



Avaliação Genética para DAC: Onde estamos?

* Rodrigo Bodanese

* Luiz Carlos Bodanese

* Doutorando de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

** Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da PUCRS, Professor do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Doutor em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Baylor College of Medicine, Houston/Texas.

Endereço para contato:

Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 sala 300
CEP: 90610-000 - Porto Alegre -RS
Telefone: (51) 3320 5120 e Fax: 3320 5190
E-mail: cardiologia-hsl@pucrs.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos. História familiar prematura de doença cardiovascular(DCV) aterotrombótica, definida quando ocorrendo em homens em idade ≤ 55 anos e em mulheres ≤ 65 anos, tem sido considerada como fator de risco. Mesmo uma história familiar que não é prematura aumenta o risco em descendentesⁱ.

A importância da história familiar não é surpreendente, pois os fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade e tabagismo, têm, ao menos em parte, caráter hereditário^{ii, iii, iv, v, vi, vii, viii}.

Verificamos, nos últimos 50 anos, progressos consideráveis que permitiram caracterizar melhor os fatores de risco mais importantes para as DCV (hipertensão, dislipidemia, obesidade, diabetes tipo 2, tabagismo e inatividade física). Também

foram implantadas estratégias terapêuticas que incluem unidades coronarianas, intervenção coronária percutânea e fármacos com efetiva ação na redução de desfechos cardiovasculares, salientando-se os betabloqueadores, estatinas e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que demonstraram importante declínio na morbimortalidade cardiovascular^{ix}. Atualmente, conseguimos estabelecer diagnóstico precoce, mesmo em fase subclínica, décadas antes do aparecimento de sintomas ou outras manifestações clínicas^x, utilizando-se biomarcadores séricos^{xi} e exames de imagem^{xii}. Entretanto, alguns mecanismos que se comportam de maneira individual na apresentação e fisiopatologia das doenças cardiovasculares, ainda são muito pouco compreendidos. Esse artigo objetiva rever os avanços recentes derivados de estudos genômicos e de genética molecular e verificar se há dados suficientes para sua aplicação na prática médica atual.

Genômica e Risco de Doença Cardiovascular

Na última década, após o sequenciamento do genoma humano, uma expansão no entendimento das contribuições genéticas no desenvolvimento das doenças cardiovasculares foi obtida. Anterior ao projeto do Genoma Humano, muitos genes ligados às doenças cardiovasculares já haviam sido identificados, porém esses eram relacionados a doenças cardiovasculares raras e monogênicas, onde a mutação em apenas um gene é capaz de gerar doença^{xiii}. A maioria das doenças cardiovasculares, no entanto, é poligênica, onde as características herdadas sofrem influência de fatores ambientais^{xiv}. As tentativas de identificação das causas genéticas ligadas às doenças cardiovasculares poligênicas, anteriores ao seqüenciamento do genoma humano, foram de pouca aplicabilidade prática. Entretanto, uma década após o sequenciamento, centenas de *loci* já haviam sido identificadas. Esses *loci*, ligados às doenças cardiovasculares, formam a base para os estudos genômicos, que consistem no teste de variantes genéticas em pessoas de uma população, para determinar quais variantes se associam com a doença em questão^{xv}. O número considerável de *loci* associados aos fatores de risco cardiovasculares, manifestações subclínicas e desfechos de doenças, têm fornecido grandes sinalizadores em relação às vias biológicas que expressam doenças. Entretanto, a aplicação desses achados para predizer o risco ou orientar a terapêutica, é questionável e possivelmente necessita de pesquisas adicionais.

