Review

J Lipid Atheroscler 2017 June;6(1):8-14
https://doi.org/10.12997/jla.2017.6.1.8
pISSN 2287-2892 • eISSN 2288-2561

New European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Guideline for the Management of Dyslipidemia

Chang Hee Jung

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

2016 European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society 이상지질혈증 치료 지침

정창희

울산대학교 의과대학 내과학교실

The management of dyslipidemia is one of the crucial components in the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Recently, the task force for the management of dyslipidemias of the ESC (European Society of Cardiology) and the EAS (European Atherosclerosis Society) updated their clinical guideline for the first time in 5 years. Although the new guideline maintained the previous recommendations in almost every aspect, there were some updates and modifications in the risk categorization and therapeutic modalities. In this review, I'd like to summarize the updated recommendations and differences compared to the previous version. **(J Lipid Atheroscler 2017 June;6(1):8-14)**

Key Words: Dyslipidemia, Guideline, ESC, EAS

서 론

국제적으로 여러 단체에서 각 국가의 실정에 맞는 이상지질혈증(dyslipidemia) 예방 및 치료를 위한 가이드라인(guideline)을 제정하여 발표하고 있으며, 대표적으로 유럽심장학회(European Society of Cardiology, ESC)와 유럽동맥경화증학회(European Atherosclerosis Society, EAS)에서 제정한 진료 지침이 그 중 하나일 것이다.[1,2] 2013년도에 발표된 미국심장학회(American College of Cardiology, ACC)와 미국심장협회(American Heart Association, AHA)의 가이드라인이 세계 각국에서 많은 논란을 야기한 이후에,[3-5] 2011년도에 발표된 ESC/EAS 이상지질혈증 가이드라인의 개정이 어떤 방식으로 이루어 질 것인가에 대한 궁금증이 증폭되어 왔다. 본문에서는 2011년도 ESC/EAS 이상지질혈증 가이드라인과 대비하여 2016년도 개정된 ESC/EAS 가이드라인에서 새로워진 항목으로 소개되고 있는 주요 이슈에 대해서 기술하고자 한다.

심혈관질환 위험도 평가

기본적으로 2016 ESC/EAS 가이드라인에서도 2011년도 가이드라인에서 제시하였던 Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) 시스템을 사용하고 있다.[1,2] 이 SCORE 시스템은 유럽 각국의 약 25만 명의 인구 집단을 약 300 백만 patient-year를 추적 관찰하여 도출한 심혈관질환 예측 시스템으로 유럽 각국의

Received: May 23, 2017
Revised: June 5, 2017
Accepted: June 2, 2017

Corresponding Author: Chang Hee Jung, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-1418, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: chjung0204@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 The Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis

Table 1. The Difference in the Risk Stratification and Treatment Targets in LDL-C between 2011 and 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemia

2016 ESC/EAS guidelines[2]	2011 ESC/EAS guideline[1]
Very high risk: established CVD; DM with target organ damage such as proteinuria or with a major associated risk factor such as smoking, hypertension, or dyslipidemia; severe CKD (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2); 10-year cardiovascular risk ≥10% **Treatment targets:** LDL-C <70 mg/dL or >50% reduction if LDL-C is between 70 and 135 mg/dL	**Very high risk:** established CVD; 10-year cardiovascular risk ≥10% DM with target organ damage such as microalbuminuria; moderate to severe CKD (eGFR <60 ml/min/1.73m^2) **Treatment targets:** LDL-C <70 mg/dL or >50% reduction if this target is not reached, independently of baseline LDL-C
High risk: Markedly elevated single risk factor, such as cholesterol >310 mg/dl (eq, in FH) or blood pressure ≥180/110 mmHg; DM not included in the very high risk category); moderate CKD (eGFR 30-59 ml/min/1.73m^2); 10-year cardiovascular risk ≥5% and <10% **Treatment targets:** LDL-C <100 mg/dL or >50% reduction if LDL-C between 100 and 200 mg/dL	**High risk:** Markedly elevated single risk factor, such as FH) or severe hypertension; 10-year cardiovascular risk ≥5% and <10% **Treatment targets:** LDL-C <100 mg/dL
Moderate or low risk (10-year cardiovascular risk <5%): LDL <115 mg/dL is treatment targets.	**Moderate or low risk** (10-year cardiovascular risk <5%): LDL <115 mg/dL is treatment targets.

