

Ezetimib monoterapisinin lipoprotein (a) ve diğer lipid parametreleri üzerine etkisi

Bülent BİLİR*, Betül EKİZ BİLİR**, Mümtaz TAKIR***, Yaşar SERTBAŞ****, Can Murat AKINCI*****
Hilmi ÇİFTÇİ*****

ÖZET

Ezetimib etken maddeli farmasötik preparatın tek başına uygulanarak, lipid moleküllerini düşürücü etkisi üzerine birçok araştırmada yer verilmiştir. Ancak, bu farmakolojik ajanın tek başına lipoprotein-(a) üzerine etkisinin araştırıldığı klinik çalışmalara literatürde az rastlanmaktadır. Bu yüzden bu çalışmada, ezetimibin, Lipoprotein-(a) ve diğer lipid parametrelerinin üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Dahiliye polikliniğine başvuran ve hiperlipidemi tanısı alan olgulara, 3 aylık ezetimib tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası; total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein ve trigliserid ile lipoprotein-(a) düzeyleri biyokimyasal olarak test edildi. Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistiklerine ilave olarak, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, eşleştirilmiş serilerde t testi, parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Tedavi sonrasında, total kolesterol, LDL ve lipoprotein-(a) düzeylerinde düşüş saptanmış olup, anılan diğer lipoproteinlerde ve trigliserit düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hiperlipidemi tedavisinde ezetimib, diğer antihiperlipidemik ilaçlara bir ek tedavi ya da tek başına alternatif bir tedavi olabilir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, ezetimib, lipoprotein-(a)

SUMMARY

The effect of ezetimibe monotherapy on lipoprotein-(a) and other lipid parameters

The effect of ezetimibe monotherapy on decreasing lipid molecules has been widely studied in the literature so far, but scarce number of clinical studies have evaluated the effect of this pharmacological agent on lipoprotein-(a). In our study, we aimed to evaluate the effect of ezetimibe monotherapy on lipoprotein-(a) and other lipid parameters with clinical aspects. Ezetimibe monotherapy for three months was used for the hyperlipidemic patients admitted to our internal medicine outpatient clinic. Lipoprotein-(a) total cholesterol, low-density lipoprotein, very-low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and triglyceride levels before and after ezetimibe therapy were subjected to biochemical analysis. In addition to descriptive statistics of data, paired-t-test and Pearson Correlation analysis were used. All results were evaluated within 95% confidence interval and considered as statistically significant if p values were lower than 0.05. After treatment lipoprotein-(a), total cholesterol, and LDL-cholesterol levels decreased but the changes in very low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and triglyceride levels were not statistically significant ($p > 0.05$). In the treatment of hyperlipidemia, ezetimibe can be an adjunct to other antihyperlipidemic drugs or an alternative monotherapy.

Key words: Atherosclerosis, ezetimibe, lipoprotein-(a)

GİRİŞ

Gelişen teknoloji sayesinde insan ömrü uzamakla beraber, kardiyolojik hastalıkların görülme olasılığı artmıştır. Bunun sonucunda ülkelerin ekonomilerine, ekstra mali yük getirmiştir. Yapılan farmakoekonomik araştırmalar, koruyucu hekimliği ön plana çıkararak, hastalıklar oluşmadan önce önlem alınmasını önermiştir^(1,2).

arak, hastalıklar oluşmadan önce önlem alınmasını önermiştir^(1,2).

Aterosklerozla bağlı vasküler hastalıklara neden olan ve aterosklerozdan bağımsız olarak görülebilen risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmıştır. Bilindiği üzere bu risk faktörleri birbirleriyle sinerjistik etki

Geliş tarihi: 29.05.2015

Kabul tarihi: 09.06.2015

*Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ.

**Sağlık Bakanlığı, Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ

***Sağlık Bakanlığı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

****Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

*****Sağlık Bakanlığı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Bülent Bilir, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 100. Yıl Mah. Tunca Cad. 59100-Süleymanpaşa-Tekirdağ

e-mail: bulentbilir@yahoo.com

göstererek, kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır. Kardiyovasküler mortaliteyi azaltabilmek için, başta hiperlipidemi olmak üzere bu risk faktörlerinin kontrolü gerekmektedir ⁽³⁾.

