEMIA diabética

FERRÁN TRIAS VILAGUT

Médico de familia del Centro Atención Primaria Alhambra, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Médico de la Unidad de Riesgo Vascular del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona).

## Resumen

La diabetes mellitus se asocia a un alto/muy alto/extremo riesgo cardiovascular. El tratamiento de todos sus factores de riesgo, que en la mayoría coexisten, es fundamental para reducir la morbimortalidad de los pacientes con diabetes. Además, la característica de su dislipemia es potencialmente aterogénica de forma cualitativa. El objetivo principal de los pacientes es el c-LDL y, en su defecto, el c-no-HDL. Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de c-LDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las nuevas guías de la ESC/EAS 2019 recomiendan no solo alcanzar objetivos c-LDL, sino reducir el c-LDL basal en un 50 %. El cambio en los hábitos de vida, incluyendo el ejercicio físico adecuado, un patrón saludable de alimentación, no consumir tabaco y una buena higiene del sueño, no debe ser excluido en las recomendaciones de todos los pacientes, sean o no diabéticos.

**Palabras clave:** alto/muy alto/extremo riesgo cardiovascular, dislipemia aterogénica, objetivos, descenso del 50 %, estatinas, asociar hipolipemiantes.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a un alto riesgo cardiovascular, pues los pacientes con DM2 triplican el riesgo de mortalidad cardiovascular y duplican el de mortalidad total en comparación con la población no diabética de similar edad y sexo. La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con DM2<sup>1</sup>.

El estudio STENO demostró que un abordaje multifactorial con un control intensivo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) fue capaz de reducir la morbimortalidad cardiovascular, beneficio que se mantuvo tras el cese de la intervención, con una mayor expectativa de vida (tras un seguimiento de más de 21 años) en el grupo de sujetos que recibió durante casi ocho años el tratamiento intensivo<sup>2</sup>. Ello nos hace considerar la importancia del abordaje global del riesgo cardiovascular del paciente con DM2 que contemple, junto con la implementación de las modificaciones del estilo de vida, el adecuado control glucémico, lipídico y de presión arterial.

La asociación de FRCV es común<sup>3,4</sup> y la diabetes es el FRCV más común entre pacientes con multimorbilidad después de la hipertensión<sup>5</sup>. La proporción

de pacientes con diabetes que presentan dos o más condicionantes crónicos supera el 90 % en estudios realizados en EE. UU.<sup>6,7,8</sup> y España<sup>9</sup>, y alcanza el 75 % en estudios realizados en el Reino Unido<sup>10</sup>. Además, ciertas comorbilidades de la DM como es la insuficiencia renal crónica comparten características en el tipo de dislipemia, conocida como dislipemia aterogénica (DA).

La DA se caracteriza por la tríada constituida por la elevación de triglicéridos (TG), la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y un predominio de las partículas de c-LDL pequeñas y densas con potencial aterogénico aumentado, pero a concentraciones que suelen ser normales o moderadamente elevadas<sup>11</sup>.

El c-LDL se puede medir de manera directa, pero habitualmente se calcula utilizando la ecuación de Friedewald. No obstante, este cálculo solo es válido si las concentraciones de TG son < 4,5 mmol/l o 400 mg/dl, ya que a partir de TG > 200 mg/dl se produce una pérdida progresiva de la precisión de la ecuación que da lugar a una subestimación del valor de c-LDL.

El colesterol no unido a HDL (c-no-HDL) se calcula restando el c-HDL al colesterol total, e indica el conjunto del colesterol transportado por las lipoproteínas con apolipoproteína B, que son las lipoproteínas con potencial aterogénico, es decir las LDL, IDL y VLDL. Por ello, se considera que el c-no-HDL es mejor predictor de RCV en dichos pacientes con TG elevados<sup>12-14</sup>. Los objetivos del c-no-HDL son los que corresponden a sumar 30 mg/dl a los valores objetivo de c-LDL.

La DA promueve que el RCV del paciente con DM sea especialmente elevado debido a las modificaciones estructurales y funcionales de las lipoproteínas. Las partículas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas por varias razones: tienen menor afinidad por el receptor hepático de LDL, mayor vida media plasmática, mayor susceptibilidad a la agregación, glucación, oxidación y fagocitosis subendotelial, y mayor permeabilidad endotelial. Las partículas HDL pequeñas y densas son pobres en apo A-I, tienen menor capacidad de captación de colesterol y son menos funcionales para promover el transporte reverso del colesterol de los macrófagos hacia el hígado.