Doença Arterial Coronariana e Infarto Agudo do Miocárdio

Cerca de 30 *loci* associados à doença arterial coronariana (DAC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) já foram identificados nos estudos associados à genética. Grandes metanálises têm sido produzidas com o objetivo de identificar e confirmar esses achados. Os genes *ABO* e *ADAMTS7* estão associados com aterosclerose coronariana, confirmada angiograficamente, o *CNNM2* com hipertensão arterial sistêmica e o *APOA5* com níveis elevados de triglicérides e frações de colesterol. A maioria dos *loci* associados ao IAM reside em regiões genômicas que ainda não haviam sido relacionadas à DAC, e interessante, apenas uma minoria atua por meio de fatores de risco conhecidos. Estudos relacionados ao IAM precoce identificaram mais de 10 *loci* de risco^{xvi}, sendo que o *locus* mais fortemente associado é o *9p21*^{xvii, xviii}. Essa região abriga os genes *CDKN2A* e *CDKN2B* que estão envolvidos no ciclo celular e na formação do câncer. Polimorfismos de nucleotídeos únicos no *locus 9p21* estão também associados com outras doenças cardiovasculares, como aneurisma de aorta e acidentes vasculares encefálicos^{xix}. Os *loci* associados com doença arterial coronariana abrigam genes conhecidos por sua importância na variação lipídica,

incluindo *SORT1*, *PCSK9*, *HFN1A*, *MRAS* e *LPA*. A localização de outros polimorfismos de nucleotídeos únicos implica processos inflamatórios relacionados a aumento de risco para aterosclerose coronariana.

Insuficiência Cardíaca

Os estudos genômicos têm identificado muitos *loci* possivelmente associados à

insuficiência cardíaca (IC) e morte por progressão da IC^{xx}. Os estudos para IC têm sido limitados pelo modesto número de casos, quando comparado à manifestação da DAC, e também pela natureza heterogênea da IC. Um recente estudo para cardiomiopatia dilatada idiopática identificou variantes no *locus HSPB7*, ligado à síntese de uma proteína de choque-térmico, já previamente associada à IC, e o *BAG3*, cuja deficiência desenvolveu marcada miopatia em ratos de laboratório^{xxi}.

Arritmias

Estudos genômicos têm descoberto variantes genéticas para arritmias, incluindo fibrilação atrial^{xxii}, fibrilação ventricular^{xxiii}, morte súbita cardíaca^{xxiv} e doença do nó sinusal^{xxv}. O gene *MYH6*, previamente não identificado e que está relacionado à doença do nó sinusal, codifica a subunidade “alpha” da cadeia pesada da miosina cardíaca²⁵, sugerindo que a miosina está implicada na regulação da condução cardíaca, além da contração dos miócitos.

Doença Cerebrovascular e Periférica

Em relação às doenças artérias periféricas, os estudos genômicos têm fornecido evidências de consistência variável. Alguns *loci* já foram associados à AVC isquêmico^{xxvi}, aneurisma intracerebral^{xxvii}, doença arterial periférica^{xxviii}, aneurisma de aorta^{xxix} e tromboembolismo venoso^{xxx}. Alguns desses *loci* são também associados à DAC, sugerindo a contribuição genética em múltiplos leitos vasculares.

Fatores de Risco modificáveis e Doença Subclínica

Os principais fatores de risco modificáveis, hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2, tabagismo e obesidade, também estão tendo sua contribuição genética investigada por meio de medidas quantitativas e desfechos clínicos relevantes^{xxxi, xxxii, xxxiii, xxxiv, xxxv}. Os estudos têm também identificado múltiplos *loci* associados com biomarcadores associados com doenças cardiovasculares subclínicas, como fibrinogênio, proteína-C-reativa e espessamento das camadas íntima e média da carótida interna^{xxxvi, xxxvii, xxxviii}. Atualmente, os estudos têm procurado estabelecer uma relação de causalidade entre alelos de risco e doenças com repercussões clínicas, mediante análise quantitativa do biomarcador associado. O

objetivo é avaliar a força da variante genética na predição de doença, e para isso vários estudos têm sido realizados em grandes populações, para conseguir aumentar a força de evidência em relação à associação e replicação de doença. Pode-se citar como exemplo, o estudo de Teslovich e cols³², que identificou 95 *loci* associados com pelo menos uma das frações lipídicas – LDL colesterol, HDL colesterol e triglicerídeos -, em um estudo com mais de 100.000 participantes. Embora cada variante isolada contribua apenas modestamente, o efeito combinado dos 95 *loci* explica quase 25% das variações genéticas nos níveis de LDL e HDL colesterol.

