

Adilson Bosen Almeida Junior
Beatriz Brígido Pontes
Luciana Netto Gioia
Vinicius Rangel

Resumo As dislipidemias estão entre as condições crônicas mais comumente detectadas e tratadas no mundo. São comumente caracterizadas por níveis séricos anormais de colesterol, triglicerídeos ou ambos, envolvendo níveis alterados de espécies de lipoproteínas relacionadas. A consequência clínica mais associada à dislipidemia é o aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica, relacionado, principalmente, a níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos e lipoproteína a. As dislipidemias são uma área de pesquisa ativa e em expansão, com estudos recentes fornecendo informações sobre suas bases moleculares e origens genéticas, revelando seu papel no desenvolvimento da aterosclerose e esclarecendo a capacidade dos agentes farmacológicos de melhorar o risco de doença cardiovascular aterosclerótica em indivíduos afetados. As opções de tratamento para dislipidemias também estão se expandindo, sendo a abordagem e os atuais objetivos terapêuticos tópicos essenciais de revisão contínua para profissionais de todas as especialidades médicas.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia. Doenças Cardiovasculares. Aterosclerose. Colesterol. Triglicerídeos.

1. Introdução

Principal causa de morte, as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pelo aumento exponencial no número de mortes mundiais registrado nas últimas décadas, passando de dois milhões em 2000 para quase nove milhões em 2019. Sendo assim, 32% das mortes globais ocorridas em 2019 foram causadas por DCV, com 17,9 milhões de pessoas morrendo em decorrência dessas doenças em termos absolutos¹. A dislipidemia, juntamente com o diabetes, é um dos mais importantes fatores de risco para DCV. Estudos clínicos têm demonstrado o papel da lipoproteína de baixa densidade (LDL) no desenvolvimento de aterosclerose e DCV, assim como uma relação proporcional entre sua redução e a diminuição do infarto agudo do miocárdio (IAM) e síndrome coronariana crônica (CCS)².

A dislipidemia pode resultar de uma predisposição intrínseca, extrínseca ou de uma combinação de predisposição genética e fatores externos. Suas causas primárias constituem um grupo heterogêneo de doenças de etiologia genética, mono ou poligênica, enquanto as secundárias decorrem da associação de fatores de risco com externos ou outras patologias. As dislipidemias podem alterar os valores de colesterol total (CT), triglicérides (TG), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e ocorrem desde a infância até a adolescência isoladamente ou em associação e persistem durante a vida adulta^{3,4}.

Ocorre com mais frequência na diabetes mellitus (DM), por afetar enzimas importantes e vias do metabolismo lipídico. Em pacientes com DM, os padrões mais comuns de dislipidemia são hipertrigliceridemia, diminuição dos níveis de colesterol HDL e níveis acelerados de partículas de LDL, aumentando, com isso, o risco de DCV⁵. Indivíduos com dislipidemia têm um risco duas vezes maior de DCV em comparação com aqueles com níveis lipídicos normais⁶.

Também está associada à aterosclerose. Nesse caso, o colesterol acumulado pela dislipidemia é oxidado e acelera a descrição da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e da selectina endotelial (E-selectina) para adesão de monócitos, sequenciando o influxo de monócitos e a geração de citocinas. Os monócitos se diferenciam em macrófagos e sintetizam a proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1 para promover mais o influxo de monócitos⁷. Além disso, os monócitos sintetizam citocinas, como a interleucina (IL)-6, e aumentam a oxidação do colesterol por meio da liberação de substâncias oxidantes. Os macrófagos, por sua vez, absorvem o colesterol oxidado e se transformam em células espumosas, que se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos. Esse processo leva à formação da placa e causa aterosclerose⁸.

Considera-se que as lesões ateroscleróticas surgem do transporte e retenção do LDL plasmático, por meio da camada de células endoteliais para a matriz extracelular do espaço subendotelial. Uma vez na parede da artéria, o LDL é revisado quimicamente por oxidação e glicação não enzimática, sendo levemente oxidado e capaz de recrutar monócitos para a parede da artéria. Os monócitos, por sua vez, se transformam em macrófagos que aumentam a oxidação do LDL. Danos e reparos repetidos dentro de uma placa aterosclerótica geram uma capa fibrosa que protege o núcleo subjacente de lipídios, colágeno, cálcio e células inflamatórias, como os linfócitos T. A manutenção da placa fibrosa é crítica para inibir a ruptura da placa e, conseqüentemente, a trombose coronária^{9,10}.

O estresse oxidativo é um dos componentes patogênicos básicos da aterosclerose, pois a geração escalonada de espécies reativas de oxigênio (ERO) está intimamente relacionada à disfunção endotelial e à promoção da

resposta inflamatória vascular. Situações comuns, consideradas fatores de risco cardiovascular que predispõem à aterosclerose, como hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e tabagismo, estão associadas à geração acelerada de ERO. A aterosclerose também é reconhecida como um distúrbio inflamatório das artérias médias e grandes. As citocinas têm uma influência fundamental na patogênese dessa doença, pois estão incluídas em todos os estágios da aterosclerose. Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-1 e IL-6 são citocinas pró-aterogênicas geradas por macrófagos, linfócitos, células natural killer e células musculares lisas vasculares. TNF- α e IL-1 promovem a descrição de citocinas, moléculas de adesão, migração e mitogênese do músculo liso vascular e células endoteliais na parede vascular durante o procedimento aterosclerótico^{10,11}.

A abordagem e os objetivos terapêuticos da dislipidemia, portanto, dependem do risco de o paciente desenvolver DCV aterosclerótica, sendo os critérios ainda mais restritos para aqueles de alto risco. Visando diminuir o risco de DCV no futuro, os procedimentos de manejo da dislipidemia correspondem inicialmente dos valores de LDL, sendo a avaliação criteriosa um dos componentes fundamentais do tratamento¹².

2. Bases do metabolismo lipídico

Clinicamente, os dois lipídios plasmáticos mais relevantes são o colesterol e os triglicerídeos (TG). Os papéis fisiológicos do colesterol o tornam: constituinte da membrana celular; precursor da síntese de hormônios esteroides, ácidos biliares e oxisteróis; e modificador de moléculas de sinalização neuronal. Os TGs, por sua vez, são uma fonte de energia para o tecido muscular e adiposo. Colesterol e TGs circulam sequestrados dentro do núcleo hidrofóbico de partículas esféricas de lipoproteínas, protegidos do plasma aquoso por fosfolipídios de superfície e apolipoproteínas¹³. Espécies de lipoproteínas, como quilomícrons, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), LDL e HDL são diferenciadas por características como função, tamanho, densidade, conteúdo lipídico relativo e apolipoproteínas. Estas últimas conferem estabilidade às partículas, podendo servir como ligantes para receptores e cofatores para processamento e transporte de moléculas^{13,14}.

