

Ako si predĺžiť život a predchádzať aterosklerotickým kardiovaskulárnym príhodám. Hypotéza kumulatívnej expozície LDL, dôkazy a klinické dôsledky

Odborná redakcia KARDIO News

Aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (ASKVO) je hlavnou príčinou chorobnosti a úmrtnosti na svete.¹ Ateroskleróza je spôsobená progresívnym ukladaním cholesterolu prenášajúceho LDL a ďalšie častice, hlavne apolipoproteín B (APOB) do arteriálnej steny.² Ako sa v priebehu času stále viac LDL častíc zachytáva v stene tepny, veľkosť výslednej záťaž aterosklerotickým plátom rastie a riziko vzniku akútnych príhod na podklade ASKVO sa zvyšuje.³ Klinické dopady LDL-C a iných aterogénnych lipoproteínov na progresiu aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (ASKVO) preto závisia od ich hladiny, ako aj od trvania expozície.^{3,4} Udržiavanie nízkych hladín LDL-C v priebehu času by malo znížiť počet aterogénnych lipoproteínov, ktoré sa zachytia v stene tepny, spomaliť progresiu aterosklerózy, a tým podstatne znížiť celoživotné riziko akútnych príhod na podklade ASKVO.⁵

V súčasnosti sa vo vzťahu k zníženiu hladín LDL-C na prevenciu aterosklerotických kardiovaskulárných príhod presadzuje vedecký konsenzus „Čím nižšie, tým lepšie“ a „Čím skôr, tým lepšie“. Avšak význam skrátenia kumulatívnej expozície LDL na spomalenie progresie ASKVO ešte nebol jednoznačne potvrdený. Časopis Nature Reviews Cardiology uverejnil v roku 2024 prvý komplexný prehľad dôkazov o tom, že **zníženie kumulatívnej expozície LDL môže viesť k prevencii ASKVO.**⁶

Kumulatívna expozícia LDL-C a biológia aterosklerózy (obr. 1)

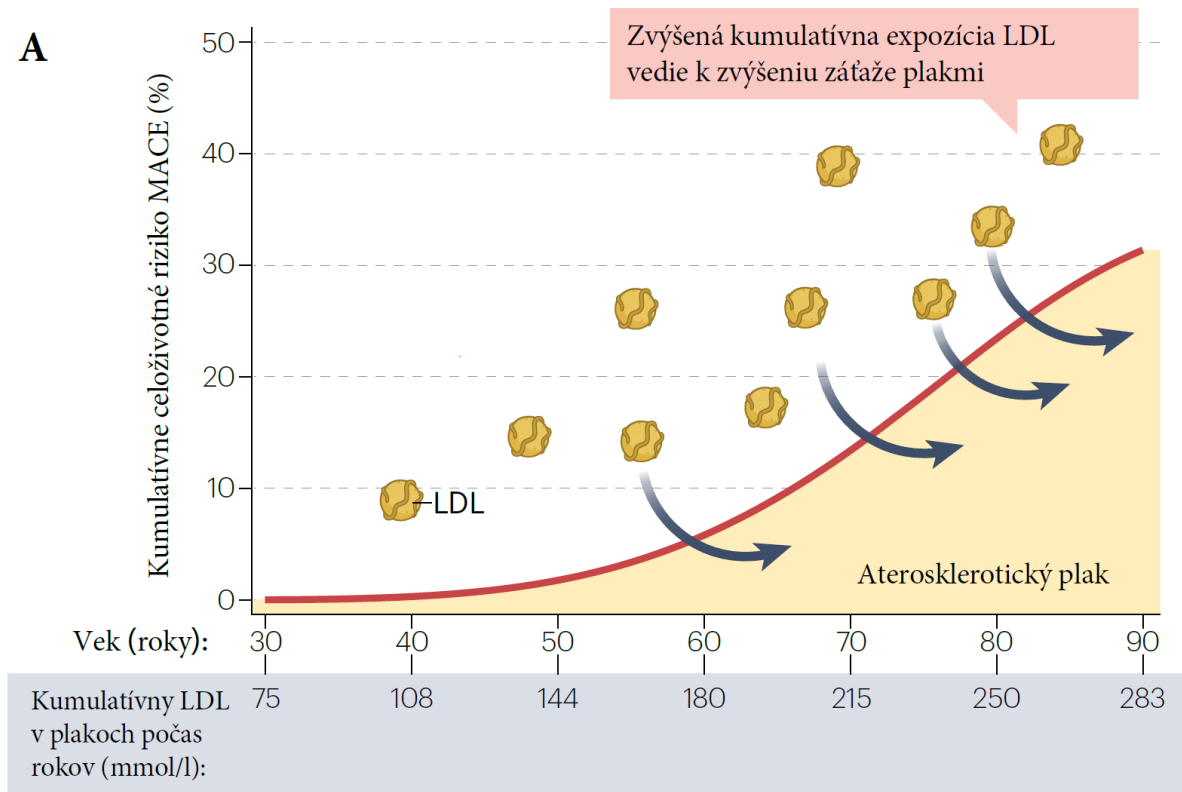
Zachytenie LDL a iných aterogénnych lipoproteínov v stene tepny spôsobuje kaskádu zápalových procesov, ktoré vedú k tvorbe a progresii aterosklerotických plátov.⁹ Čím viac