Günümüzde araştırmalar, kardiyovasküler hastalık riskini saptayarak, etkin ve güvenilir tedavi modaliteleri oluşturmak amacıyla yeni biyokimyasal belirteçler üzerinden tanı ve tedavi planı geliştirmeye yönelik odaklanmıştır.

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B ve plazminojen'lere kimyasal olarak benzer yapıda olan lipoprotein-(a) [Lp(a)]'da bu belirteçlerin arasında yer almıştır ⁽⁴⁾. Geçmişten günümüze bir çok araştırmada; Lp(a)'nın kardiyovasküler hastalıkların artırdığı hâlen tartışmalıdır ^(5,6).

HMG- CoA redüktaz inhibitörleri ile istenilen LDL-K hedef değerlerine ulaşamayan olgularda; statinlere ilave ve/veya monoterapide; 2-azetidionlar ailesinin ilk üyesi ezetimib kolesterol seviyelerini düşürmek amacıyla kullanılmıştır ^(7,8).

Bu araştırmada, literatür ışığında ezetimib monoterapisinin, Lp(a) ve beraberinde diğer lipid parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

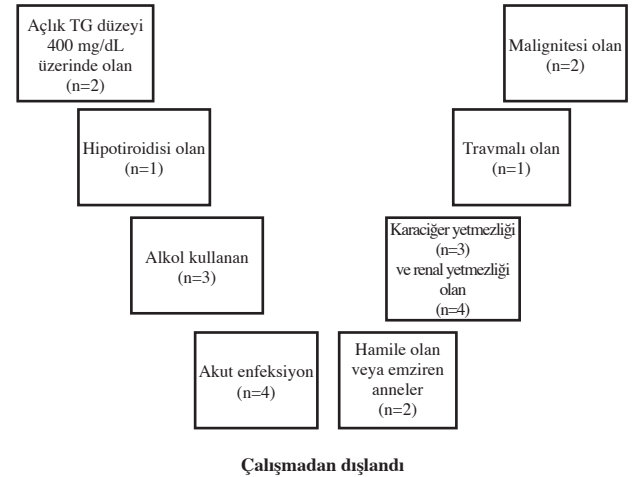
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bakanlığına ait Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi. Araştırma; Helsinki Bildirgesi doğrultusunda, olgulardan alınan bilgilendirilmiş gönüllü olur form rızaları neticesinde gerçekleştirildi. Lipoprotein-(a) düzeyleri, Dade Behring cihazı ile heparinize plazma veya serum santrifüje edildikten sonra, BN Prospec serum kullanılarak, partikülle-güçlendirilmiş immüno-nefelometrik yöntemle ölçüldü. Kullanılan kit N Lateks Lp(a) reaktifi olup içerisinde 3x2 mL N Latex Lp(a) reaktifi içeren poliklonal tavşan antikorları barındırmakta idi (Katalog≠KAI-044; minimum ölçüm değeri 2 mg/dL, intra assay CV değeri % 3,02 - % 3,65 aralığındadır).

Total kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-K) ve trigliserit (TG) ölçümlerinde kullanılan cihaz Olympus (≠5200-AU) marka idi. Ölçümler spektrofotometrik olarak tayin edildi ve analizlere ait tüm sonuçlarımız "mg/dL" cinsinden gösterildi.