O colesterol plasmático é derivado principalmente da síntese hepática, com apenas 15% a 20% provenientes da dieta. O colesterol dietético é absorvido pelos enterócitos na parte superior do intestino delgado pelo transportador Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)¹⁵. No fígado, o colesterol pode ser obtido do plasma pela captação de lipoproteínas ou sintetizado novamente em um processo de várias etapas, no qual a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMGCR) é limitante. O colesterol livre é esterificado para trânsito em lipoproteínas na forma de éster de colesterol^{15,16}.

O plasma TG, por sua vez, tem origem tanto de fontes dietéticas quanto de síntese hepática. Nesse caso, os ácidos graxos dietéticos são absorvidos pelas proteínas de transporte de ácidos graxos enterocíticos e são sintetizados em TGs por um processo de várias etapas que inclui diacilglicerol O-aciltransferase¹⁷. O empacotamento de TG e éster de colesterol em lipoproteínas nascentes no intestino e fígado requer proteína de transferência de triglicerídeos microssomais¹⁸. No intestino, a proteína intracelular SAR1B GTPase codificada pelo gene SAR1B também é essencial para a montagem de quilomícrons¹⁹. Edição específica de tecido de APOB mRNA dá origem à apo B-48 intestinal e à apo B-100 hepática, que são exclusivas das partículas quilomícrons e VLDL, respectivamente^{18,19}.

Quilomícrons contêm aproximadamente 90% de TGs, com o restante lipídico correspondendo à colesterol livre dietético. Eles atravessam os linfáticos intestinais e entram na circulação pelo ducto torácico, sendo rapidamente eliminados da circulação via hidrólise mediada pela lipoproteína lipase (LPL), com os ácidos graxos liberados absorvidos pelos tecidos periféricos²⁰. A LPL intracelular é escolhida para a superfície endotelial pelo fator 1 de maturação da lipase e é amarrada pela proteína 1 de ligação a HDL ancorada a glicosilfosfatidilinositol (GPI). A atividade da LPL é aumentada por apo C-II e apo AV, e inibida por apo C-III (C3) e proteínas semelhantes à angiopoietina 3 e 4 (ANGPTL3 e ANGPTL4)²⁰⁻²². Os remanescentes de quilomícrons com depleção de TG são eliminados hepaticamente pela proteína tipo 1 relacionada ao receptor de LDL²³.

A principal lipoproteína sintetizada e secretada pelo fígado é a VLDL, que contém TG e éster de colesterol/colesterol em uma proporção de 3 a 4:1 juntamente com uma única molécula definidora de apo B-100. Os TGs dentro do VLDL circulante são hidrolisados pelo LPL, produzindo partículas remanescentes aterogênicas, como o IDL, que contém concentrações aproximadamente iguais de TG e éster de colesterol/colesterol²⁰. O enriquecimento adicional de colesterol ocorre depois que éster de colesterol de HDL é trocado por TG de lipoproteínas contendo apo B, um processo mediado pela proteína de transferência de éster de colesterol²⁴.

A depleção adicional de TG e o enriquecimento do éster de colesterol pela lipase hepática (HL) geram LDL, que é eliminado pelos receptores hepáticos de LDL (LDLRs), com auxílio da proteína adaptadora LDLR 1. Os LDLRs são continuamente reciclados até serem alvo de degradação pela pró-proteína convertase PCSK9, enquanto os ésteres de colesterol são decompostos em colesterol livre pela lipase ácida lisossômica²⁵.

O HDL medeia o transporte reverso do colesterol das células periféricas para o fígado. Contendo apo AI (A1), pobre em lipídios, o HDL pré-beta obtém colesterol de células periféricas via transportador de cassetes de ligação de ATP A1 e após processamento adicional por lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) forma o HDL maduro. O HDL circulante é remodelado

por HL e pela troca de lipídios, sendo suas partículas endocitadas pelo receptor necrófago B1 (SR-B1) nos hepatócitos, com conteúdo de colesterol direcionado para secreção na bile^{25,26}.

3. Avaliação de lipídios

Um dos principais métodos de prevenção e tratamento da DCV aterosclerótica é a terapia hipolipemiante, sendo atualmente a medição dos níveis lipídicos séricos, a definição de metas lipídicas estratificadas de risco adequadas, a avaliação da resposta à terapia e a determinação do risco individual áreas em plena expansão, fato que exige entendimento das metas e métricas direcionadas pelas diretrizes internacionais^{27,28}.

O painel lipídico padrão pode ser determinado em uma simples coleta de sangue periférico. Comumente, os componentes mais medidos e utilizados clinicamente incluem colesterol total, triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Embora não seja observado no painel lipídico padrão, o colesterol de lipoproteína muito baixa de densidade (VLDL-C) e a lipoproteína aterogênica também são relevantes²⁷. Embora o painel lipídico sem jejum seja apropriado para a maioria dos pacientes, existem duas exceções para esse caso: pacientes que consumiram uma refeição muito rica em gordura nas oito horas antes da coleta ou que estão sendo avaliados devido a um histórico familiar de DCV aterosclerótica prematura^{27,28}.

Atualmente, as diretrizes da American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) relacionam 11 fatores ao aumento do risco de DCV aterosclerótica, favorecendo o uso inicial de estatina, que correspondem a²⁷:

1. histórico familiar;
2. síndrome metabólica;
3. hipercolesterolemia primária;
4. condições inflamatórias crônicas;
5. doença renal crônica;
6. história de pré-eclâmpsia ou menopausa prematura;
7. grupos étnicos de alto risco;
8. elevação persistente de triglicerídeos (TGs) ≥ 175 mg/dL;
9. proteína C-reativa (PCR) de alta sensibilidade $\geq 2,0$ mg/L;
10. apolipoproteína B ≥ 130 mg/dL;
11. lipoproteína(A) ≥ 50 mg/dL ou índice tornozelo-branquial $< 0,9$.