***El c-LDL es el objetivo principal del tratamiento hipolipemiante en la DM y, en su defecto, el c-no HDL.***

## **La importancia del control de la dislipemia en el paciente con diabetes mellitus 2 (DM2)**

Los estudios clínicos realizados específicamente en personas con DM2 y los análisis de subgrupos de pacientes con diabetes en los grandes estudios sobre estatinas concuerdan en demostrar que el tratamiento con estatinas produce grandes beneficios en eventos CV en pacientes con DM2<sup>15</sup>. Según un metaanálisis<sup>15</sup>, las estatinas reducen la incidencia de MACE (*major adverse cardiac events*) a cinco años en un 23 % por cada 1 mmol/l de reducción del c-LDL, independientemente del valor inicial del c-LDL u otras características basales. El citado metaanálisis indica, además, que las personas con DM2 van a tener una reducción relativa del riesgo comparable a la de los pacientes no diabéticos, pero como tienen un riesgo absoluto más alto, el beneficio absoluto será de mayor magnitud, lo que hace que el número de pacientes que es necesario tratar sea menor. Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de c-LDL y el riesgo de ECV<sup>16</sup>.

La ezetimiba reduce el c-LDL en un 24 % y, cuando se añade al tratamiento con estatinas, disminuye el riesgo de MACE<sup>17</sup>. La reducción relativa del riesgo de MACE es proporcional al grado absoluto de reducción de c-LDL, en concordancia con lo observado con las estatinas. El subgrupo de pacientes con DM del estudio IMPROVE-IT tuvo una tasa superior de MACE que los pacientes no diabéticos. La ezetimiba fue especialmente eficaz en los pacientes con DM y produjo una reducción relativa del riesgo del 15 % (IC: 95 %, 6-22) y una reducción absoluta del riesgo del 5,5 %<sup>18</sup>.

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) evolocumab y alirocumab reducen el c-LDL en un 60 % y, cuando se añaden al tratamiento con estatinas, disminuyen el riesgo de MACE<sup>19</sup>. En el estudio FOURIER, la reducción relativa del riesgo de MACE fue similar en pacientes con y sin DM; no obstante, debido a que los pacientes con diabetes tienen un perfil de riesgo basal más elevado, la reducción absoluta del riesgo fue de mayor magnitud en los pacientes con DM (disminución absoluta del 2,7 % en el riesgo de MACE en tres años)<sup>20</sup>.

***Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de c-LDL y el riesgo de ECV.***

## **Nuevas recomendaciones de las guías ESC/EASD 2019 sobre el manejo de la dislipemia en el paciente con diabetes**

Las nuevas recomendaciones de las guías europeas sitúan a los pacientes con diabetes en riesgo moderado, alto o muy alto dependiendo de los años de evolución de la diabetes, el tipo de la misma, la lesión de órgano diana y/o factores de riesgo y enfermedad arterioesclerótica demostrada o con un evento documentado.

En la Tabla 1 se detallan las categorías de riesgo y los objetivos a alcanzar.

Independiente de las cifras a alcanzar de c-LDL que se han visto reducidas, cabe destacar que estas nuevas guías enfatizan que los pacientes de muy alto y alto riesgo cardiovascular deben reducir el 50 % de su c-LDL basal.

***En la mayoría de los pacientes DM el c-LDL debe alcanzar los objetivos establecidos y reducir el 50 % del c-LDL basal.***

Tabla 1. Clasificación de riesgo y objetivos de colesterol LDL.

<b>Riesgo muy alto</b>	DM con ECVAS Clínica SCA previo IAM Angina estable o inestable. Revascularización arterial AVC AIT o EAP Imagen Enfermedad coronaria multivaso de dos arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50 % o ecografía DM2 con LOD* o al menos tres factores de riesgo mayores DM con ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) DM con hipercolesterolemia familiar	c-LDL < 55 mg/dl y descenso del c-LDL del 50 % basal**
<b>Riesgo alto</b>	DM sin LOD DM de duración > 10 años u otro factor de riesgo adicional	c-LDL < 70 mg/dl y descenso del c-LDL del 50 % basal
<b>Riesgo moderado</b>	DM2 < 50 años con DM de duración < 10 años, sin otros factores de riesgo	c-LDL < 100 mg/dl

Modificado de Mach F et al. European Heart Journal. 2019;00,1-78.

\*LOD: lesión de órgano diana, microalbuminuria, retinopatía o neuropatía; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; SCA: síndrome coronario agudo; IAM: infarto agudo de miocardio; AVC: accidente vascular cerebral; AIT: accidente isquémico transitorio; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica.