Hasta seçim ölçütleri

Bu araştırma; Sağlık Bakanlığı, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merdivenköy Dâhiliye polikliniklerine, 2005 ila 2006 yılları arasında, 210 gün süresince Dâhiliye Polikliniğine başvuran 90 olguda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma grubundaki hastalar, 12 haftalık yaşam tarzı değişikliğinden oluşan birinci basamak tedavisi ve diyetle rağmen, rehberlerde belirtilen kriterlere göre ilaçla tedavi endikasyonu olan olgulardan seçildi ⁽⁹⁾. Bu rehber doğrultusunda; hastane tedavisi gerektirecek evre III veya evre IV kalp yetmezliği, son altı aylık zaman diliminde geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da kontrol altına alınamayan aritmili olgular (n=7) da çalışmadan dışlandı. Buna ek olarak; ikincil hiperlipidemi geliştirebilecek olgular da dâhil olmak üzere, yine bazı olgular çalışmaya dâhil edilmedi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmadan dışlanma kriterleri.

Kalan 61 olgu içerisinde, malabsorbsiyonla seyreden gastrointestinal hastalığa sahip (n=1), tedaviyi reddedebileceği ya da tedavisine uyumsuzluk gösterebileceği düşünülen (n=3) olgular da çalışmadan dışlandı. Son 2 ay içinde herhangi bir antihiperlipidemik ajan

kullanmayan 57 olgu çalışmaya dâhil edildi.

Olguların anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri gerçekleştirildi. Elektronik ortamda standart bir form oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, sigara ve hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) varlığı ve kullandıkları ilaçlar, oluşturulan bu standart forma kaydedildi. Tüm hastalara 12-derivasyonlu elektrokardiyogram çekildi.

Klinik-laboratuvar değerlendirmeleri ve lipid değerleri incelenen olgulara ezetimib 10 mg/gün tedavisi başlandı. Hastalar çalışmaya başlanırken, altıncı haftada ve üçüncü ay da olacak şekilde, üç farklı zaman diliminde değerlendirildi. Hataları minimize edebilmek için aynı değerlendirmeler aynı doktorlar tarafından gerçekleştirildi. Daha sonra LDL-kolesterol; “Total kolesterol - (HDL-K + TG/5)” formülü kullanılarak hesaplandı (10).

İstatistik analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistik değerlendirilmesi için Statistical Package for Social Sciences for Windows 13.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, eşleştirilmiş serilerde Paired-t testi, parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

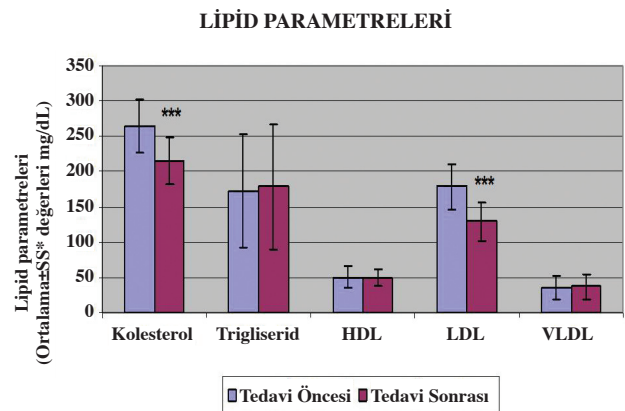
BULGULAR

Demografik verilerinin hesaplanması sonucunda çalışmaya dâhil edilen olguların; ortalama yaşlarının $55,46 \pm 8,33$ yıl ve 47’sinin kadın (% 82,46) olmakla beraber, 10’unun erkek (% 17,54) olduğu görüldü. Sigara içme öyküsüne sahip olan 11 olgu (% 19,30), HT tanılı 24 olgu (% 42,11), aile öyküsüne sahip 13 (% 22,81) ve diyabeti olan 9 olgu (% 15,79) olduğu kaydedildi.

Çalışma kapsamına dâhil edilen olguların tedavi öncesi ortalama kolesterol ve TG düzeyleri sırası ile $264,67 \pm 38,23$ mg/dL ve $173,07 \pm 80,06$ mg/

dL olarak bulunurken; ortalama LDL-K; HDL-K ve VLDL-K düzeylerinin sırası ile; $179,05 \pm 31,52$ mg/dL, $50,68 \pm 14,78$ mg/dL ve $35,28 \pm 16,61$ mg/dL olduğu raporlandı.