CKD; chronic kidney disease, CVD; cardiovascular disease, DM; diabetes mellitus, EAS; European Atherosclerosis Society, eGFR; estimated glomerular filtration rate, ESC; European Society of Cardiology, FH; familial hypercholesterolemia, LDL-C; low-density lipoprotein-cholesterol

실정에 맞게 calibration하여 사용할 수 있는 장점이 있으며, 심혈관질환으로 인한 사망률을 endpoint로 설정하여 좀 더 확실한 사건만을 포함시키려는 노력이 있었다는 특징을 갖고 있다.[1,2] 하지만 이 SCORE 시스템은 기존에 심혈관질환이 없는 사람에게만 적용해야 하며, 뒤에서 언급될 very high risk나 high risk로 분류되는 군(Table 1)에서는 굳이 적용할 필요가 없겠다.

2016 ESC/EAS 가이드라인에서 2011년도 가이드라인에 비교 시 특별하게 변경된 점은 다음 2가지 군이다.

- **만성콩팥병(Chronic kidney disease, CKD):** Very high risk 군에 과거 2011년도에는 사구체 여과율(Glomerular filtration rate, GFR) 60 ml/min/1.73m^2 미만의 인구집단을 포함시킨 반면에,[1] 2016년도에는 이 기준을 좀 더 엄격하게 하여 30 ml/min/1.73m^2 미만으로 정의하고 있다.[2] 이에 따라 사구체 여과율 30-59 ml/min/1.73m^2의 만성콩팥병은 high risk로 분류되고 있다.[2]
- **당뇨병(Diabetes mellitus, DM):** 기존에 2011년도 가이드라인에서는 1형, 2형에 관계 없이 당뇨병이 있으면서 미세알부민뇨와 같은 말초 장기 손상(target organ damage, TOD)의 증거가 있는 경우에는 very high risk 군으로 분류하였다.[1] 2016년도 가이드라인에서는 이렇게 말초 장기 손상의 증거가 있거나, 흡연, 고혈압, 이상지질혈증 등의 여러 위험 요소를 동시에 갖고 있는 당뇨병 환자 또한 very high risk 군으로 포함시켜 좀 더 적극적으로 지질 관리를 할 것을 권장하고 있다.[2] 앞서 언급한 very high risk 군에 포함되지 않는 당뇨병은 모두 high risk로 분류하고 있다.[2]

2011년도 가이드라인과 비교하여 변화된 사항은 다음 Table 1과 같다.

지질 수치(Lipid Parameters)

이 부분은 2011년도 가이드라인과 비교 시 특별히 변경된 부분은 눈에 띄지 않는다. 하지만 2016년도 가이드라인에서는 고밀도 지단백 콜레스테롤(High density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)이 낮으면 심혈관질환 발생이 증가하는 것에는 이견이 대부분 없지만, HDL-C을 높이는 치료가 심혈관질환 발생 예방에 도움이 되지 않았던 기존 연구 결과를 바탕으로 HDL-C 수치

자체보다는 HDL-C의 기능이 더 중요함을 강조하고 있다.[2,6,7] 또한 2016년도 가이드라인에서는 중성 지방(triglyceride, TG)의 상승이 심혈관질환의 위험 인자로 인정되고 있지만, 치료 목표에서는 삭제된 것이 또 하나의 특징이 되겠다.[2] 지질 수치의 측정 시간에 대해서도 이전 2011년도 가이드라인에 비록 중성 지방을 제외한 지질 수치의 측정을 위해서는 공복(fasting)이 필요 없다고 언급하고 있지만,[1] 2016년도에서는 선별 검사 및 위험도 평가를 위해서 지질 수치를 측정할 때 이를 좀 더 명확하게 했다는 차이가 있다.[2]

치료 목표(Treatment Targets)