lipoproteínov sa v priebehu času zachytí v stene tepny, tým sa aterosklerotický plak postupne zväčšuje.¹⁰ Keď sa aterosklerotické pláty zväčšujú, môžu sa stať nestabilnými a narušenými, čo vedie k ohniskovým oblastiam rýchleho rozšírenia. **Prirodzený priebeh aterosklerózy je preto charakterizovaný postupnou zväčšujúcou sa záťažou plakmi, prerušovanou jednotlivými epizódami rýchleho ohniskového rozšírenia. Telo reaguje na narušený aterosklerotický plát vytvorením trombu na utesnenie narušenia a podporu hojenia. Akútne príhody ASKVO vrátane infarktu myokardu a ischemickej cievnej mozgovej príhody môžu nastať vtedy, keď trombus prekrývajúci narušený aterosklerotický plak upchá prietok krvi cez tepnu, čo má za následok ireverzibilné ischemické poškodenie.**¹⁰ Ateroskleróza je charakterizovaná dlhým asymptomatickým obdobím, počas ktorého sa častice LDL postupne zachytávajú v stene tepny a veľkosť hromadiaceho sa plaku sa pomaly zväčšuje. Spočiatku zostáva rastúci aterosklerotický plát malý, riziko akútnej kardiovaskulárnej príhody je nízke a aj keď sa ohnisková oblasť plaku stane nestabilnou a narušenou, trombus, ktorý sa vytvorí na utesnenie prerušenia, nie je dostatočne veľký, aby uzavrel prietok krvi cez cievu. Avšak ak sa v dôsledku kumulatívnej expozície LDL dosiahne určitý prah, keď sa v stene tepny zachytilo kritické množstvo lipoproteínov, aby vytvorili dostatočne veľký aterosklerotický plát, zvyšuje sa pravdepodobnosť, že sa plát stane nestabilný, naruší sa, pričom vzniknutý trombus môže okludovať cievu a spôsobiť akútnu ASKVO príhodu.¹¹ Riziko akútnej aterosklerotickej kardiovaskulárnej príhody sa v priebehu času logaritmicke zvyšuje až do bodu, keď jednotlivец prekročí kumulatívny prah expozície LDL zodpovedajúci veľkosti nahromadeného plakového zaťaženia, pri ktorom sa kardiovaskulárne udalosti začnú vyskytovať, pretože pravdepodobnosť, že trombus vytvorený na prekrytie narušeného plaku obmedzí prietok krvi cez tepnu a spôsobí akútnu kardiovaskulárnu príhodu, je priamo úmerná veľkosti narušeného plaku.¹¹

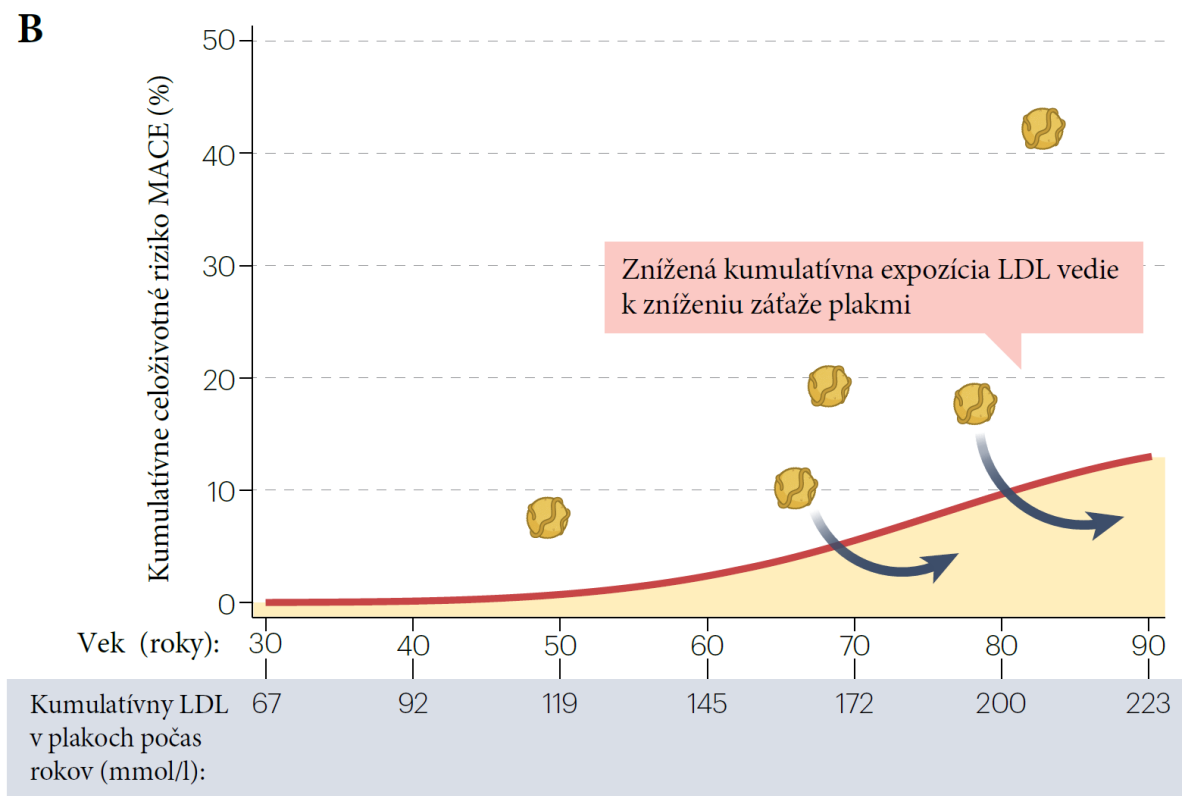
Hlavným klinickým dôsledkom hypotézy kumulatívnej expozície LDL je, že akútnym aterosklerotickým kardiovaskulárnym príhodám možno účinne predchádzať znížením kumulatívnej expozície LDL, čím dôjde k spomaleniu progresie aterosklerózy.¹²

Udržiavanie nízkych hladín LDL v priebehu života jednotlivca má za následok, že počet týchto častíc, ktoré sa zachytia v stene tepny, sa znižuje, a tým sa spomaľuje rýchlosť