No Brasil, a nova estratificação de risco DCV aterosclerótica, proposta pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA), está baseado em quatro níveis de risco de eventos cardiovasculares²⁹:

Risco muito alto – indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica) com ou sem eventos clínicos;

Risco alto – pacientes em prevenção primária com escore de risco global (ERG) > 20% (homens) ou > 10% (mulheres) ou com condições agravantes de risco com base em dados clínicos ou de aterosclerose subclínica;

Risco intermediário – pacientes com ERG entre 5 e 20% (homens) e entre 5 e 10% (mulheres). Também são considerados como de risco intermediário os portadores de diabetes mellitus (DM) sem os critérios de doença aterosclerótica subclínica (DASC) ou a presença dos estratificadores de risco (ER);

Risco baixo – adultos com idade entre 30 e 74 anos, de ambos os sexos, e risco de eventos cardiovasculares em 10 anos, calculado pelo ERG, inferior a 5%.

4. Terapia hipolipemiante

O objetivo principal da terapia hipolipemiante é reduzir o LDL-C. As partículas de LDL compõem o produto final do metabolismo das lipoproteínas, devendo ser eliminadas por uma via endossomal pelos receptores de lipoproteínas hepáticas, como o receptor de LDL e a proteína 1 relacionada ao receptor de LDL. Os riscos cardiovasculares associados ao LDL-C elevado e os benefícios da redução do LDL-C bem abaixo dos 70 mg/dL são, muitas vezes, recomendados para pacientes de alto risco ou com histórico de eventos anteriores de DCV aterosclerótica^{30,31}.

As metas de redução de lipídios, no entanto, foram reconsideradas pelas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS), que atualmente recomendam um LDL-C < 55 mg/dL para indivíduos com risco muito alto na prevenção primária e secundária e uma meta de <40 mg/dL para pacientes com um segundo evento de DCV aterosclerótica registrado dois anos após o incidente^{28,32}. Mesmo diante dessas recomendações, o início do tratamento, a obtenção dos níveis-alvo de LDL-C e a manutenção das terapias hipolipemiantes ainda permanecem abaixo do ideal³³. Apesar dos avanços da indústria farmacêutica e das opções para redução de lipídios, a acessibilidade e a disponibilidade desses medicamentos diminuíram substancialmente nos últimos anos, dificultando a prevenção e o tratamento adequados³⁴.

5. Mudanças no estilo de vida

Normalmente, o tipo e a gravidade da dislipidemia determinam seu nível de intervenção. Dislipidemia menos grave exige restrição no consumo de gordura saturada e aumento da atividade aeróbica pode corrigir grande parte do perfil lipídico. Somente 15% a 20% do colesterol sérico é derivado de fontes dietéticas, tornando as mudanças na dieta, muitas vezes, insuficientes para a redução necessária do colesterol plasmático. A dieta saudável, no entanto, não deve ser desconsiderada, por ser um importante recurso no manejo farmacológico do LDL-C elevado, contribuindo com o uso de doses menores de medicamentos³⁵.

De forma geral, as intervenções dietéticas para dislipidemia incluem^{27,28}:

1. redução geral na ingestão e diminuição do tamanho das porções;
2. redistribuição das quantidades relativas de fontes de calorías;
3. adição de alimentos específicos que podem ter efeitos benéficos no perfil lipídico – como fibras solúveis e esteróis vegetais, capazes de reduzir o LDL-C em 6%-14%;
4. eliminação de componentes específicos que comprometem o perfil lipídico – a exemplo da ingestão de eliminar o álcool em pacientes com TG elevado.

Para hipercolesterolemia grave e hipertrigliceridemia (HTG), registradas em algumas condições monogênicas, são recomendadas restrições dietéticas mais severas. Indivíduos com HTG grave devem manter uma dieta com baixo teor de gordura (<30% da ingestão calórica diária total), enquanto a restrição de gordura potencialmente mais severa (<15% da ingestão calórica diária total) é indicada para pacientes com TG persistentemente > 10 mmol/ L (>885 mg/dL)^{35,36}.

As recomendações de intensidade do exercício regular dependem da saúde e condicionamento físico do paciente. Nesse caso, adultos e crianças sem restrições devem manter uma rotina 30 a 60 minutos de exercícios físico, com intensidade moderada a intensa, três a cinco dias por semana. O exercício não só contribui para o equilíbrio calórico neutro ou negativo, prevenindo o ganho de peso e combatendo a obesidade, como pode aumentar a sensibilidade à insulina, melhorando a lipólise e promovendo o catabolismo das lipoproteínas ricas em TG. O manejo de outros fatores de risco é outro aspecto importante para pacientes com dislipidemia, como cessação do tabagismo, controle da pressão arterial elevada e da glicemia^{27,28}.

6. Terapia farmacológica

A prioridade da terapia medicamentosa é reduzir o LDL-C, atingindo, com isso, os limiares ou as metas de tratamento recomendados pelas

diretrizes. O nível de risco do paciente mostra o melhor momento de iniciar e qual a intensidade do tratamento. Geralmente, os medicamentos podem ser introduzidos juntamente com a intervenção no estilo de vida em pacientes de alto risco. A resposta à terapia medicamentosa e possíveis efeitos adversos devem ser avaliados com a repetição do perfil lipídico cerca de seis a oito semanas após início do tratamento, com ajustes das doses, caso necessário. Quando a terapia medicamentosa é indicada reduzir o risco de DCV aterosclerótica, um redutor de LDL é quase sempre a primeira recomendação^{27,28}.

6.1 Estatinas

As estatinas são agentes orais que inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, depletando assim o colesterol intracelular e regulando positivamente o receptor de LDL, que por sua vez aumenta o catabolismo das partículas de LDL e reduz os níveis plasmáticos de C-LDL. Exercem um efeito menor na redução da secreção de lipoproteínas contendo apo B. Essa diminuição resultante nas partículas de LDL circulantes reduz em 30% a 50% a proporção de colesterol plasmático do LDL, dependendo do agente, dose, fatores farmacogenéticos e adesão, que por sua vez, reduz a exposição da parede arterial aos efeitos deletérios do LDL³⁷.

Em meta-análise definitiva de 27 estudos randomizados com estatinas, Fulcher et al³⁸ constataram que, para cada 1 mmol/L (38,7 mg/dL) de redução do LDL-C, houve uma redução de 9% na mortalidade por todas as causas e uma redução de 21% nos principais eventos de DCV aterosclerótica. Amplamente utilizadas, as estatinas são, na maioria das vezes, bem toleradas, raramente causando miopatia grave ou toxicidade hepática. Cerca de 10% dos pacientes relatam sintomas de mialgia. Altas doses de estatinas, por sua vez, geram um risco de desenvolver diabetes em indivíduos predispostos que provavelmente o desenvolveriam em qualquer evento^{37,39}.