이 부분이 2013년도 ACC/AHA 가이드라인 발표 이후 가장 많은 임상가들이 기다린 부분이 되겠다. 과연 2013년도 ACC/AHA 가이드라인에서 없앤 치료 목표를(treatment targets) 2016 ESC/EAS 가이드라인에서는 유지할 것인가, 아니면 2013 ACC/AHA 가이드라인과 마찬가지로 무작위 배정 연구에서 치료 목표를 설정하고 치료하지 않았다는 이유로 권고하지 않을 것인가가 큰 쟁점이 되었다. 결론적으로 2016 ESC/EAS 가이드라인에서는 비록 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)을 가급적 낮춰주는 것이 심혈관질환 발생 예방에 도움이 된다는 것을 인정하지만, 치료 목표를 2011년도 유사하게 유지하는 것을 기본 골조로 하고 있다.[1,2] 이러한 치료 목표 유지는 의사-환자의 의사 소통, 약물에 대한 순응도 평가 및 치료 개별화 등 여러 측면에서 도움이 될 것으로 생각된다.[8]

약물 요법

1. 고콜레스테롤혈증

이상지질혈증, 특히 고콜레스테롤혈증의 치료를 위한 약물 치료 요법에서는 물론 여전히 스타틴(statin)이 가장 중요한 약제로 언급되고 있다.[1,2] 그 동안의 스타틴 관련 연구를 종합해 보면 스타틴 사용으로 인한 임상적 이득은 사용된 스타틴의 종류보다는 스타틴 사용에 의한 LDL-C의 강하 정도와 직접적인 연관성이 있다.[9] 따라서 각각의 환자에 있어서 목표로 하는 LDL-C 강하 정도를 고려하여 스타틴을 선택하면 될 것이다. 2016 ESC/EAS 가이드라인에서도 이점에 주목하여 각각의 스타틴별 LDL-C의 강하 정도(%)를 도식화 하여 제시하고 있다.[2]

2011년도 가이드라인과 유사하게 이번 가이드라인에서도 스타틴 사용과 관련된 부작용에 대해서도 자세히 언급하고 있으며 기존에 언급한 근육 및 간에 관한 부작용뿐만 아니라, 스타틴 사용 후 당뇨병 발생에 대해서도 다루고 있다.[2] 특히 스타틴 사용 이후 당뇨병 발생(위약 대비 상대 위험도 9%, 절대 위험도 0.2%)은 모든 스타틴이 동일한 위험도를 가지고 있지 않으며, 고용량의 고강도 스타틴의 경우 위험도가 증가하며,[10] 노인 환자나 과체중이거나 인슐린 저항성이 기존에 있던 환자에서 그 위험도가 증가함을 명확하게 하고 있다.[11] 또한 2011년도 가이드라인과 마찬가지로 스타틴 사용으로 인한 이득이 그 손해를 상회하기 때문에, 스타틴 사용을, 특히 고위험군 이상에서는, 주저하지 말 것을 당부하고 있다.[1,2]

약물 상호 작용 관련해서도 스타틴과 파이브레이트(fibrate) 사용 시 근병증(myopathy)의 발생이 증가할 수 있음을 언급하고 있으며, 특히 gemfibrozil의 경우 그 위험도가 더 크기 때문에 이 조합은 피할 것을 권고하고 있다.[2]

2016년도 가이드라인에서 약물 치료 부분에서 가장 두드러진 차이 중 하나는 바로 콜레스테롤 흡수 억제제인 에제티미브(ezetimibe)의 사용에 관한 권고이다.[2] 2011년도 가이드라인에서는 최대 내약 가능한 스타틴의 사용에도 불구하고 LDL-C 목표치에 도달할 수 없거나, 스타틴 불내성(intolerant)이거나 금기 사항이 있는 경우에 에제티미브를 2차 약제로 사용할 수 있음을 권고했다(권고 수준 IIb, may be considered).[1] 하지만, 2015년도 시행된 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS) 환자를 대상으로 심바스타틴(simvastatin)과 심바스타틴 + 에제티미브 병합을 비교 시 병합 요법이 유의하게 2차 심혈관 사건을 감소(Hazard ratio, 0.936; 95% confidence interval 0.89-0.99, p=0.016)시켰다고 발표한 IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin International Trial (IMPROVE-IT) 연구 결과를 바탕으로,[12] 2016년도 가이드라인에서는 최대 내약 가능한 스타틴의 사용에도 불구하고 LDL-C 목표치에 도달할 수 없거나, 스타틴 불내성(intolerant)이거나 금기 사항이 있는 경우에 에제티미브를 2차 약제로 사용해야 함을 권고하고 있다(권고 수준 IIa, should be considered).[2]