Başlangıçta analiz edilen ve ortalama $26,37 \pm 25,30$ mg/dL olarak saptananan Lp(a) düzeyine sahip olguların, 12 hafta boyunca kullandıkları 10 mg/gün pozolojideki ezetimib tedavisi sonrası ulaşılan lipid değerleri ortalamaları hesaplandı (Şekil 2; Tablo 1).



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası lipid parametrelerinde gözlenen değişiklik (*: SS: Standart sapmayı simgelemektedir).

Tablo 1. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası lipid değerleri ortalama değerlerinin değişimi.

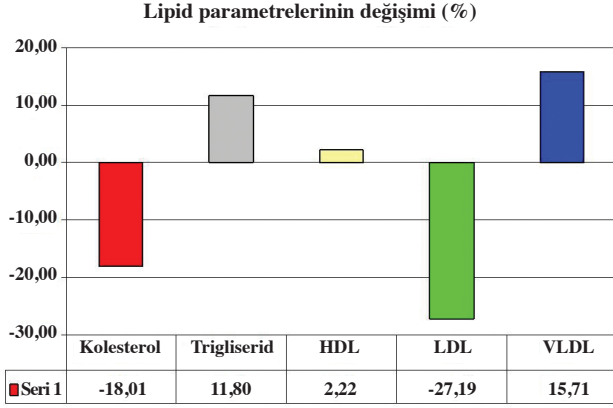
	Tedavi Öncesi Ortalama SD	Tedavi Sonrası Ortalama SD	P değeri
Total kolesterol	264,67±38,23	215,67±33,27	$p < 0,001^*$
LDL-kolesterol	179,05±31,52	129,26±27,70	$p < 0,001^*$
HDL-kolesterol	50,68±14,78	49,84±10,90	$p > 0,05$
VLDL-kolesterol	35,28±16,61	36,68±17,23	$p > 0,05$
Trigliserit	173,07±80,06	179,15±89,03	$p > 0,05$
Lipoprotein (a)	26,37±25,30	22,71±19,21	$p < 0,05^{**}$

*: Paired-t test; $p < 0,001$ ve **: Pearson korelasyon test; $p < 0,05$.

Tedavi sonrası total kolesterol düzeyinde görülen düşüş, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Tedavi sonrası bu düşüş oranı ortalama % 18,01 oranında gözlemlenmiştir. Tedavi sonrası LDL-K düzeyinde görülen düşüş, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken ($p < 0.01$) tedavi sonrası bu oranın ortalama % 27,19 olduğu gözlemlendi.

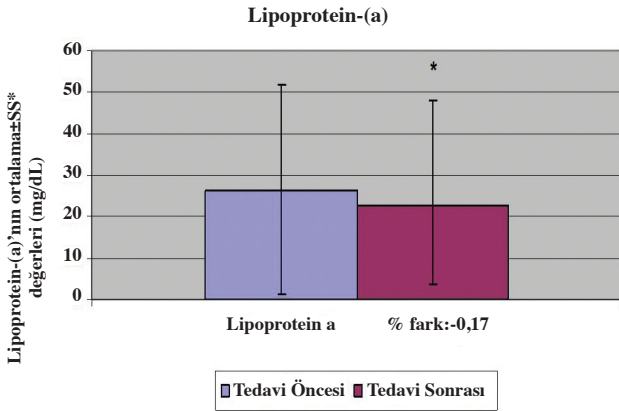
Hesaplamalar sonrasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası; HDL-K düzeyinde görülen % 2,22’lik oran-

da artan değişimin ve VLDL-K ve TG düzeyinde görülen ortalama artışlar sırası ile % 15,71 ve % 11,80 oranlarında görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ($p>0.05$) raporlandı (Şekil 3).



Şekil 3. Lipid parametrelerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişim yüzdelerinin dağılım grafiği.

Tedavi öncesine göre, tedavi sonrası Lp(a) düzeyinde görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), tedavi öncesine göre tedavi sonrası düşüş oranının ortalama % 0,17 olduğu kayda geçti (Şekil 4; Tablo 2).