Obr. 1 a, b: Znázornenie kumulatívneho účinku hladín LDL-C na plakovú záťaž a zodpovedajúce absolútne riziko aterosklerotických kardiovaskulárných príhod. Upravené podľa Ference B.A. et al., 2024.⁶



3



progresie plaku, čím sa znižuje riziko vzniku akútnej aterosklerotickej kardiovaskulárnej príhody v ktoromkoľvek okamihu. Zníženie kumulatívnej expozície už od raného veku môže skutočne dostatočne spomaliť progresiu aterosklerózy a oddialiť nástup akútnych aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod až do veľmi neskorého veku, resp. ich riziko minimalizovať na menej časté až zriedkavé.⁷

Dôkazy o kumulatívnych účinkoch LDL

Máme k dispozícii množstvo dôkazov o kumulatívnom účinku LDL na progresiu ASKVO. Početné experimentálne štúdie potvrdili, že koncentrácia LDL častíc prechádzajúcich endoteliálnou bariérou transcytózou je priamo úmerná plazmatickej koncentrácii LDL-C.⁸ Pri objasňovaní úmrtí tínedžerov a mladých dospelých, ktorí umreli z iných ako kardiovaskulárnych príčin, sa zistilo, že často vykazovali akumuláciu lipoproteínov v stene tepny prejavujúcu sa ako tukové pruhy a skoré aterosklerotické lézie. Zdá sa, že veľkosť a zložitosť týchto lézií bohatých na lipidy pribúdala s vekom.¹³ Tieto zistenia potvrdzujú hypotézu, že zachytávanie LDL a iných lipoproteínov obsahujúcich APOB v stene tepny sa začína v ranom veku, v priebehu života sa aterosklerotický plát postupne zväčšuje a stáva sa komplexnejším, a to všetko sa deje podstatne skôr, ako sa začnú vyskytovať akútne kardiovaskulárne príhody.

Neinvazívne zobrazovacie štúdie jednoznačne preukazujú, že podiel populácie s detekovateľnými aterosklerotickými plakmi sa progresívne zvyšuje s vekom.¹⁴⁻¹⁷ Pomocou neinvazívnych zobrazovacích techník možno koronárnu aterosklerózu zistiť u mužov do 40 rokov približne v 15 %, do 50 rokov v 30 %, do 60 rokov v 65 % a do 70 rokov v 80 %.¹⁵⁻¹⁷ U žien sa vytvára aterosklerotický plak v podobnej distribúcii ako u mužov, ale približne o desať rokov neskôr, čo koreluje s pozorovaním, že akútne aterosklerotické kardiovaskulárne príhody sa vyskytujú u žien približne o desať rokov neskôr než u mužov.¹⁸ Tieto zobrazovacie štúdie poskytujú priamy dôkaz, že záťaž jedinca aterosklerotickým plátom pomaly postupuje v priebehu času, v dôsledku toho, ako sa v stene tepny zachytí viac lipoproteínov, ako odpoveď na zvyšujúcu sa kumulatívnu expozíciu LDL.

Najpresvedčivejší dôkaz o kumulatívnej expozícii LDL priniesla príroda, a to na príklade jedincov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí majú extrémne zvýšené hladiny LDL-C od narodenia, a teda zvýšenie kumulatívnej expozície LDL sa u nich klinicky prejaví veľmi skoro.¹⁹ V dôsledku toho sa u nich rozvinie skorá a agresívna ateroskleróza s veľmi vysokým výskytom akútnych aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod už počas detstva a ranej dospelosti.²⁰⁻²² Naproti tomu jedinci s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou majú menej extrémne, ale stále výrazne zvýšené hladiny cirkulujúceho LDL-C od narodenia.²⁰⁻²² V dôsledku toho sú títo jedinci už skoro vystavení veľmi vysokým kumulatívnym hladinám LDL, a preto majú veľmi vysoký výskyt akútnych kardiovaskulárnych udalostí už v období do strednej dospelosti, čo je podstatne skôr v porovnaní s jedincami rovnakého veku, ale neskôr ako jedinci s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Prínosy zníženia kumulatívnej expozície LDL

Početné intravaskulárne ultrasonografické štúdie hodnotili terapie, ktoré znižujú hladiny LDL-C zvýšením regulácie LDL receptora s účinkom na zníženie koncentrácie cirkulujúcich častíc LDL.²³⁻²⁵ Tieto štúdie jednoznačne preukázali, že zníženie hladín LDL spomaľuje progresiu aterosklerózy v miere, ktorá je priamo úmerná dosiahnutému absolútnemu zníženiu hladín LDL-C a preukázali, že **progresia plakov môže byť potenciálne zastavená znížením hladín cirkulujúceho LDL pod určitý prah.**

Opäť najpresvedčivejší dôkaz o tom, že udržiavanie nižších hladín LDL-C v priebehu času podstatne znižuje celoživotné riziko kardiovaskulárnych príhod, ktoré prináša príroda, a to na príklade jedincov s genetickými mutáciami, ktoré vedú k prirodzene nižším hladinám LDL-C.²⁶ Títo jedinci majú nižšie kumulatívne celoživotné vystavenie LDL-C a zodpovedajúce nižšie celoživotné riziko akútnych aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s bežnou populáciou, a to vo všetkých vekových skupinách.^{3,27}

V roku 2017 Európska spoločnosť pre aterosklerózu zhrnula všetky dôkazy pre kauzálny účinok LDL na riziko akútnych aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod.³ Toto zhrnutie zahŕňalo vyše 200 štúdií s vyše 2 miliónmi účastníkov, ktorí mali vyše 200-tisíc

kardiovaskulárných príhod a vyše 20 miliónov osobo/rokov následného sledovania. Analýza odhalila konzistentné, od dávky závislé log-lineárne spojenie medzi nižšími hladinami LDL-C a nižším rizikom akútnych aterosklerotických kardiovaskulárných príhod. Okrem toho sa potvrdilo, že veľkosť pozorovaného prínosu sa postupne zvyšuje so zvyšujúcim sa trvaním zníženej expozície LDL a to od 22 % zníženia rizika závažných koronárnych príhod po 5 rokoch predĺženého sledovania až po 33 % zníženie rizika závažných koronárnych príhod po 15 rokoch predĺženého sledovania v prospektívnych observačných kohortových štúdiách.