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제 또한 과거 2011년도 가이드라인에서는 언급되지 않은 약제가 되겠다.[2] LDL-C 수용체의 불활성화를 억제하여 LDL-C의

간 내 섭취를 증가시키는 기전의 이 약제 중 evolocumab과 alirocumab은 현재 US Food and Drug Administration (FDA)과 European Medicines Agency (EMA) 승인을 받은 상태로 기존 치료제와 상관없이 LDL-C을 약 50-70% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있다.[13,14] 2016 ESC/EAS 가이드라인에서는 이 약제를 최대 내약 가능한 스타틴의 사용에도 불구하고 LDL-C 목표치에 도달할 수 없거나, 스타틴 불내성인 고위험군 혹은 이형접합 가족성 콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)과 일부 LDL-C 수용체 발현이 남아있는 동종접합 가족성 콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)환자에서 사용할 것을 권고하고 있다.[2]

이렇게 증거가 충분하여 추가 사용이 권고된 약제가 있는 반면에 가이드라인에서 제외된 약제도 있는데 바로 니코틴산(nicotinic acid)이 그러하다. 니코틴산을 이용한 심혈관질환 발생 예방 연구인 Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) 연구와,[7] Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) 연구가 효과가 없고, 오히려 부작용이 증가하는 결과를 발표하자,[6] 2016 ESC/EAS 가이드라인에서도 이 약제의 사용을 권고하고 있지 않다.[2]

2. 고중성지방혈증

2016 ESC/EAS 가이드라인에서도 고중성지방혈증의 심혈관질환 발생에 있어서 역할에 대해서 강조하고 있으며, 공복 중성지방보다는 식후 중성 지방이 더 연관이 있음을 밝히고 있다.[2] 또한 고중성지방혈증 환자에서도(췌장염을 일으킬만한 고중성지방혈증이 아닌 경우) 일차 목표는 LDL-C 감소를 통한 심혈관 위험도 개선에 있음을 명확하게 하고 있다.[2] 생활습관 개선 이후에도 공복 중성지방이 200 mg/dL 이상이면서 심혈관질환의 high risk 이상일 경우에 약물 요법을 시행할 수 있음을 2011년도 가이드라인과 마찬가지로 기술하고 있다.[1,2] 이 경우에도 스타틴이 우선적으로 권고되어야 하며(class IIb, may be considered), 이후에도 중성지방이 높은 경우 fenofibrate를 스타틴 병합 요법으로 사용될 수 있겠다(class IIb, may be considered). 하지만, 그 동안의 fibrate 제제를 이용한 연구를 보면 여전히 심혈관 예방 효과는 일부 환자(고중성지방혈증과 저 HDL-C 혈증 동반시)에서만 효과가 있어 아직 그 근거가 명확하지 않음을 인정하고 있다.[2] 또한 스타틴 + fibrate 제제(gemfibrozil 제외) 병합 요법에도 중성지방이 높게 유지되는 경우 n-3 fatty acids의 처방을 고려할 수 있는데 현재 진행 중인 REDUCE-IT (Reduction of Cardiovacular Events with EPA-Intervention Trial)과 STRENGTH (Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs with Hypertriglyceridemia) 결과를 기다려볼 필요가 있다라고 명시하고 있다.[2]