Şekil 4. Lipoprotein (a)'nın ezetimib tedavisi öncesi - sonrası düzeyleri ve tedavi ile yüzde değişimi (*: SS: Standart sapmayı simgelemektedir).

Lp(a) düzeyi ile total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakta idi ($p>0.05$). Buna ek olarak Lp(a) düzeyi ile LDL ($p>0.05$) ve HDL-K arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Lipoprotein (a) ile diğer lipid parametreleri arasındaki ilişki.

	Lipoprotein (a)	
	r	p*
Kolesterol	-0,76	0,577
LDL-kolesterol	-0,015	0,914
HDL-kolesterol	-0,183	0,174
VLDL-kolesterol	0,011	0,937
Trigliserid	0,030	0,822

*: $p<0,05$

TARTIŞMA

Günümüzde araştırmalar, yeni biyokimyasal belirteçler kullanılarak, koroner kalp hastalıklarını oluşturan risk faktörlerini azaltmaya yönelmiştir ^(11,12).

Risk faktörlerinden biri olan Lp(a) ⁽¹³⁾, ile ateroskleroz arasında ilişkili birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu konuda birçok olgu kontrol çalışmasında, koroner arter hastalığı (KAH)'nın ölüm için risk oluşturduğu gösterilmiş ve Lp(a)'nın, 30 mg/dL değerlerinin üzerinde olan olguların, koroner arter hastalığı (KAH) için riskli grupta olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁴⁾. Ancak ileriye yönelik randomize ve kontrollü çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. "Iceland" çalışmasında, yüksek Lp(a) değerlerinin miyokard infarktüs gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Ancak "Helsinki Heart Study" çalışması "Iceland" çalışmasını desteklememiştir ⁽¹⁵⁾. Ortalama gözlem süresi on yıl olan ileriye yönelik çalışmanın dâhil edildiği meta-analiz'de; Lp(a) ile KAH ilişkisi araştırılmış, sonuç olarak vasküler risk faktörleri ile plazma Lp(a) düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmamıştır ⁽¹⁶⁾. Başka bir çalışmada, anılan bu biyokimyasal belirtece ait kan değerleri değişikliklerin, akut vasküler olayları önceden tahmin etmede önemli olabileceği vurgulanmıştır ⁽¹⁷⁾.

Yine Lp(a) düzeyi yüksekliğinin, yüksek LDL-K veya düşük HDL-K ile benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riskinde yükselmeye neden olduğunu bildiren bir araştırmada, anılan biyokimyasal belirteçteki yükselmenin, sigara kullanımı veya diyabetli olgularda görülen risk artışı kadar önemli olmadığı bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾.

Araştırmamızda % 19,30 oranında sigara kullanım ve % 15,79 oranında ise diyabet öyküsüne sahip olgu görüldü. Bu olguların Lp(a) düzeyleri ezetimib ile tedavi öncesinde $26,37 \pm 25,30$ (ortalama±standart sapma) olarak ve tedavi sonrasında düşüş görülmüştür. Biz bu çalışmayı tasarlarken, Castelli WP ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ literatürde diyabet ve sigara kullanımının; Lp(a)'nın KAH riskini etkileme yüzdesini karşılaştırmadık. Bu araştırmamızda, en az sigara ve diyabet kadar KAH riski oluşturan Lp(a) beraberinde anılan diğer lipoproteinlerin yüksek değerlerini ezetimib monoterapisi ile düşürüp, düşüremeyeceğimizi araştırdık.

Literatürde konuyla ilişkili mevcut kılavuz incelendiğinde, Lp(a)'nın kardiyovasküler hastalık için gittikçe önem kazanan lipid risk faktörlerinden biri olduğu görülmüştür⁽⁹⁾. Konuya ilişkin başka bir kılavuzda yine; KAH gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen bireylerin % 37'sinde anılan biyokimyasal belirtecin serum konsantrasyon düzeylerinin yüksek bulunduğu görülmüş ve düşük riskli grup olarak görülen şahısların yalnızca % 14 oranında bir kısmında Lp(a) düzeylerine ait yükselişten söz etmiştir⁽¹⁹⁾.