6.1.1 Intolerância à estatina

A intolerância às estatinas pode ser um obstáculo importante no tratamento de controle lipídico. Os efeitos adversos causados pelas estatinas que podem levar à descontinuação são vários, podendo comprometer os sistemas musculoesquelético, gastrointestinal, neurocognitivo e nervoso. Os mais prevalentes são os sintomas musculares associados às estatinas (SMAS), manifestados sob a forma de dor muscular, rigidez, sensibilidade ou câibras e geralmente se apresentam sem elevações na creatina quinase (CK)^{40,41}.

A manifestação mais comum dos SMAS envolve grandes grupos musculares proximais, como coxas, nádegas, panturrilhas e músculos das costas, geralmente em um padrão simétrico. Esses sintomas geralmente ocorrem nas primeiras quatro a seis semanas após o início do tratamento, com a possibilidade de ocorrer vários anos depois. SMAS com elevações de CK $>10 \times$ LSN são registrados em 1 em 10.000 e rabdomiólise em 1 em 100.000 indivíduos por ano de tratamento com estatina^{37,40}.

6.1.2 Gestão de SMAS

Durante a consulta é importante conscientizar o paciente sobre a indicação do tratamento com estatina e o benefício esperado com a terapia continuada. Para pacientes com SMAS e CK $<5 \times$ LSN, recomenda-se o uso de estatina sem descontinuação, caso os sintomas sejam toleráveis. Se a descontinuação for favorável, os sintomas devem ser reavaliados após duas a quatro semanas. Nesse caso, se nenhuma melhora for observada, os sintomas provavelmente não estão relacionados à estatina e o tratamento pode ser reiniciado. Se os sintomas melhorarem, é possível reiniciar o uso da estatina original ou mudar de estatina, nas doses iniciais usuais^{42,43}.

Caso os sintomas fiquem recorrentes ou a CK for $> 5 \times$ LSN na avaliação inicial, as opções incluem nova administração da estatina original em uma dose mais baixa, tentativa de uma estatina de menor intensidade ou de uma estatina de alta intensidade com meia-vida mais longa, com dosagem alterada. Das estatinas disponíveis, a sinvastatina pode estar mais associada com SMAS e a fluvastatina menos. Os sintomas musculares parecem ser dependentes da dose, mas não relacionados ao grau de redução do LDL^{42,43}.

6.2 Inibidores de PCSK9

A PCSK9 é uma serina protease encontrada em muitos tecidos, expressa principalmente no fígado e tendo como alvo o receptor de LDL-R. Leva os receptores à degradação mediada por lisossomos, diminuindo sua reciclagem e a taxa de remoção do LDL-C circulante e causando um aumento na concentração de LDL-C no sangue. Por isso, dois anticorpos monoclonais inibidores de PCSK9i (alirocumabe e evolocumabe) foram desenvolvidos e aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) em 2015, tornando-se uma opção terapêutica para pacientes com hipercolesterolemia familiar e em casos de intolerância à estatina. Segundo as diretrizes da AHA e da ESC, podem ser usados isoladamente ou em combinação com estatinas e ezetimiba para atingir os objetivos terapêuticos^{27,28}.

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado, o ODYSSEY LONG TERM⁴⁴ avaliou o efeito de 78 semanas de terapia com alirocumabe versus placebo em 2.341 pacientes com alto risco de DCV, que já estavam

recebendo a dose máxima tolerada de estatinas. Em comparação ao placebo, o alirocumabe gerou uma redução de 61,9% do LDL-C. Também foi registrada uma diminuição dos níveis de colesterol total (37,5%), colesterol não-HDL (52,3%), ApoB (54%), Lp(a) (25,6%) e triglicerídeos em jejum (17,3%), assim como níveis aumentados de ApoA1 (2,9%) e HDL-C (4,6%)^{44,45}. Em um estudo clínico, pacientes com risco de DCV moderado a alto com intolerância à estatina foram randomizados para tratamento com alirocumabe ou ezetimiba, resultando em uma redução média de 45,0% do LDL-C com alirocumabe e uma redução média de 14,6% do LDL-C com ezetimiba⁴⁶.

Avaliando 18.924 pacientes com síndrome coronariana aguda e um nível de LDL-C de 1,81 mmol/L (70 mg/dL), um nível de não-HDL-C de 2,58 mmol/L (100 mg/dL) ou um nível de ApoB de 1,56 mol/L (80 mg/dL), o ODYSSEY OUTCOMES⁴⁷, estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, promoveu um tratamento com dose máxima tolerada de estatina. Como resultado, o alirocumabe reduziu o desfecho primário – composto de morte por doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico fatal ou não fatal ou angina instável que requer hospitalização) e mortes por qualquer causa – em 15% dos participantes durante o período médio de acompanhamento de 2,8 anos.

O tratamento com evolocumabe foi foco do FOURIER⁴⁸, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que analisou 27.564 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estável e fatores de risco adicionais. O medicamento reduziu em 15% o desfecho primário – formado por morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização coronária ou internação hospitalar por angina instável. Também foi observada uma redução de 20% do desfecho secundário principal (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral) durante o período médio de acompanhamento de 2,2 anos.

A redução substancial na concentração de LDL-C promovida pela inibição de PCSK9 gerou preocupações relacionadas a sua segurança. Uma análise secundária do estudo FOURIER⁴⁹ observou uma forte relação entre o nível de LDL-C alcançado e os principais resultados cardiovasculares até níveis de LDL-C <0,2 mmol/L (7,7 mg/dL). Esses dados defendem uma redução mais agressiva do LDL-C em pacientes com DCV para níveis bem abaixo das recomendações atuais. Uma preocupação crescente após testes anteriores de PCSK9i foi a maior incidência de eventos neurocognitivos adversos no grupo de pacientes tratados com PCSK9i em comparação ao placebo^{44,45}.

Porém, tanto o FOURIER⁴⁸ quanto o ODYSSEY OUTCOMES⁴⁷ não identificaram uma diferença significativa na incidência de eventos neurocognitivos adversos entre pacientes tratados com PCSK9i versus

placebo. O EBBINGHAUS⁵⁰, estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, avaliou essa possibilidade, contanto, para isso, com a participação de um total de 1.204 pacientes do estudo FOURIER⁴⁸. Suas funções cognitivas foram analisadas prospectivamente com a realização de testes neuropsicológicos. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas na função cognitiva em uma média de 19 meses entre os pacientes que receberam evolocumabe ou placebo em adição à terapia com estatina. Nenhuma associação entre os níveis de LDL-C e alterações cognitivas foi registrada neste estudo. Os efeitos adversos do PCSK9i são geralmente leves e incluem infecções do trato respiratório superior, reações no local da injeção e nasofaringite⁵¹.