\*\*Para pacientes con ECVAS que sufren un segundo evento vascular en los dos años siguientes (no necesariamente del mismo tipo que el primero) mientras recibían tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de c-LDL < 40 mg/dl.

## Qué niveles de colesterol LDL deben alcanzar los pacientes con diabetes

La evidencia nueva ha confirmado que el evento clave que desencadena la aterogénesis es la retención de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y otras apolipoproteínas (apo) B ricas en colesterol que movilizan lipoproteínas dentro de la pared arterial<sup>21</sup>.

Los datos clínicos recientes indican que las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) muy bajas se asocian con una incidencia aún menor de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis. Los metaanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* han puesto de manifiesto una correlación lineal continua entre la reducción de las LDL y el efecto cardiovascular beneficioso<sup>15</sup>. El ensayo IMPROVE-IT<sup>17</sup> aportó evidencia científica que indica un beneficio incremental con la reducción de las concentraciones de c-LDL hasta 50 mg/dl, con mayor reducción y beneficio en la población diabética. Los iPCSK9 se han adoptado rápidamente en este campo y proporcionan a los médicos nuevos escenarios clínicos. Las concentraciones de c-LDL 15 mg/dl no son motivo de preocupación en los análisis de seguridad; en cambio, tales concentraciones se asocian con un beneficio cardiovascular

aún mayor. Los datos del ensayo GLAGOV demostraron un beneficio en la placa de aterosclerosis con la reducción de las concentraciones de LDL hasta un valor próximo a 20 mg/dl<sup>22</sup>.

**El aumento de la concentración de c-LDL se relaciona CAUSALMENTE con la enfermedad aterosclerótica.**

## Herramientas para el control de la dislipemia en el paciente con DM2: hábitos de vida, ejercicio físico, dieta y fármacos

Los cambios adecuados del estilo de vida reducen significativamente los FRCV asociados a DM2, por lo que en su manejo se debe recomendar un patrón saludable de alimentación, actividad física regular, no consumir tabaco y una buena higiene del sueño.

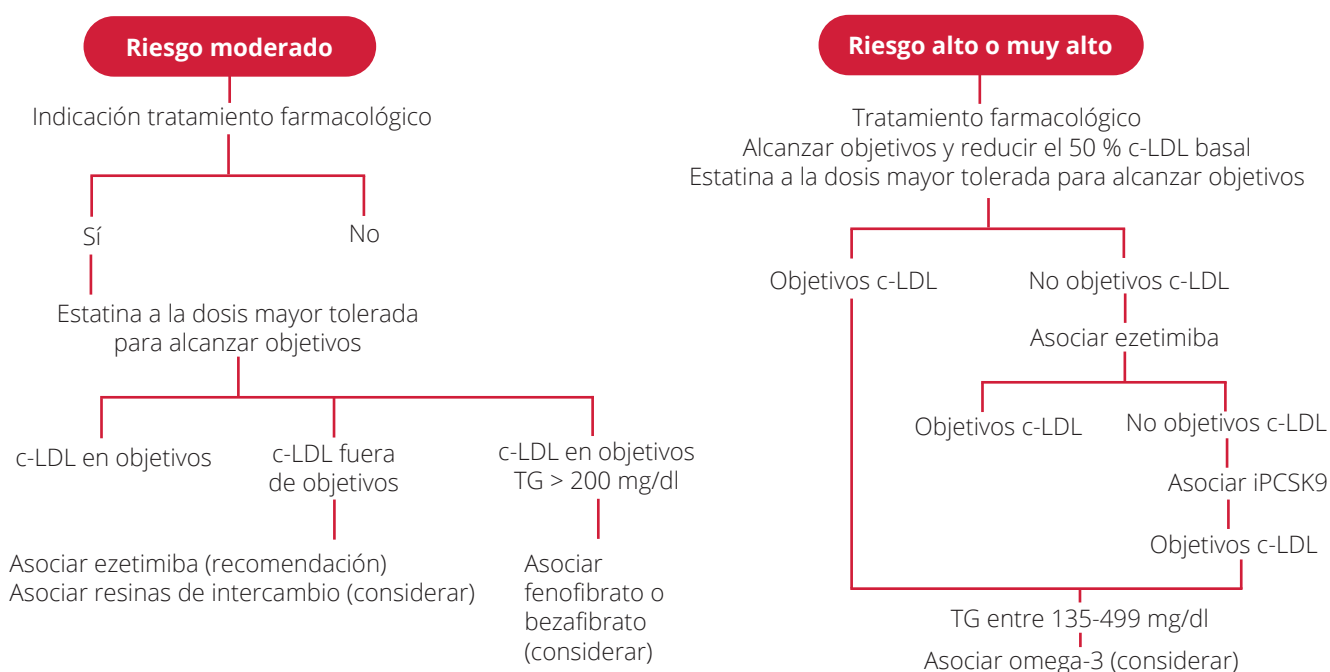
La mayoría de los adultos con DM2 debe realizar 150 minutos o más de actividad física de intensidad de moderada a vigorosa por semana, distribuida en al menos 3 días/semana, sin que transcurran más de dos días consecutivos sin actividad. Pueden ser aconsejables ejercicios más intensos y con menor número de días a la semana para individuos más jóvenes y/o con mejor aptitud física.<sup>23</sup>