Avanços do conhecimento Genético

Muitos avanços resultaram dos estudos relacionados ao genoma humano. Embora vários *loci* de risco que foram descobertos apenas reforcem a associação de alguns genes previamente relacionados a doenças cardiovasculares, outros *loci* parecem também sugerir a participação de genes que antes não se tinha nenhuma ideia da possibilidade de conferir risco de doença. As limitações dos estudos, entretanto, ainda impedem o uso de seus achados na prática clínica, já que cada variante isolada confere apenas um pequeno efeito, não sendo útil na predição de doenças. Além do mais, as variantes implicadas não são, na maioria das vezes, variantes causais e estão, sim, apenas relacionados com a verdadeira causa.

Os estudos genômicos têm relatado a associação de vários genes com as doenças cardiovasculares. Entretanto, dados mais consistentes ainda são necessários. Para isso é preciso que sejam realizados novos estudos, com outras formas de avaliação específica. A próxima geração de estudos deverá se focar na busca de regiões de risco e componentes específicos do genoma humano. Os genes alvo para seqüenciamento incluem aqueles descritos pelos estudos genômicos, como genes de risco para doenças cardiovasculares. Isso se torna possível de realizar devido à tecnologia de seqüenciamento, que usa metodologia miniaturizada, capaz de sequenciar múltiplas áreas do genoma concomitantemente. Os estudos de seqüenciamento, como são chamados os estudos da nova geração, já estão postos em prática. Estudos de seqüenciamento baseados em coorte populacional demonstraram que pelo menos 1 a cada 64 pessoas são portadoras de uma mutação funcional em 1 de 3 genes (*NCCT*, *NKCC2* ou *ROMK*), que estão associados a alterações clinicamente significativas na pressão arterial^{xxxix}. Estudos com seqüenciamento direcionado em uma população com valores extremos de LDL colesterol identificaram variações no gene *PCSK9*, que ocorrem em até 3% da população. Tais variações estão associadas com índices baixos de LDL colesterol e uma menor morbidade cardiovascular^{xl}.

A maior contribuição dos estudos genômicos é, talvez, a melhor percepção fornecida em relação às vias biológicas que estão por trás da patogênese de várias doenças. Os achados iniciais que conectavam mutações na região *9p21* com a progressão aterosclerótica e IAM, gerou surpresa no meio científico. Nenhum gene dessa região havia sido descrito como de risco para DAC até então. Pesquisas subsequentes revelaram, portanto, vários mecanismos biológicos capazes de contribuir com a aterosclerose. Um estudo recente reportou a implicação da região *9p21* na regulação da expressão dos genes *CDKN2A/B*, previamente descritos nesse artigo como os principais associados com a DAC^{xli}. Outro estudo reportou a implicação de 33 genes promotores da inflamação localizados na região *9p21*^{xlii}.

O melhor entendimento da fisiopatologia das DCV que foi obtido nas últimas décadas, através das descobertas genéticas, pode abrir novas oportunidades para prevenção e tratamento. Todavia, a predição de risco genético está ainda em um estágio precoce, pois existem poucas evidências que garantam o uso de “escore de risco genético” baseados nas descobertas dos polimorfismos genéticos atuais. Pesquisas adicionais são necessárias para avaliação prospectiva, da utilização das descobertas genéticas como predição de risco antes que essas evidências possam ser aplicadas na prática clínica e que forneçam elementos seguros e definitivos da sua utilização. Novos estudos estão em andamento, com o objetivo de fornecer mais elementos, porém mesmo tendo o custo do seqüenciamento do genoma humano sido reduzido dramaticamente, ainda é uma barreira importante para sua aplicação na prática clínica. Alguns *loci* recentemente descobertos, apesar de apresentarem efeito modesto na predição de risco, podem ter importante implicação terapêutica em futuro não tão distante.