6.3 Ácido bempedóico (AB)

Expressa principalmente no fígado, a enzima acil-CoA sintetase 1 (ACSVL1) converte a pró-droga AB no metabólito ativo ETC-1002-CoA. Após ativação, o AB inibe o ATP citrato liase, resultando em uma redução nos níveis de acetil-CoA na via de síntese de colesterol, relacionados à HMG-CoA redutase, alvo molecular das estatinas. Isso gera uma diminuição na síntese de colesterol, levando a uma regulação positiva do LDL-R e uma conseqüente redução dos níveis de LDL-C. A ativação da proteína quinase ativada por AMP, por sua vez, promove a fosforilação inibitória da HMG-CoA redutase e acetil-CoA carboxilase, melhora a regulação da glicose e reduz a produção de quimiocinas pró-inflamatórias em macrófagos humanos^{52,53}. O músculo esquelético não pode ativar a pró-droga devido à ausência da enzima ACSVL1, resultando na redução dos efeitos musculares adversos, que muitas vezes complicam a terapia com estatinas⁵⁴.

O BA é uma nova molécula oral de uso diário, com meia-vida de 15 a 24 horas. O primeiro estudo de fase 2 contou com participação de 177 indivíduos, sendo 133 pacientes com hipercolesterolemia e triglicerídeos normais ou elevados avaliados com o objetivo de verificar a eficácia e segurança do AB na redução do LDL-C em comparação ao placebo. Após 12 semanas de tratamento os níveis de LDL-C foram significativamente reduzidos – em média 18, 25 e 27% em doses de 40, 80 e 120 mg, respectivamente – em comparação com uma média de 2% de participantes tratados com placebo. O AB também reduziu os biomarcadores aterogênicos ApoB, partículas colesterol não-HDL e LDL⁵².

Estudo multicêntrico de fase 3, o CLEAR Harmony⁵⁵ investigou 2.230 pacientes com DCV aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), LDL-C > 1,81 mmol/L (> 70 mg/dL), submetidos a um tratamento com uma dose máxima tolerada de estatina randomizada durante 52 semanas. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber AB (180 mg) ou placebo. Uma avaliação após 12 semanas observou que o nível médio de LDL-C diminuiu 18,1% em relação ao placebo. Nenhuma

diferença significativa em relação aos eventos adversos foi encontrada entre os dois grupos. Porém, a AB levou a uma maior incidência de eventos adversos, resultando em descontinuação e gota.

O ensaio fase 3 CLEAR Wisdom⁵⁶ avaliou a redução dos níveis de LDL-C em pacientes com dose máxima tolerada de estatina, LDL-C > 70 mg/dL, DCV aterosclerótica e/ou HeFH. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber AB (180 mg) versus placebo, sendo registrada uma redução de 15,1% de LDL-C no grupo AB versus 2,4% no grupo placebo. O CLEAR Serenity⁵⁷, estudo randomizado de fase 3 de 24 semanas, contou com a participação de 345 pacientes com intolerância à estatina e diagnosticados hipercolesterolemia. O grupo foi aleatoriamente designado para receber AB ou um placebo. Na 12ª semana, o grupo que recebeu AB obteve uma redução significativa do LDL-C e uma menor incidência de mialgia em comparação ao placebo, sem alterações significativas no HDL-C e níveis de triglicérides.

Em todos os estudos CLEAR⁵⁵⁻⁵⁷, os eventos adversos mais frequentes associados à terapia com AB foram infecções do trato urinário (4,5%), redução do filtrado glomerular (0,7%), cefaleia (2,8%), hiperuricemia (2,1%) e gota (1,4%), sendo o medicamento também relacionado a um risco reduzido de aparecimento ou agravamento de diabetes mellitus.

6.4 Inclisiran

O uso de pequenos RNA interferentes (siRNA) é outra estratégia que visa reduzir a secreção de PCSK9. Os siRNAs bloqueiam a expressão de genes específicos com sequências de nucleotídeos complementares, silenciando seletivamente a tradução de seus mRNAs alvo complementares. O inclisiran é um siRNA sintético de ação prolongada, administrado via subcutânea, conjugado com carboidratos N-acetilgalactosamina. Liga-se aos receptores da asialoglicoproteína no fígado, resultando na sua captação e na supressão da produção hepática de PCSK9, elevando o LDL-R nas membranas dos hepatócitos e diminuindo os níveis circulantes de LDL-C⁵⁸.

As concentrações plasmáticas máximas de Inclisiran são alcançadas após 4 horas, com uma meia-vida plasmática de 5 a 10 horas, que não é influenciada pela insuficiência renal. Após uma única injeção, os efeitos da droga no LDL-C são revertidos a uma taxa de cerca de 2% ao mês⁵⁹. Os ensaios ORION foram realizados mundialmente, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do inclisiran em uma população específica, incluindo aqueles com DCV aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar estabelecidos e aqueles com alto risco de DCV aterosclerótica².

Ensaio clínico de fase 3, o estudo ORION-9⁶⁰ analisou 482 pacientes – 47% homens; idade mediana 56 anos; 3,95 mmol/L (153 mg/dL) média

basal de LDL-C – com HeFH, aleatoriamente designados para receber injeções de 300 mg de inclisiran sódico ou placebo no 1º dia, 3º mês, 9º mês e 15º mês. Após 17 meses, o nível de LDL-C aumentou 8,2% no grupo placebo, enquanto foi observada uma redução de 39,7% no grupo inclisiran. A variação percentual média de tempo no nível de LDL-C entre o 3º mês e o 18º mês aumentou 6,2% no grupo placebo e uma redução de 38,1% foi observada no grupo inclisiran. Houve reduções significativas nos níveis de LDL-C em todos os genótipos de HF, enquanto eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos.