Hypotéza kumulatívnej expozície LDL: Praktické aplikácie

Hladiny LDL-C v plazme sa počas života menia a majú charakteristickú trajektóriu naprieč rôznymi populáciami.²⁸ U mužov hladina LDL-C v ranom a strednom veku postupne stúpa, zostáva cca 10 rokov stabilná s platóm okolo 55. roku života a potom postupne klesá.

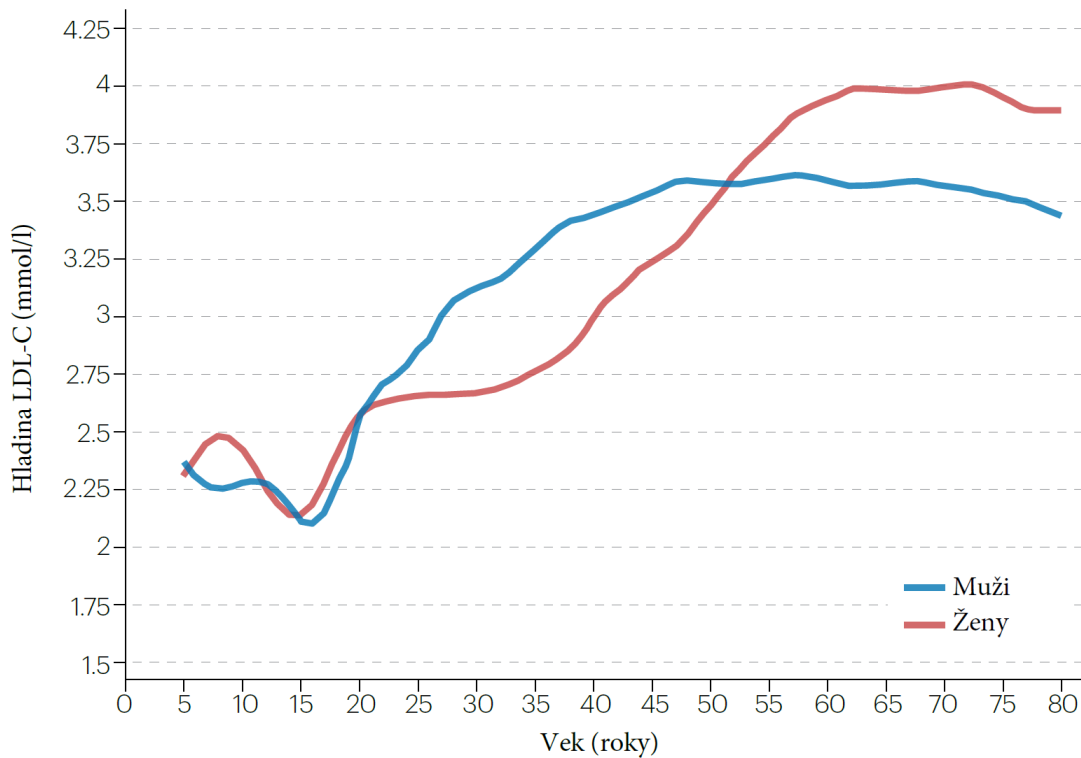
U žien začína hladina LDL-C stúpať neskôr, ale strmšie ako u mužov, plató je okolo 65. roku života, takže pokles hladiny LDL-C sa začína o desať rokov neskôr (*obr. 2*).

6

Jedinci s nadpriemernými plazmatickými hladinami LDL-C majú rýchlejší nárast kumulatívnej expozície LDL v priebehu času, čo vedie k rýchlejšej progresii plaku. V dôsledku toho majú títo jedinci kardiovaskulárne príhody skôr v živote, majú väčšie zaťaženie plakmi a vyššie zodpovedajúce absolútne riziko kardiovaskulárných príhod v každom veku v porovnaní s jedincami s priemernou plazmatickou hladinou LDL-C. Naopak, jedinci s nižšími ako priemernými hladinami LDL-C majú menšiu plakovú záťaž a nižšie zodpovedajúce riziko kardiovaskulárných príhod.