Toplumlarda ateroskleroz riskinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise lipid parametrelerinden bağımsız istatistiksel anlamlılığı ortaya konmuş olsa da yükselmiş Lp(a) konsantrasyon düzeyinin tedavisi sonrasında, ileriye yönelik oluşacak kardiyovasküler olayları azalttığına dair geçerli veri olmaması dikkat çekici bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Ezetimib'in risk faktörü durumu, milliyet, ırk, yaş veya başlangıç LDL-K düzeylerinden bağımsız olarak, LDL düşürücü etkisinin tüm alt gruplarda benzer olduğu sonucuna varılan çalışmaya da literatürde rastlanmıştır⁽²¹⁾. Kolesterol emilim inhibitörleri olarak bilinen yeni lipid düşürücü ajan grubunun ilk örneği olan ezetimibin; primer hiperkolesterolemik olgulardaki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren araştırmalarda, ortalama LDL-K düzeyini % 18 azaltmış olduğunu gösterilmiştir^(21,22).

Benzer şekilde hiperlipidemik olgular ile yapılan bir çalışmada, ezetimib LDL-K'da % 17,7'lik oranda ve

total kolesterol ile TG düzeylerinde sırası ile ortalama % 12,4 ve % 1,7'lik düşüştür söz edilmiştir. Dahası, HDL-K'da % 1'lik artış sağlanabileceği belirtilmiştir⁽²³⁾. Risk faktörlerinin, vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyete bağlı klimakterik olaylar, ırk, ve HT, diyabet gibi hastalıkların KAH arasında, başlangıç LDL düzeylerinden bağımsız olduğu görülmüştür. Ezetimib tedavisi sayesinde Lp(a) konsantrasyonunun % 7,5 oranı ile azalmaya neden olduğu raporlanmıştır⁽²³⁾.

Dislipidemik olgulardan oluşturduğumuz bu çalışmada, risk faktörlerinden biri olarak bildirilen Lp(a)'nın, diğer bilinen lipid risk faktörleri ile ilişkisini ve 10 mg/gün ezetimib tedavisinin lipid parametrelerine ve Lp(a) düzeylerine etkisini araştırdığımız bu çalışmada, 12 haftalık ezetimib 10 mg/gün tedavisi sonucunda Lp(a), total kolesterol, LDL-K oranlarının sırası ile % 0,17; 18 ve 27'lik oranlarda düşüşünün literatür⁽²³⁾ ile uyumlu olduğunu gözlemledik. Tüm bunlara ek olarak; Lp(a) ile diğer lipid parametreleri arasında anlamlı düzeyde ilişki olmadığına dair elde ettiğimiz sonuçların; Lp(a)'nın diyet ve diğer çevresel faktörlerden anlamlı bir ölçüde etkilenmeyeceğinden ve daha çok genetik regülasyon etkisine bağlı olabileceği çıkarımını destekleyen çalışma ile uyumlu olduğunu da gözlemledik⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak, Lp(a) diğer lipid parametreleri ilişkisinin değişebileceği unutulmamalıdır. Hiperlipidemik tedavisinde ezetimib, diğer antihiperlipidemik ilaçlara bir ek tedavi ya da tek başına alternatif bir tedavi olabilir. LDL-K gibi lipid parametrelerinin konsantrasyonlarının ölçümlerinde yalnızca kolesterol seviyeleri belirtilirken, Lp(a) seviyesi ölçümlerinde, hem lipid hem de protein içeriğinin hesaba katılmakta olduğu ve bu nedenle, Lp(a)'nın yalnızca lipid içeriğinin ölçüldüğü ölçüm metotlarıyla araştırılacağı yeni bir çalışmaya gereksinim vardır.