Uma recente evidência para aplicação clínica resultou do estudo RAPID GENE, que demonstrou que pacientes portadores do alelo *CYP2C19*2*, tem uma chance de trombose intra-stent 3X maior que os não-portadores, mesmo em uso de dupla terapia antiplaquetária^{xliii}. Embora a pesquisa desse alelo seja fácil, através de um simples teste, que fornece o resultado em uma hora, não está disponível ainda para a prática clínica regular nas unidades de pronto atendimento. Saliente-se que há uma prevalência estimada de que o alelo *CYP2C19*2* seja encontrado em 40% dos afro-americanos e 25% dos caucasianos, o que reflete uma dimensão importante, pois pacientes supostamente protegidos podem correr sérios riscos de complicações trombóticas, quando portadores daqueles alelos. Essa é o primeiro teste disponível, através da análise genética, para orientação terapêutica antiplaquetária para os pacientes com eventos isquêmicos agudos.

A maior crítica que se fazia aos testes genéticos era o longo tempo necessário para sua realização, o que impedia sua aplicabilidade clínica em unidades de emergências ou de terapia intensiva. Esse limitante foi, a partir do recente estudo, superado e abre grandes perspectivas em futuro próximo para melhor orientação da terapia antiplaquetária.

Interações Farmacogenéticas

Evidências de interações que podem ser clinicamente relevantes, estão sendo progressivamente disponíveis e poderão contribuir de maneira significativa, em futuro breve, para orientação terapêutica. Variação no gene do receptor B1-adrenérgico, *ADRB1*, está associada com responsividade alterada ao betabloqueio em pacientes com insuficiência cardíaca^{xiv}. Uma variante no gene *SLCO1B1* tem sido implicada na miopatia relacionada à estatina^{xv}. Genes e variações sequenciais relacionadas à absorção de drogas, distribuição, metabolismo e excreção podem identificar variantes específicas que contribuem para a heterogeneidade da responsividade a drogas cardiovasculares.

Teste Genético: Situação atual

Até o presente momento, a pleora dos testes genéticos para avaliar risco cardiovascular não fornece elementos adicionais aos tradicionais elementos disponíveis para determinar risco cardiovascular global em adição à história familiar.

Pesquisas adicionais avaliando o efetivo papel dos testes genéticos, com específica atenção no valor de predição incremental em indivíduos assintomáticos são necessárias.

A recente Diretriz do ACCF/AHA (Guidelines for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults) propõe o que entendemos útil para aplicação na prática clínica atual.^{xvi}

CLASSE I

□ História familiar de doença DCV aterotrombótica deve ser obtida para avaliação de risco em todos adultos assintomáticos. (Nível de Evidência: B)

CLASSE III: Ausência de benefício

□ Teste de Genotipagem para avaliação de risco de DCV em adultos assintomáticos não é recomendada. (Nível de Evidência: B)

Perspectivas Futuras

A utilidade das descobertas do genoma nas DCV tem dois objetivos distintos: conhecimento dos mecanismos biológicos e aplicação deste conhecimento para uma medicina personalizada. O conhecimento das rotas moleculares pode fornecer elementos para novas opções terapêuticas (independente da genotipagem individual) ou em nível individualizado (objetivando

o alvo do genótipo específico). Nos últimos cinco anos, a descoberta de centenas de *loci* relacionados a DCV foram identificados, porém ainda necessitamos novos estudos, realizados com metodologia pertinente e adequada em pacientes com risco ou DCV estabelecida que testem associação genômica (incluindo variações raras e comuns) com seqüenciamento adequado dos genes. Estudos funcionais são essenciais para melhor entendimento das rotas moleculares e celulares, para possibilitar o desenvolvimento de propostas terapêuticas apropriadas e de utilidade prática.