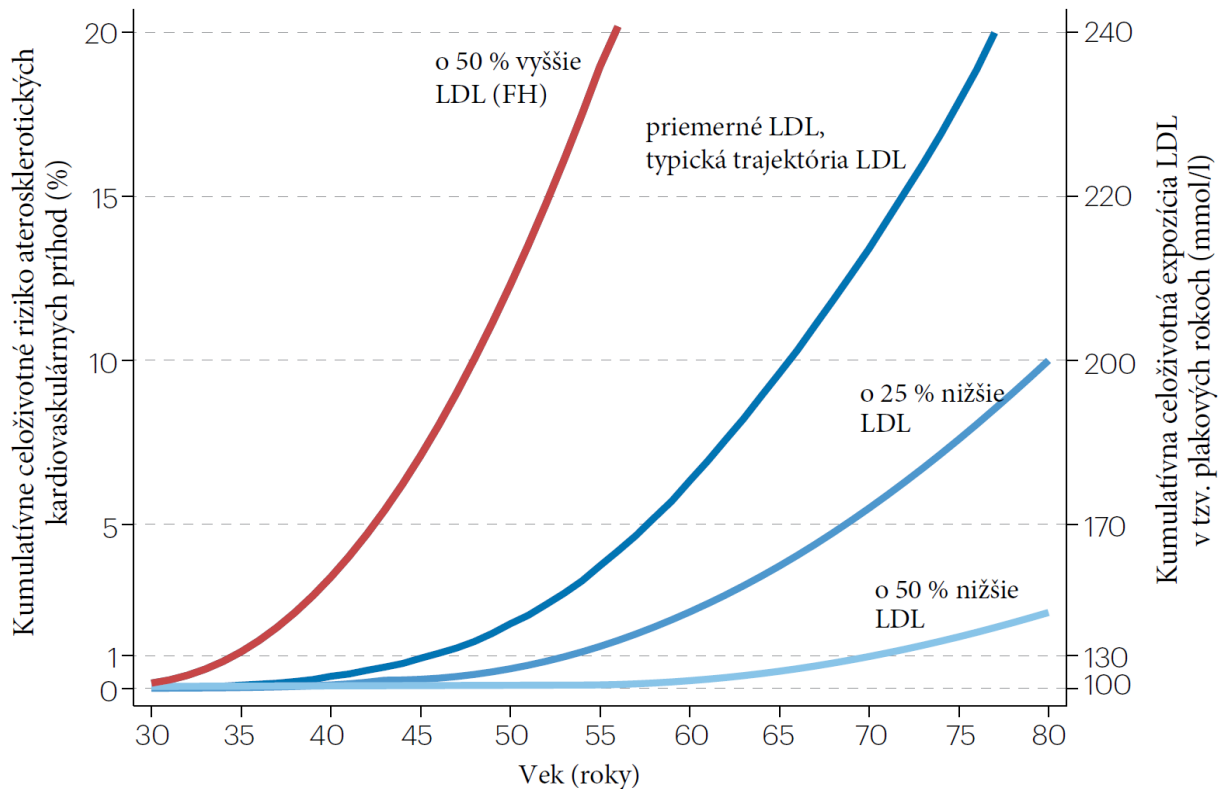
Jedinec, ktorý si udržiava v dospelosti priemerné hladiny LDL-C o 25 % nižšie, t. j. približne na úrovni 2,5 – 2,7 mmol/l, si znižuje kumulatívnu celoživotnú expozíciu LDL o 50 tzv. plakových rokov (mmol/l), a tým si oddaľuje vek, v ktorom sa pravdepodobne vyskytnú kardiovaskulárne príhody približne o 12,5 roka a znižuje si celoživotné riziko akútnych aterosklerotických kardiovaskulárných príhod o vyše polovicu.

Obr. 2: Trajektórie hladín LDL-C u mužov a u žien v priebehu času. Upravené podľa Ference B. A. et al., 2024.⁶



7

Obr. 3: Kumulatívna celoživotná expozícia prahom LDL a celoživotné riziko aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod. Upravené podľa Ference B. A. et al., 2024.⁶



Jedinec, ktorý si udržiava v dospelosti priemerné hladiny LDL-C o 50 % nižšie, t. j. približne na úrovni 1,6 – 1,8 mmol/l, si znižuje kumulatívnu celoživotnú expozíciu LDL o 100 tzv. plakových rokov (mmol/l), a tým si oddiaľuje vek, v ktorom sa pravdepodobne vyskytnú akútne aterosklerotické kardiovaskulárne príhody, približne o 25 rokov, čo má za následok veľmi nízke riziko ASKVO príhod (*obr. 3*)

Iné príčiny poškodenia steny tepny

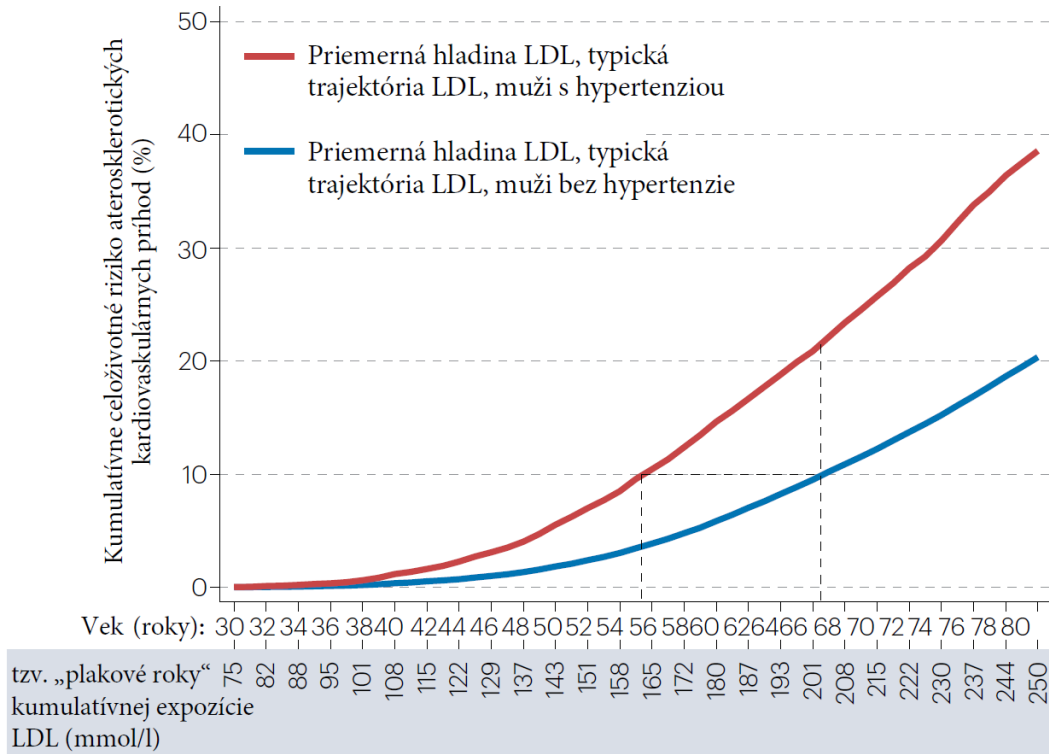
Je pozoruhodné, že neexistuje žiadny „bezpečný prah“ pre kumulatívnu expozíciu LDL alebo pre veľkosť výsledného nahromadeného plakového zaťaženia, nad ktorým sa začínajú objavovať kardiovaskulárne príhody. Naopak, keď sú u jedinca prítomné iné príčiny poranenia steny tepny, môžu nastať kardiovaskulárne príhody už pri nižších úrovniach kumulatívnej expozície LDL (*obr. 4*). Napr. zvýšené hladiny systolického krvného tlaku podporujú zvýšenie transcytózy LDL častíc a zvýšenie proliferácie buniek hladkého svalstva, čo vedie k väčšej syntéze proteoglykánov ktoré zachytávajú LDL častice na zraniteľných miestach tepny.²⁹ Zvýšený systolický krvný tlak môže zvýšiť šmykové napätie naprieč aterosklerotickými plakmi, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť erózie a prasknutia plaku. Jedinci s vysokým systolickým krvným tlakom majú vyššiu mieru akútnych kardiovaskulárnych príhod pri rovnakej kumulatívnej expozícii LDL v porovnaní s jedincami s normálnym systolickým krvným tlakom.