3. 저 HDL-C 혈증

HDL-C을 상승시킬 수 있는 약제 중 니코틴산은 앞서 언급한 대로 효과 부족으로 더 이상 권고하고 있지 않으며, 현재 연구 중인 cholesterol-ester transfer protein (CETP) 억제제에 대해서 언급하고 있다. 2011 ESC/EAS 가이드라인에서도 이미 CETP 억제제 중 torcetrapib은 Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) 연구에서 사망률 증가와 연관되어 있음을 언급하였으며,[1,15] 2016 ESC/EAS 가이드라인에서는 2011년도 이후의 CETP 억제제 연구인 evacetrapib을 이용한 Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes (ACCELERATE) 연구와,[16] dalcetrapib을 이용한 Dal-OUTOMES 연구를 통해 그 효과가 부족함을 추가적으로 설명하고 있다.[17] 현재 진행 중인 anacetrapib을 이용한 Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification (REVEAL) 연구 결과를 지켜볼 필요가 있겠다.[18]

특수 상황에서의 이상지질혈증

1. 가족성 고콜레스테롤혈증 (Familial hypercholesterolemia, FH)

2011년도 가이드라인에서도 FH에 대해서 언급하고 있지만, 여전히 FH의 발견 및 치료에 있어서는 부족한 점이 많이 있어왔다. 2016년도 가이드라인에서는 스타틴 단독 요법으로 목표 LDL-C에 도달하지 못할 경우 스타틴 + 에제티미브 병합 요법을 강조하고 있으며(class I, is recommended), 심혈관질환 발생의 고위험 FH의 경우(다른 심혈관 위험 요소가 있거나, 가족력이 있거나,

Lp(a)가 높은 경우 등)에는 PCKS9 억제제의 사용을 권고하고 있다(Class IIa, should be considered).[2]

2. 노인

2016 가이드라인에서 또 하나의 주목할 만한 점은 노인 환자에서의 치료 전략일 것이다. 2011년도와는 다르게 노인 환자에서도 젊은 환자와 유사하게 치료 전략을 가져갈 것을 권고하고 있다.[2] 예를 들어, 2차 예방을 위한 스타틴 사용에 대한 권고를 Class I (is recommended)를 유지하되 증거 수준을 B에서 A로 상향 조정하였다.[1,2] 또한, 1차 예방에서도 여러 심혈관질환 위험 요소를 갖고 있는 노인에서 스타틴 사용에 대한 권고 수준을 IIb (may be considered)에서 IIa (should be considered)로 상향 조정하였다.[1,2] 또한 스타틴 시작 용량에 대해서도 과거 저용량 시작에 대한 권고 수준을 I (is recommended)에서 IIa (should be considered)로 하향 조정하여 전체적으로 노인에서도 스타틴 사용을 젊은 연령에서처럼 적극적으로 사용할 것을 권고하고 있다.[1,2]

3. 만성콩팥병

과거 2011년도 가이드라인에서는 만성콩팥병 환자에서 스타틴 사용이 심혈관질환의 예방뿐만 아니라 투석이 필요한 end-stage renal disease (ESRD)의 발생으로부터 보호 효과가 있는 것처럼 기술하고 있었다.[1] 또한 만성콩팥병의 병기에 무관하게 스타틴의 사용이 필요하다고 제시하였다.[1] 하지만 2016년도 가이드라인에서는 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인과 맥락을 함께하여 투석을 하지 않는 만성콩팥병 환자의 경우 스타틴 혹은 스타틴 + 에제티미브 병합 요법을 권고하지만(class I, is recommended), 투석을 하고 있는 만성콩팥병 환자의 경우 스타틴을 새롭게 시작하지 않을 것을 권고하고 있다(class III, is not recommended).[2,19] 하지만 이미 투석 전부터 스타틴 혹은 스타틴 + 에제티미브 병합 요법을 하고 있던 경우라면 지속적으로 사용할 것을 권고하고 있다(class IIa, should be considered).[2,19]

치료 경과 관찰(Monitoring)

두 가이드라인 모두 약물 요법 시작 혹은 용량 변경 이후 8 (±4) 주에 지질 검사를 추적할 것을 권고하고 있다.[1,2] 약물요법과 관련한 부작용에 대한 추적 관찰에서는 약간의 차이가 있는데 2011년도 가이드라인에서는 이상지질혈증 치료제 복용 후 간효소 수치에 대한 경과 관찰을 약제 시작 혹은 증량 이후에 8주 이후에 시행하고, 이후에 정상 상한치의 3배 미만이라도 매년 측정할 것을 권고하였으나,[1] 2016년도에서는 약제 시작 혹은 증량 8-12주 이후 측정한 간효소 수치가 정상이라면 정기적인 간효소 수치 추적 검사는 필요 없다고 기술하고 있다.[2]