O estudo ORION-10⁶¹ avaliou pacientes com DCV aterosclerótica, enquanto o estudo ORION-11⁶² contou com a participação de pacientes submetidos à terapia com estatina, na dose máxima tolerada, com DCV aterosclerótica ou risco equivalente de DCV aterosclerótica, que apresentavam níveis elevados de LDL-C. Um total de 1.561 participantes com LDL-C na linha de base de 2,71 0,99 mmol/L (104,7 38,3 mg/L) e 1617 pacientes, com níveis de LDL-C na linha de base de 2,73 1,01 mmol/L (105,5 39,1 mg/dL) foram randomizados nos ensaios ORION-10 e 11, respectivamente. Aleatoriamente, 284 mg de inclisiran ou placebo injetáveis foram administrados no 1º dia, 3º mês e a cada 6 meses durante 18 meses. Após 17 meses de tratamento, o inclisiran reduziu os níveis de LDL-C em 52,3% e 49,9% nos ensaios ORION-10 e 11, respectivamente. Os eventos adversos foram semelhantes nos grupos de inclisiran e placebo em cada estudo, embora as reações no local da injeção tenham sido mais frequentes com inclisiran do que com placebo, sendo consideradas leves e sem nenhuma gravidade ou persistência².

6.5 Agonistas LXR

Os receptores X do fígado (LXRs) são fatores de transcrição que desempenham um papel fundamental na homeostase lipídica e no transporte reverso do colesterol (ReCT), um processo pelo qual o HDL transporta o excesso de colesterol das estruturas extra-hepáticas de volta ao fígado para metabolismo e excreção. LXRs incluem duas isoformas, LXR α – expresso no pulmão, intestino, fígado, rim, tecido adiposo e imunócitos – e LXR β – expresso de forma ubíqua. Ambos são receptores ativados por ligantes nucleares, sendo a ligação de oxisteróis e outros metabólitos do colesterol ao LXR capaz de promover uma mudança de conformação que causa liberação de correpressores, recrutamento de coativadores e transcrição de genes-alvo^{63,64}.

A ativação de LXR em macrófagos induz o efluxo de colesterol, regulando positivamente o cassete de ligação do ATP ABCA1 e ABCG1. Estudos demonstraram que ABCA1 promove o efluxo de colesterol por ligação à apolipoproteína A-I. Além de seu efeito no metabolismo lipídico, desempenha um importante papel anti-inflamatório. Os LXRs também

reduzem a absorção intestinal de colesterol e promovem a excreção intestinal, aumentando a expressão da apolipoproteína E e diminuindo a regulação de Niemann-Pick C1-like⁶⁵. A estimulação dos LXRs revelou-se como um potencial mecanismo de ação para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Apesar das propriedades antiateroscleróticas e anti-inflamatórias dos agonistas de LXR, o agonismo total de LXR natural ou sintético aumenta a lipogênese hepática, levando a hipertrigliceridemia e esteatose hepática⁶⁶.

6.6 Agonistas PPAR

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs) pertencem ao grupo dos receptores hormonais nucleares, formando um subgrupo de três fatores de transcrição ativados por ligantes. Os PPARs desempenham uma função relevante na homeostase lipídica, regulando muitos aspectos do metabolismo lipídico. São proteínas ativadas pelo ligante nuclear que, após a ativação, modulam a transcrição dos genes-alvo que controlam e regulam a homeostase, o metabolismo da glicose, triglicerídeos e lipoproteínas, a proliferação celular, a função do tecido vascular e a inflamação⁶⁷.

O NR1C1, NR1C2 e NR1C3 são os três isotipos de PPARs mais estudados e entre os agonistas do PPAR destacam-se os fibratos utilizados no tratamento da dislipidemia, capazes de reduzir, principalmente, os níveis plasmáticos de triglicerídeos, modular o HDL-C e o LDL-C e fornecer um efeito cardioprotetor de longo prazo. As tiazolidinedionas são usados para tratar diabetes mellitus, enquanto rosiglitazona e pioglitazona são sensibilizadores de insulina utilizados como agentes hipoglicemiantes orais. Os agonistas PPAR ainda não são utilizados na prática clínica, embora ensaios clínicos tenham relatado resultados promissores².

6.7 Inibidores de ANGPTL3

As proteínas semelhantes à angiopoietina (ANGPTLs) surgiram como importantes reguladores do metabolismo das lipoproteínas e novos alvos para modular os níveis lipídicos e o risco de DCV. Codificada pelo gene ANGPTL3, a proteína ANGPTL3 está localizada no cromossomo 1p31 em humano, composta por 460 aminoácidos e pertencente à família de proteínas semelhantes à angiopoietina, sendo secretada no fígado. Contém um domínio N-terminal de ligação à heparina que aumenta os níveis circulantes de TG, suprimindo reversivelmente o efeito catalítico da lipoproteína lipase (PPAR), um domínio espiralado e o fibrinogênio C-terminal, que pode se ligar ao receptor da integrina 3 e facilitar a progressão da angiogênese⁶⁸.

Uma região ligante entre os domínios N- e C-terminal funciona como um sítio de clivagem de furina, necessário para a ativação biológica do ANGPTL3. O ANGPTL3 é um regulador essencial dos níveis circulantes de TG por meio da inibição reversível da atividade catalítica da LPL, enzima responsável pela depuração das lipoproteínas ricas em triglicerídeos circulantes, quilomícrons e VLDL, levando à formação de remanescentes de quilomícrons e lipoproteínas de densidade intermediária. Além disso, ANGPTL3 inibe a associação de LPL com proteína 1 de ligação a HDL ancorada ao glicosilfosfatidilinositol, uma proteína expressa em células endoteliais capilares que desempenham um papel essencial na ligação de LPL ao lúmen capilar^{68,69}.

A inibição de ANGPTL3 levou a uma diminuição dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, ApoB, LDL-C e HDL-C pela inibição da atividade da enzima lipase endotelial. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a perda de função e a inativação ou expressão diminuída de ANGPTL3 estão associadas a uma redução nos níveis plasmáticos de TGs, LDL-C, HDL-C e, consequentemente, ao risco de eventos CV. A inibição farmacológica de ANGPTL3, portanto, pode ser uma estratégia terapêutica promissora para diminuir os níveis lipídicos⁷⁰.

6.8 Mipomersen

Oligonucleotídeo antisense, o mipomersen é capaz de se ligar ao mRNA de ApoB-100 para impedir a tradução da proteína ApoB, a apolipoproteína primária associada ao LDL-C. Após injeção subcutânea, ele é transportado para o fígado, causando a degradação seletiva do mRNA da ApoB-100 e, consequentemente, a diminuição da produção de LDL, VLDL e Lp(a)⁷¹. Atualmente, o mipomersen é aprovado pela FDA, sendo uma opção adjuvante à terapia hipolipemiante para hipercolesterolemia familiar de pacientes em que o alvo do LDL-C não é atingido adequadamente⁷².