Podobne pacienti s diabetes mellitus majú dvoj- až trojnásobne väčšie riziko výskytu akútnych kardiovaskulárnych príhod na všetkých kumulatívnych úrovniach expozície LDL v porovnaní s jedincami bez diabetu a začnú sa u nich objavovať akútne kardiovaskulárne príhody pri oveľa nižších kumulatívnych úrovniach expozície LDL.^{30,31}

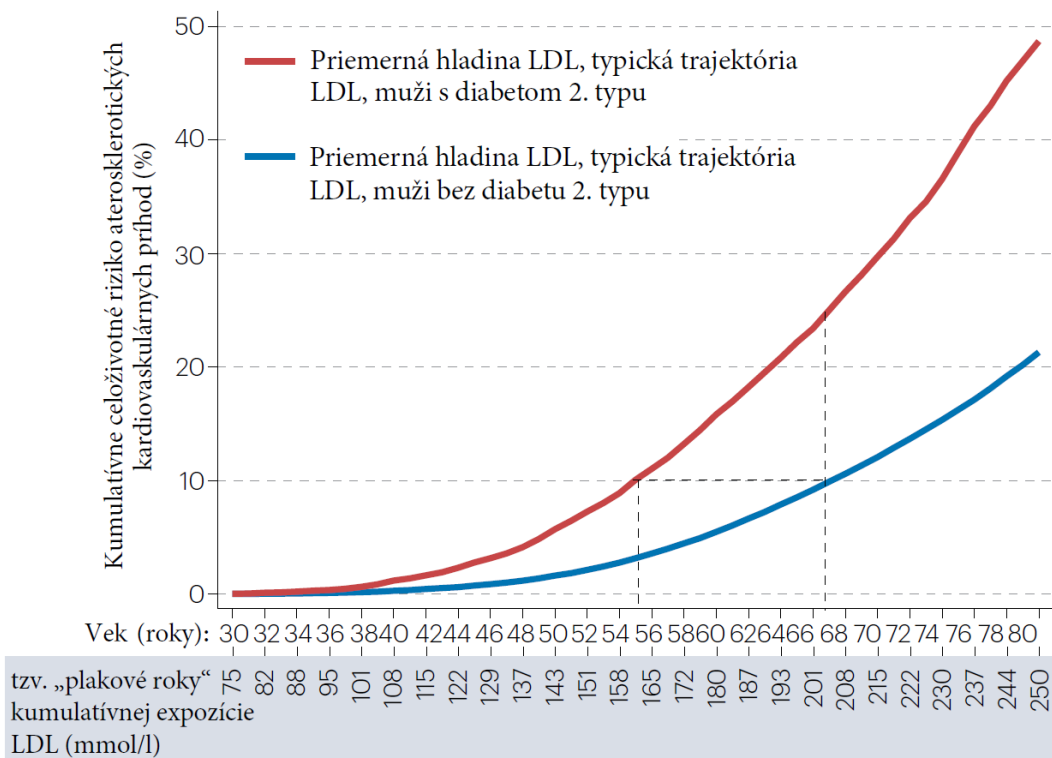
Celkovo tieto zistenia naznačujú, že kumulatívny prah expozície LDL, pri ktorom sa začínajú objavovať kardiovaskulárne príhody závisí od veľkosti nahromadenej plakovej záťaže a od kapacity tepny tolerovať túto plakovú záťaž. V neprítomnosti poškodenia arteriálnej steny spôsobenej zvýšeným krvným tlakom, dysglykémiou alebo fajčením tabaku a pri udržiavaní nižších hladiny LDL-C približne na úrovni 2,5 – 2,6 mmol/l počas celej dospelosti je celoživotné riziko akútnych aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod menej ako 1 %.