또한 근육 관련 부작용을 모니터링하기 위한 creatinine kinase (CK)검사에 대해서도 좀 더 기준을 세분화 하여 제시하고 있다. 과거 정상 상한치의 5배 이상의 CK인 경우에는 약물 시작을 하지 말 것을 권고하였다면,[1] 2016년에는 이 수치를 4배로 하향 조정하였으며, 2011년도와 마찬가지로 근육통을 호소하지 않는 환자의 경우 정기적인 CK 측정은 권고하지 않고 있다.[2] 치료 중간에 CK가 상승하는 경우에 있어서도 과거 5배 이상에서 4배 이상으로 기준을 하향 조정하였고, 4배 이상이라 하더라도 추가적으로 10배를 넘는 지에 따라 치료를 중단할 것인지 아니면 증상을 관찰하면서 지속할 것인지에 대한 기준을 세분화하여 제시하고 있다.[2]

결 론

2016 ESC/EAS 가이드라인은 2011년도와 마찬가지로 SCORE system을 사용한다는 점에서 유사하지만, 기존 가이드라인에 비하여 심혈관 위험도를 좀 더 세분화해서 제시하고 있으며, 치료 타겟을 좀 더 구체적으로 제시하고 있다. 또한 2013년도 ACC/AHA 가이드라인 이후 많은 논란이 되었던 LDL-C 치료 목표에 대해서는 목표를 유지하는 것을 골조로 하고 있다. 여전히 치료의 최우선 순위는 LDL-C 강하이며, 이를 위해 스타틴을 1차적으로 권고한다는 점에서는 기존 가이드라인 및 다른 가이드라인과 같은 맥락이지만, 그 동안에 수행된 여러 임상 연구를 기반으로 스타틴 + 에제티미브 병합 요법에 대한 권고를 강화하고 있다. 또한 최근에 개발된 PCSK9 억제제의 사용에 대한 권고를 새롭게 하고 있다. 이에 반해, 과거에 사용이 권고되었던 니코틴산은 임상 연구에서 효과 부족 및 부작용 증가를 근거로 더 이상 권고하고 있지 않고 있다. 또한 노인 환자 및 만성콩팥병환자에서 이상지질혈증 관리에 대한 지침을 새롭게 제시하고 있었다. 이번 개정된 가이드라인은 유럽의 실정에 맞게 개발된 가이드라인이므로 국내 환자들에게 어느 정도로 적용할 지는 많은 논의가 필요하겠지만 한국인만을 대상으로 한 대규모 연구가 부족한 현실에서 참고할만

한 가이드라인임에는 분명해 보인다.

REFERENCES

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
3. Stone NJ, Robinson JG, 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 2014;129:S1-S45.
4. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. Lancet 2013; 382:1762-1765.
5. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med 2014;370:1422-1431.
6. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;371:203-212.
7. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011; 365:2255-2267.
8. SEC Working Group for the 2016 ESC Guidelines for the Management of Dyslipidemias 2016; Expert Reviewers for the ESC Guidelines for the Management of Dyslipidemias 2016; SEC Guidelines Committee. Comments on the 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017;70:72-77.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376: 1670-1681.
10. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-2564.
11. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. J Am Coll Cardiol 2013;61:148-152.
12. 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;372:2387-2397.
13. 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;372:1500-1509.
14. 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;372:1489-1499.
15. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007; 357:2109-2122.
16. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KA, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. N Engl J Med 2017;376:1933-1942.
17. 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; 367:2089-2099.
18. Landray MJ, Reveal Collaborative Group, Bowman L, Chen F, Sammons E, Hopewell JC, et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL): a large-scale, randomized,

placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: trial design, recruitment, and baseline characteristics. Am Heart J 2017;187:182-190.
19. 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;160:182.