Em estudos de fase 3, pacientes com hipercolesterolemia moderada a grave, em terapia hipolipemiante máxima, foram randomizados para 200 mg de mipomersen por semana ou placebo. Após 26 semanas, os resultados mostraram reduções significativas nos níveis de LDL-C, ApoB, colesterol total e Lp(a). McGowan et al⁷³ identificaram uma redução significativa nos níveis de LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia grave em terapia hipolipemiante máxima, enquanto Stein et al⁷⁴ observaram uma diminuição importante nos níveis de LDL-C e apoB em pacientes com HFHe em terapia com estatinas máxima tolerada. Thomas et al⁷⁵, por sua vez, verificaram que pacientes sem hipercolesterolemia familiar, mas com alto risco de DCV, níveis de LDL-C 2,58 mmol/L (100 mg/dL), em terapia hipolipemiante tolerada ao máximo no primeiro estudo de fase 3, tiveram uma redução significativa no LDL-C e nos níveis de ApoB.

Nesses estudos, os principais efeitos colaterais foram reações no local da injeção, sintomas semelhantes aos da gripe, aumento das transaminases hepáticas e aumento da gordura hepática, sugerindo um possível efeito hepatotóxico^{73,74}. Devido ao risco de hepatotoxicidade, a FDA recomenda que os níveis basais de transaminases, bilirrubina total e fosfato alcalino sejam medidos e monitorados pelo menos uma vez por mês durante o primeiro ano e a cada 3 meses durante o segundo ano de tratamento. Também é necessária uma avaliação de risco e estratégia de mitigação para gerenciar efeitos colaterais graves. Caso os sintomas clínicos de lesão hepática forem acompanhados por um aumento nos níveis de transaminases superior a três vezes o limite superior do normal, o tratamento deve ser descontinuado. O mipomersen é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave ou doença hepática ativa⁷¹.

6.9 Lomitapida

Pacientes hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) têm um risco elevado de DCV, devido aos níveis elevados de C-LDL. Agentes hipolipemiantes convencionais, muitas vezes, são insuficientes no manejo da doença, comprovando a necessidade de terapias potenciais capazes de reduzir o LDL-C. Novos medicamentos estão surgindo para o tratamento da HFHo, incluindo a lomitapida, um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos (MTP) microsossomal, aprovado, em 2012, em vários países⁷⁶.

A lomitapida atua por meio de um mecanismo independente do LDL-R, visando a etapa limitante da síntese de lipoproteínas. Especificamente, ela impede a transferência de lipídios, ligando-se diretamente ao MTP e bloqueando sua atividade no fígado e intestino, resultando na redução da produção de lipoproteínas, especialmente de lipoproteínas contendo Apo B. Com isso, os níveis de lipídios plasmáticos diminuem, incluindo os de LDL-C. Esse mecanismo de ação era um acúmulo de partículas de VLDL e LDL no fígado e níveis mais baixos de lipoproteína contendo ApoB no plasma. A lomitapida é administrada por via oral, sendo metabolizada pelo fígado pelo CYP3A4, do qual é um forte inibidor, aumentando assim a exposição das estatinas na coadministração^{76,77}.

Agindo por meio de uma via independente de LDL-R, a lomitapida gerou uma redução significativa dos níveis de LDL-C dependentes da dose, quando testada em pacientes com HFHo e baixa atividade residual de LDL-R durante ensaios de fase 2⁷⁸ e fase 3⁷⁹. De forma geral, esse inibidor de MTP pode reduzir os níveis de LDL-C em mais de > 50% dos pacientes com HFHo, alcançando alvos de LDL-C não registrados por outras terapias hipolipemiantes. Esses dados foram confirmados por um estudo de extensão de fase 3, de 246 semanas, mostrando que 74% dos pacientes atingiram as metas de LDL-C adicionadas à terapia hipolipemiante máxima tolerada. Além disso, foi destacado o uso potencial de lomitapida em pacientes não HFHo

com hipercolesterolemia que não atingem os níveis alvo de LDL-C, apesar do uso de doses máximas toleradas de outros agentes hipolipemiantes⁸⁰.

6. 10 Volanesorsen

Apolipoproteína C-III (ApoC-III) desempenha um papel importante na regulação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos sendo, portanto, essencial para o metabolismo das lipoproteínas. É um componente do triglicerídeos ricos em lipoproteínas (TRL), sintetizado principalmente no fígado. É conhecido por inibir a hidrólise mediada por lipoproteína lipase (LPL) e prejudicar a absorção hepática mediada por receptor de remanescentes de TRL. Em concentrações mais elevadas, a ApoC-III está associada tanto ao comprometimento da lipólise quanto ao da depuração de TRL da corrente sanguínea, pois inibe a atividade da lipase hepática, enzima que atua na conversão de VLDL em lipoproteína de densidade intermediária (LDI) e LDL e no remodelamento de HDL. Isso leva ao acúmulo de VLDL aterogênico e remanescentes de quilomícrons⁸¹.

Estudo de fase 3 multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, o COMPASS⁸² buscou investigar a eficácia e segurança de volanesorsen em pacientes com hipertrigliceridemia grave multifatorial ou familiar síndrome de quilomiconemia (FCS), que tinha um IMC de 45 kg/m² ou menos e um TG plasmático em jejum de 5,65 mmol/L (500 mg/dL) ou mais. Os participantes, nesse caso, foram distribuídos aleatoriamente para tratamento subcutâneo uma vez por semana com 300 mg de volanesorsen ou placebo, durante 26 semanas. Os resultados mostraram que o volanesorsen reduziu as concentrações plasmáticas médias de TG após três meses em 71,2% versus 0,9% no grupo placebo. Os principais eventos adversos observados foram relacionados à tolerabilidade, incluindo reações no local da injeção. A doença do soro ocorreu em um paciente e a contagem de plaquetas diminuiu para menos de 50.000/L em um participante do grupo volanesorsen.

Digenio et al⁸³ observaram uma melhora na dislipidemia metabólica em pacientes com diabetes tipo 2, com uma forte relação entre a melhora da sensibilidade à insulina e a supressão de ApoC-III e TG no plasma. Em maio de 2019, a European Medicines Agency (EMA) concedeu autorização de comercialização para volanesorsen como adjuvante da dieta em pacientes adultos com resposta inadequada à dieta e terapia de redução de TG e com síndrome de quilomiconemia familiar geneticamente confirmada, que apresentam alto risco de pancreatite. Com isso, o inibidor ApoC-III inaugura uma nova era de agentes hipolipemiantes que visam controlar o TRL, podendo, como agentes não estatinas, reduzir a progressão e as consequências da aterosclerose²⁸.