Obr. 4 A – D: Vplyv iných príčin poškodenia arteriálnej steny na kumulatívne prahové hodnoty expozície LDL. Upravené podľa Ference B. A. et al., 2024.⁶

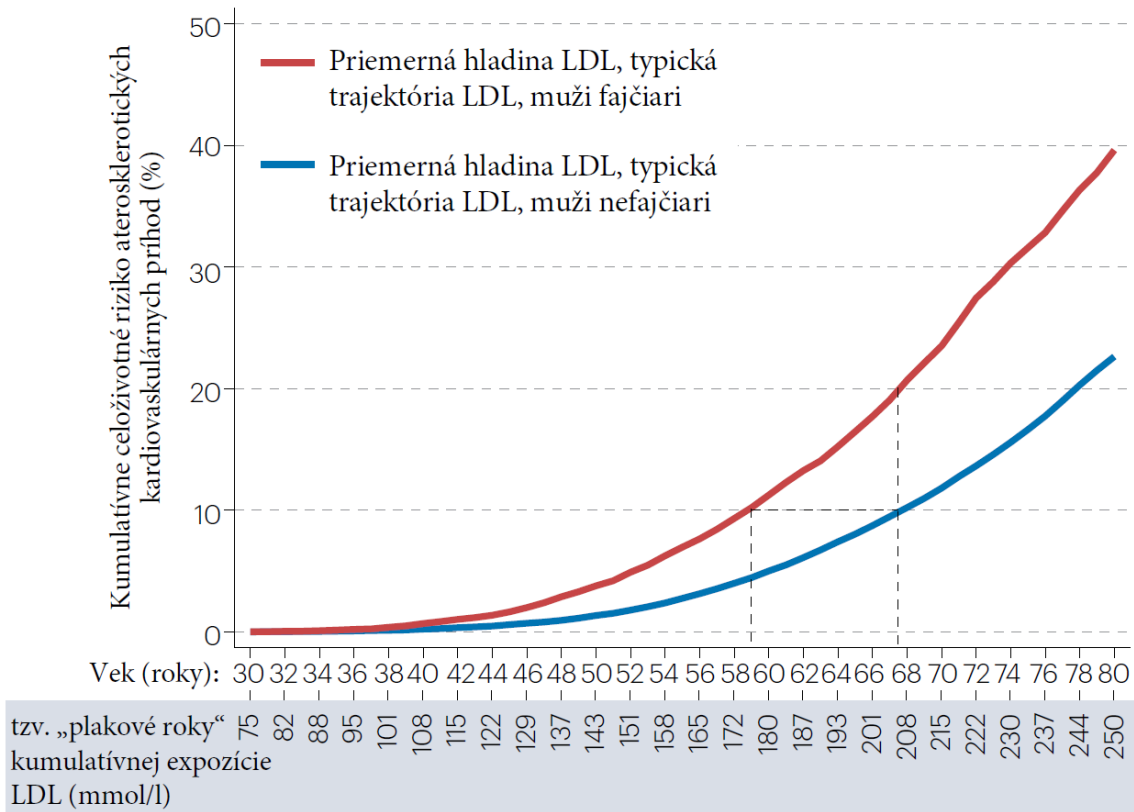
A - Hypertenzia



B - Diabetes mellitus 2. typu

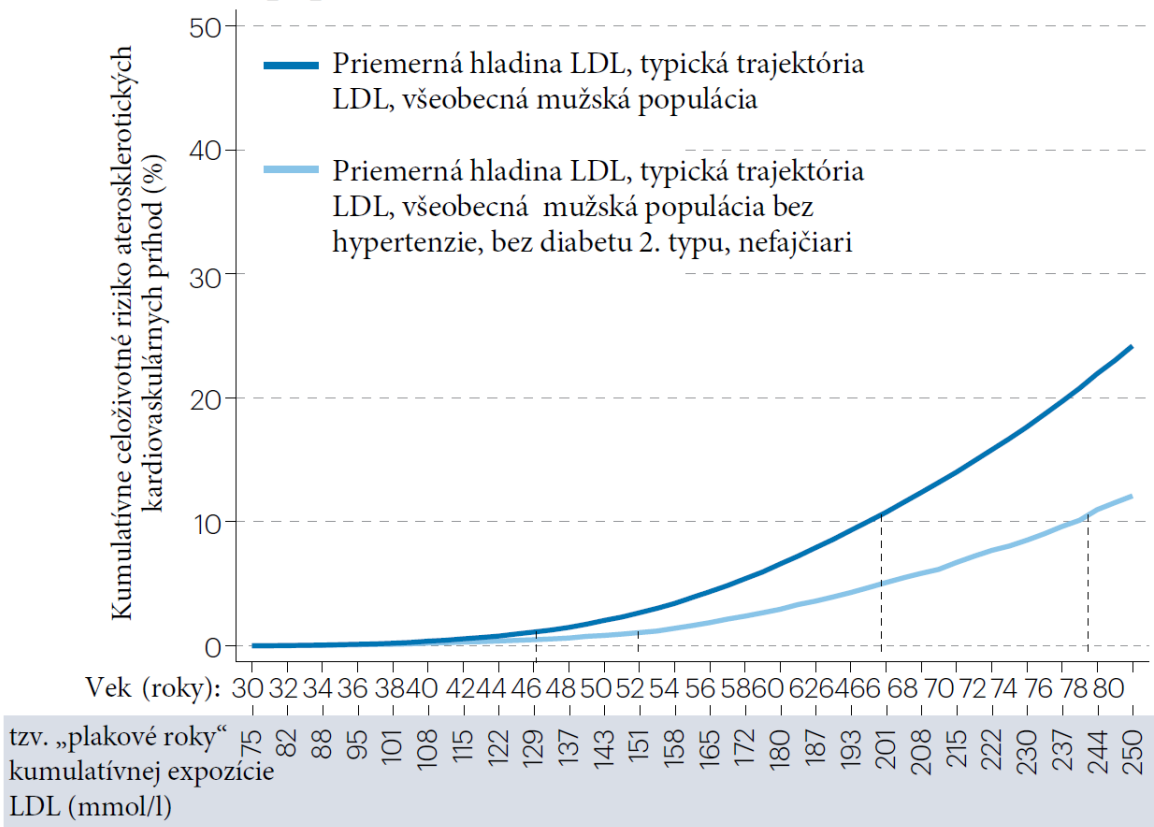


C - Fajčenie



10

D - Všeobecná populácia



Ako predchádzať akútnym kardiovaskulárnym príhodám

Celkové dôkazy naznačujú, že najúčinnjší spôsob, ako predchádzať akútnym kardiovaskulárnym príhodám, predstavuje zameranie sa na udržanie nízkych hladín LDL-C na spomalenie progresie aterosklerózy znížením kumulatívnej expozície LDL pri súčasnej ochrane steny tepny z iných príčin ireverzibilného poranenia, ako je hypertenzia, diabetes a fajčenie tabaku.