Tabla 2. Recomendaciones de la frecuencia de consumo de alimentos.

	Frecuencia de consumo		
	Diario	Tres veces a la semana como máximo	Ocasional o desaconsejado
Grasas comestibles	Aceite de oliva preferentemente virgen	Margarina	Freír con aceite de semillas
Huevos		Sí	
Pescados	Azul o blanco	Marisco	Pescado en salazón o ahumados
Carnes	Volatería y conejo	Carnes rojas magras	Carnes procesadas y embutidos
Productos lácteos	Leche y yogur semidesnatados o desnatados (sin azúcar). Quesos frescos	Leche y yogur enteros (sin azúcar). Quesos curados	Mantequilla, nata. Quesos curados en pacientes hipertensos
Legumbres y cereales	Cereales integrales, legumbres	Arroz, pasta	Cereales de harina refinada
Frutos secos	Crudos (30 a 45 g)	Tostados	Salados
Café y té	Té sin limitación. Café hasta cinco diarios, sin azúcar		
Frutas, verduras y féculas	4-5 raciones combinando los distintos tipos de frutas y verduras	Alimentos ricos en féculas (patatas)	Zumos de fruta comerciales y patatas fritas comerciales
Bebidas alcohólicas	Limitar a 30 g de alcohol en hombres bebedores y 15 g en mujeres. Preferentemente bebidas fermentadas (vino, cerveza) con las comidas		No aconsejable en los no bebedores
Productos con azúcares añadidos			Evitar cualquier alimento con azúcar añadido
Preparación de los alimentos	Preferiblemente cocidos, a la plancha o rehogados.	Alimentos fritos en aceite de oliva virgen	Evitar ahumados, procesados y fritos con aceites refinados
Sal	Entre 2,5 y 4 g diarios		Salazones

Modificado de Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez-Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. Clin Invest Arterioscler. 2018;30:280-310.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el paciente con diabetes.



Modificado de Mach F et al. European Heart Journal 2019; 00,1-78.

**Tabla 3.** Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en diabetes mellitus.

Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en DM	Clase	Nivel
Se recomienda prescribir un régimen intensivo de estatinas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada para lograr el objetivo de cada nivel de riesgo	I	A
Si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación de estatina con ezetimiba	I	B
En prevención primaria (PP) con riesgo muy alto, se puede considerar añadir un iPCSK9 cuando no se alcanza el objetivo de c-LDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	IIb	C
En prevención secundaria, se recomienda añadir un iPCSK9 para DM con riesgo muy alto cuando no se alcanza el objetivo de c-LDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	I	A
En caso de intolerancia a las estatinas, se debe considerar la ezetimiba	IIa	C
En caso de intolerancia a las estatinas, se puede considerar añadir un iPCSK9 a la ezetimiba	IIb	C
Si no se alcanza el objetivo, se puede considerar la combinación de estatina con un quelante de ácidos biliares	IIb	C
Se recomienda el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV en los DM con riesgo alto e hipertrigliceridemia TG > 200 mg/dl	I	B
Se debe considerar el tratamiento con PUFA n-3 (4 g/día etilo de icosapento) en combinación con estatinas en DM con riesgo alto (o superior) que tengan los TG entre 135-499 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas	IIa	B
En PP, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas para DM que cumplan el objetivo de c-LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dl	IIb	B
DM con riesgo alto que cumplan el objetivo de c-LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dl, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas	IIb	C

iPCSK9 sujetos a las restricciones de prescripción por la administración sanitaria, fármacos de dispensación hospitalaria. Modificado de Mach F et al. European Heart Journal. 2019;00,1-78.