Referências

1. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104:393–8.
2. Kathiresan S, Manning AK, Demissie S, et al. A genome-wide association study for blood lipid phenotypes in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*. 2007;8 Suppl 1:S17.
3. Shih PA, O'Connor DT. Hereditary determinants of human hypertension: strategies in the setting of genetic complexity. *Hypertension*. 2008;51:1456–64.
4. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2000;36:477–83.
5. Weiss LA, Pan L, Abney M, Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nat Genet*. 2006;38: 218–22.
6. Harrison TA, Hindorf LA, Kim H, et al. Family history of diabetes as a potential public health tool. *Am J Prev Med*. 2003;24:152–9.
7. Coady SA, Jaquish CE, Fabsitz RR, et al. Genetic variability of adult body mass index: a longitudinal assessment in Framingham families. *Obes Res*. 2002;10:675–81
8. Munafo M, Clark T, Johnstone E, et al. The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2004;6:583–97.
9. NHLBI fact book, fiscal year 2009. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, February 2010 (http://www.nih.gov/about/FactBook2009_final.pdf).
10. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122(25):e584-e636.

11. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, et al. Hemostasis, inflammation, and fatal and nonfatal coronary heart disease: long-term follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:2182-90.

12. Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, et al. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol* 2007;99:310-4.

13. Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349:620.

14. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med* 2006;355:138-47.

15. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003;33:177-82.

16. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 2009;41:762.

17. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316:1488-91.

18. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491-3.

19. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* 2008;40:217-24.

20. Smith NL, Felix JF, Morrison AC, et al. Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of European and African ancestry: a prospective meta-analysis from the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) consortium. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:256-66.

21. Villard E, Perret C, Gary F, et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011;32:1065-76

22. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, et al. Variants in ZFX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet* 2009;41:879-81.

23. Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010;42:688-91.

24. Arking DE, Reinier K, Post W, et al. Genome-wide association study identifies GPC5 as a novel genetic locus protective against sudden cardiac arrest. *PLoS ONE* 2010;5(3):e9879.

25. Holm H, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nat Genet* 2011;43:316-20.

26. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med* 2009;360:1718-28.

27. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet* 2010;42:420-5.

28. Koriyama H, Nakagami H, Katsuya T, et al. Identification of evidence suggestive of an association with peripheral arterial disease at the OSBPL10 locus by genomewide investigation in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 2010;17: 1054-62.

29. Elmore JR, Obmann MA, Kuivaniemi H, et al. Identification of a genetic variant associated with abdominal aortic aneurysms on chromosome 3p12.3 by genome wide association. *J Vasc Surg* 2009;49: 1525-31.

30. Trégouët DA, Heath S, Saut N, et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood* 2009;113:5298-303.

31. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-9.

32. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707-13.

33. Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:441-7.

34. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010;42:579-89.

35. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.

36. Dehghan A, Yang Q, Peters A, et al. Association of novel genetic loci with circulating fibrinogen levels: a genome-wide association study in 6 population-based cohorts. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2: 125-33.
37. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;302:37-48.
38. Bis JC, Kavousi M, Franceschini N, ET al. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. *Nat Genet* 2011;43:940-7.
39. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008;40:592-9.
40. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1264-72.
41. Visel A, Zhu Y, May D, et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010;464:409-12.
42. Harismendy O, Notani D, Song X, ET al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon- γ signaling response. *Nature* 2011;470:264-8.
43. So D. Reassessment of antiplatelet therapy using an individualized strategy on genetic evaluation (RAPID GENE). In: <http://www.theheart.or/article/1306821>.
44. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta(1) adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11288-93.
45. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy— a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
46. Taylor J et al. Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2182-199.