Táto stratégia by dramaticky znížila celoživotné riziko ASKVO, ako potvrdzujú jedinci s genetickými mutáciami, ktoré majú za následok prirodzené udržiavanie nízkych hladín LDL-C, o 10 mmHg nižšieho krvného tlaku a o 1 mmol/l nižšej glykémie v porovnaní s bežnou populáciou, majú o 80 % znížené celoživotné riziko závažných koronárnych príhod, o 67 % znížené celoživotné riziko kardiovaskulárnej smrti a o 33 % znížené celoživotné riziko smrti zo všetkých príčin až do veku 80 rokov v porovnaní s bežnou populáciou.³²

Dôkazom sú úspešné kampane v oblasti verejného zdravia. **Jedna z nich je kampaň, ktorá sa začala v 70. rokoch vo Fínsku s cieľom minimalizovať kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu znížením spotreby nasýtených tukov a soleného mäsa, čím sa znížila priemerná hladina LDL-C v populácii približne o 1 mmol/l a priemerný systolický krvný tlak približne o 7 mmHg, čo po vyše 40 rokoch sledovania viedlo k 80 % zníženiu výskytu akútnych aterosklerotických kardiovaskulárnym príhod.**³²⁻³⁵

Literatúra

1. Khan, M. A. et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 12, e9349 (2020).
2. Marchand, F. Ueber atherosclerosis. *Verhandlungen der Kongresse fuer Innere Medizin*. 21 Kongresse (1904).
3. Ference, B. A. 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.* 38, 2459–2472 (2017).
4. Ference, B. A., Graham, I., Tokgozoglu, L. & Catapano, A. L. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 1141–1156 (2018).

5. Baigent, C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366, 1267–1278 (2005).
6. Ference, B.A. et al. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nature Reviews Cardiology*. 21, 701–716 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01039-5>
7. Braunwald, E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur. Heart J.* 43, 249–250 (2021).
8. Zanoni, P., Velagapudi, S., Yalcinkaya, M., Rohrer, L. & von Eckardstein, A. Endocytosis of lipoproteins. *Atherosclerosis* 275, 273–295 (2018).
9. Skalen, K. et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417, 750–754 (2002).
10. Ambrose, J. A. et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12, 56–62 (1988).
11. Fernandez-Friera, L. et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 2979–2991 (2017).
12. Burke, A. P. et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 103, 934–940 (2001).
13. McNamara, J. J., Molot, M. A., Stremple, J. F. & Cutting, R. T. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 216, 1185–1187 (1971).
14. McClelland, R. L., Chung, H., Detrano, R., Post, W. & Kronmal, R. A. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 113, 30–37 (2006).
15. Javaid, A. et al. Distribution of coronary artery calcium by age, sex, and race among patients 30–45 years old. *J. Am. Coll. Cardiol.* 79, 1873–1886 (2022).
16. Hartiala, O. et al. Life-course risk factor levels and coronary artery calcification. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int. J. Cardiol.* 225, 23–29 (2016).
17. Bergstrom, G. et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation* 144, 916–929 (2021).
18. Gordon, T., Kannel, W. B., Hjortland, M. C. & McNamara, P. M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 89, 157–161 (1978).
19. Müller, C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med. Scand.* 95, 75–84 (1938).
20. Wilkinson, C. F., Hand, E. A. & Fliegelman, M. T. Essential familial hypercholesterolemia. *Ann. Intern. Med.* 29, 671–686 (1948).
21. Nordestgaard, B. G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 34, 3478–3490 (2013).

22. Cuchel, M. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 35, 2146–2157 (2014).
23. Nissen, S. E. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 295, 1556–1565 (2006).
24. Nicholls, S. J. et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 316, 2373–2384 (2016).
25. Nicholls, S. J. et al. Effect of evolocumab on coronary plaque composition. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2012–2021 (2018).
26. Ference, B. A. Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr. Opin. Lipidol.* 26, 566–571 (2015).
27. Ference, B. A. et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375, 2144–2153 (2016).
28. Schilling, F. J., Christakis, G. J., Bennett, N. J. & Coyle, J. F. Studies of serum cholesterol in 4,244 men and women: an epidemiological and pathogenetic interpretation. *Am. J. Public Health Nations Health* 54, 461–476 (1964).
29. Steffensen, L. B. et al. Disturbed laminar blood flow vastly augments lipoprotein retention in the artery wall: a key mechanism distinguishing susceptible from resistant sites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 35, 1928–1935 (2015).
30. Taskinen, M. R. & Boren, J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 239, 483–495 (2015).
31. Krauss, R. M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27, 1496–1504 (2004).
32. Ference, B. A. et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 322, 1381–1391 (2019).
33. Chhatriwalla, A. K. et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 1110–1115 (2009).
34. Vartiainen, E. et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int. J. Epidemiol.* 39, 504–518 (2010).
35. Salomaa, V., Pietila, A., Peltonen, M. & Kuulasmaa, K. Changes in CVD incidence and mortality rates, and life expectancy: North Karelia and National. *Glob. Heart* 11, 201–205 (2016).