Referências

1. World Health Organization (WHO). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
2. Kosmas CE, Pantou D, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Uceta, RE, Guzman E. New and emerging lipid-modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Drugs Context*. 2021;10:1–22.
3. Jeong J, Kim M. Awareness and related factors of dyslipidemia in menopausal women in Korea. *Healthcare*. 2022;10(1):112.
4. Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, Yang Y, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Scientific Reports*. 2022;12(1):927.
5. Han KT, Kim S. Lipid-lowering drug adherence and combination therapy effects on gastrointestinal cancer in patients with dyslipidemia without diabetes: a retrospective cohort study in South Korea. *BMC Cancer*. 2022;22(1):156.
6. Ouchi G, Komiya I, Taira S, Wakugami T, Ohya Y, et al. Triglyceride/ low-density-lipoprotein cholesterol ratio is the most valuable predictor for increased small, dense LDL in type 2 diabetes patients. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):4.
7. Abdissa D, Hirpa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):39.
8. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, et al. Pathophysiology of mild hypercortisolism: from the bench to the bedside. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):673.
9. Pathak P, Kanshana JS, Kanuri B, Rebello SC, Aggarwal H, et al. Vasoreactivity of isolated aortic rings from dyslipidemic and insulin resistant inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 2019;855:90–97.
10. Aggarwal H, Pathak P, Singh P, Gayen JR, Jagavelu K, et al. Systemic insulin resistance and metabolic perturbations in chow fed inducible nitric oxide synthase knockout male mice: partial reversal by nitrite supplementation. *Antioxidants*. 2020;9(8):736.

11. Gheibi S, Jeddi S, Carlström M, Gholami H, Ghasemi A. Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. *Nitric Oxide*. 2018;75:27–41.
12. Liu L, Zhao J, Zhang R, Wang X, Wang Y, et al. () Serum untargeted metabolomics delineates the metabolic status in different subtypes of non-alcoholic fatty liver disease. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;200(5):114058.
13. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109-121.
14. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*. 2011;57(3):392-410.
15. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*.2004;303(5661):1201-1204.
16. Howles PN. Cholesterol absorption and metabolism. *Methods Mol Biol*. 2016;1438:177-197.
17. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2017;8(1):1-8.
18. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):200-206.
19. Levy E, Poinot P, Spahis S. Chylomicron retention disease: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(2):134-139.
20. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-362.
21. Young SG, Fong LG, Beigneux AP, et al. GPIHBP1 and lipoprotein lipase, partners in plasma triglyceride metabolism. *Cell Metab*. 2019;30(1):51-65.
22. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, et al. Apolipoprotein C-II: new findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*. 2017;267:49-60.
23. Au DT, Strickland DK, Muratoglu SC. The LDL receptor-related protein 1: at the crossroads of lipoprotein metabolism and insulin signaling. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8356537.

24. Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(2):149-154.
25. Zhang H. Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29:218-223.
26. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:95-116.
27. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–1143.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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;41:111–188.
29. Précoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(4):787-891.
30. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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;38:2459–2472.
31. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and metanalysis. *JAMA*. 2016;316:1289–1297.
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
33. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2293–2300.

34. Navar AM, Taylor B, Mulder H, et al. Association of prior authorization and out-of-pocket costs with patient access to pcsk9 inhibitor therapy. *JAMA Cardiology*. 2017;2:1217–1225.
35. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:36–49.
36. Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:455.
37. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):809–822.
38. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405.
39. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526–2539.
40. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):157–173.
41. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):301–310.
42. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–414.
43. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(4):401–408.
44. 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.

45. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Avena M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–1499.
46. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758–769.
47. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
48. Hadjiphilippou S, Ray KK. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47:153–155.
49. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the pcsk9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390:1962–1971.
50. Giugliano RP, Sabatine MS, Ott BR. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:1997.
51. Kosmas CE, Skavdis A, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Echavarria Uceta R, et al. Safety and tolerability of PCSK9 inhibitors: current insights. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2020; 12:191–202.
52. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): An investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:61.
53. Filippov S, Pinkosky SL, Lister RJ, Pawloski C, Hanselman JC, Cramer CT, et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J Lipid Res*. 2013;54:2095–2108.
54. Sirtori CR, Yamashita S, Greco MF, Corsini A, Watts GF, Ruscica M. Recent advances in synthetic pharmacotherapies for dyslipidaemias. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1576–1596.
55. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022–1032.
56. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated

statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1780–1788.

57. Jia X, Virani SS. CLEAR Serenity trial: more clarity for the future of bempedoic acid in patients unable to take statins? *J Am Heart Assoc*. 2019;8:E012352.

58. 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;382:1507–1519.

59. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:77–89.

60. Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, Wright RS, Kallend D, Wijngaard P., et al. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: A pre-specified analysis from ORION-1. *Cardiovasc Res*. 2021;117:284–291.

61. Dyrbus K, Gasior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-new hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol*. 2020;14:16–27.

62. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *Biodrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2020;34:1–9.

63. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver x receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes*. 1997;46:1319–1327.

64. Heine G, Dahten A, Hilt K, Ernst D, Milovanovic M, Hartmann B, et al. Liver X receptors control IgE expression in B cells. *J Immunol Baltim Md*. 2009;182:5276–5282.

65. Zhang S, Li L, Wang J, Zhang T, Ye T, Wang S, et al. Recent advances in the regulation of ABCA1 and ABCG1 by lncRNAs. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2021;516:100–110.

66. Baranowski M. Biological Role of Liver X Receptors. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol. Soc*. 2008;59:31–55.

67. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- α and PPAR- γ . *Future Cardiol.* 2017;13:279–296.
68. Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:731–739.
69. Lu X. Structure and function of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) in atherosclerosis. *Curr Med Chem.* 2020;27:5159–5174.
70. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O’dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377: 211–221.
71. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The Role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:467.
72. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev.* 2012;20:90–95.
73. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS ONE.* 2012;7:e49006.
74. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2012;126:2283–2292.
75. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein b synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2178–2184.
76. Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:403–414.

77. Stefanutti, C. Lomitapide-A microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:38.
78. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:148–156.
79. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2013;381;40–46.
80. Stefanutti C, Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, Theron HD, Marais AD, et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia—a post-hoc analysis of a phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis.* 2015;240:408–414.
81. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein c-iii in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015;373:438–447.
82. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:264–275.
83. 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;39:1408–1415.