**Tabla 4.** Efectos de los agentes reductores de c-LDL.<sup>24</sup>

Agente	Reducción c-LDL
Inhibidores HMG-CoA reductasa (estatinas) de intensidad moderada	
Lovastatina 40 mg	de -31 % a -42 %
Pravastatina 40-80 mg	de -34 % a -37 %
Fluvastatina 40 mg BID	-36 %
Fluvastatina XL 80 mg	-35 %
Pitavastatina 2-4 mg	de -38 % a -45 %
Simvastatina 20-40 mg	de -29 % a -41 %
Atorvastatina 10-20 mg	de -29 % a -33 %
Rosuvastatina 5-10 mg	de -45 % a -52 %
Inhibidores HMG-CoA reductasa (estatinas) de alta intensidad	
Atorvastatina 40-80 mg	de -50 % a -60 %
Rosuvastatina 20-40 mg	de -55 % a -63 %
Inhibidor de la absorción del colesterol: ezetimiba	de -12 % a -17 %
Inhibidores PCSK9	
Evolocumab 140 mg Q2W o 420 mg Q4W	de -63 % a -71 %
Alirocumab 75-150 mg Q2W	de -48 % a -58 %
Secuestrantes de ácidos biliares: colestevlam	de -8 % a -16 %
Inhibidores ACL: ácido bempedoico	de -17 % a -18 %

Modificado de Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, Davidson MH, Einhorn D, Fazio S, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Krauss RM, Mechanick JL, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. Endocr Pract. 2020 Oct;26(10):1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490. PMID: 33471721.

El patrón alimentario no es solo fundamental para los pacientes con diabetes, debe ser general para toda la población evitando el sobrepeso y la obesidad, verdadera pandemia de nuestra sociedad. Reducir la ingesta de calorías y/o grasas saturadas debería ser una recomendación general.

La Tabla 2 detalla la frecuencia de consumo de diversos alimentos.

En el tratamiento farmacológico de la dislipemia en los pacientes con diabetes, las guías ESC/EASD 2019 recomiendan utilizar estatinas a las máximas dosis toleradas y necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos adecuados al RCV del paciente, en

general para la consecución del objetivo primario de c-LDL, o para alcanzar el objetivo secundario de c-no-HDL en los pacientes con hipertrigliceridemia o con DA. Los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, no solo tienen que alcanzar los objetivos, sino que además deben reducir el 50 % del c-LDL basal.<sup>25</sup>

***Los pacientes DM de alto o muy alto RCV deben alcanzar objetivos y reducir el c-LDL basal un 50 % inicialmente con una estatina de alta potencia; si no se alcanzan objetivos, se recomienda asociar ezetimiba.***

## Bibliografía

1. Baena-Díez JM, Penafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibáñez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care*. 2016;39:1987-95.
2. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59:2298-307.
3. Buttorff C, Ruder T. Multiple chronic conditions in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2017.
4. Heide vander I, Snoeijs S, Melchiorre MG, et al. Innovating care for people with multiple chronic conditions in Europe. NIVEL (Netherlands Institute for Health Services Research): Utrecht, 2015.
5. Hopman P, Heins MJ, Korevaar JC, et al. Health care utilization of patients with multiple chronic diseases in the Netherlands: differences and underlying factors. *Eur J Intern Med* 2016;35:44-50.
6. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, et al. Prevalence and coprevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1243-52.
7. An J, Le QA, Dang T. Association between different types of comorbidity and disease burden in patients with diabetes. *J Diabetes* 2019;11:65-74.
8. Lin P-J, Pope E, Zhou FL. Comorbidity type and health care costs in type 2 diabetes: a retrospective claims database analysis. *Diabetes Ther* 2018;9:1907-18.
9. Alonso-Moran E, Orueta JF, Fraile Esteban JJ, Esteban JIF, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque country. *BMC Public Health* 2014;14:1059.
10. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019;17:145.
11. 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.
12. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-3.
13. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 2012;110:1468-76.
14. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316-22.
15. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
16. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021;44:125-150.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.

18. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients with Versus without Diabetes Mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571-1582.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
20. Baber U, Mehran R, Sartori S, School MM, Sillesen H, Muntendam P, García MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid Atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065-1074.
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
22. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
23. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:53-72.
24. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, Davidson MH, Einhorn D, Fazio S, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Krauss RM, Mechanick JI, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm -2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020 Oct;26(10):1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490. PMID: 33471721.
25. Mach F, et al. *European Heart Journal*. 2019;00:1-78.