Bu araştırmada kullanılan LDL-K kiti doğrudan ölçüm yapmadığı için hesaplama yöntemi ile sonuçları değerlendirmemiz çalışmanın kısıtlılığı gibi görünse bile, asıl klinik açıdan önemli olan noktanın, kontrollü bir çalışma olmayıp, takip süresi ortalamasının on iki hafta olması LDL kolesteroldeki düşüşün devam-

lılığını göstermeyebilecek olabilmesi çalışmamızın gerçek kısıtlılığıdır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması:

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür:

Olgu seçim kriterlerinde kullanılan ilaçlar ile ilgili ve verilerin tanımlayıcı istatistik değerlendirmesinde çalışmadan bağımsız ve araştırmaya kısmi kör olarak değerlendiren; T.C. Sağlık Bakanlığı, Tekirdağ Devlet Hastanesi, Farmakovijilans ve Akılcı İlaç Kullanım Ekibinden Uzman Eczacı (Farmakolog) İbrahim YILMAZ'a teşekkür ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Fernandes S, Sicuri E, Kayentao K, et al.** Cost-effectiveness of two versus three or more doses of intermittent preventive treatment for malaria during pregnancy in sub-Saharan Africa: a modelling study of meta-analysis and cost data. *Lancet Glob Health* 2015;3:e143-153. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70385-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70385-7)
2. **Lisspers K, Johansson G, Jansson C, et al.** Improvement in COPD management by access to asthma/COPD clinics in primary care: data from the observational PATHOS study. *Respir Med* 2014;9:1345-1354. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.06.002>
3. **Bruckert E, Ferrières J.** Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;3:188-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2014.01.011>
4. **Delluc A, Malécot JM, Kerspern H, et al.** Lipid parameters, lipid lowering drugs and the risk of venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2012;1:184-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.007>
5. **Catena C, Colussi G, Nait F, et al.** Plasma lipoprotein(a) levels and atherosclerotic renal artery stenosis in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res* 2015;2:166-175. <http://dx.doi.org/10.1159/000368492>
6. **Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HBJ.** Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;12:1012-1025.
7. **Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP.** Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006;3:511-528. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X89856>
8. **Descamps O, Tomassini JE, Lin J, et al.** Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015;2:482-489. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.004>
9. **Expert Panel on Detection.** Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

- <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
10. **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;6:499-502.
 11. **Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, et al.** Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: a single-arm, open-label pilot study. *J Altern Complement Med* 2015;5:288-293. <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2014.0063>
 12. **Manson JE, Bassuk SS.** Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. *Metabolism* 2015;3:33-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.028>
 13. **Klingel R, Heibges A, Fassbender C.** Lipoprotein apheresis for Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease - Additional particular aspects of the Pro(a)LiFe multicenter trial. *Atheroscler Suppl* 2015;18:35-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.012>
 14. **Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al.** Specific Lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels. *Atheroscler Suppl* 2015;18:163-169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.025>
 15. **Jauhiainen M, Koskinen P, Enhelm C, et al.** Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(91\)90007-P](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(91)90007-P)
 16. **Danesh J, Collins R, Peto R.** Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-1085. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.10.1082>
 17. **Hong SJ, Seo HS, Park CG, et al.** Serially increasing change in lipoprotein(a) concentration has predictive value in acute vascular events. *Ann Clin Biochem* 2005;4:285-291. <http://dx.doi.org/10.1258/00045630542555660>
 18. **Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al.** Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-2838. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1986.03380200073024>
 19. **Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al.** Elevated plasma lipoprotein(a) and premature coronary heart disease in Framingham men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276:544-548. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540070040028>
 20. **Folsom AR, Lutsey PL, Roetker NS, Ballantyne et al.** Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and venous thromboembolism: a prospective study. *Thromb Res* 2013;132:44-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.05.014>
 21. **Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al.** Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-1097. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02798-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02798-4)
 22. **Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzouq R, et al.** The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008;9:3060-3062. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.09.007>
 23. **Knopp RH, Gitter H, Truitt T.** Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;8:729-741. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00807-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00807-2)
 24. **Sudhop T, von Bergmann K.** Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002;62:2333-2347. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200262160-00002>