



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Artículo original

# Inhibidores de la proproteína convertasa plasmática subtilisina kexina tipo 9 y riesgo de cataratas: revisión sistemática y metaanálisis

W. Masson<sup>a,b,\*</sup>, M. Lobo<sup>a,b</sup>, M. Huerín<sup>a</sup>, G. Molinero<sup>a</sup>, L. Lobo<sup>a</sup> y J.P. Nogueira<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba, Argentina

<sup>c</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de abril de 2018

Aceptado el 5 de noviembre de 2018

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Inhibidores de la proproteína  
convertasa plasmática subtilisina  
kexina tipo 9  
Cataratas  
Metaanálisis

### R E S U M E N

**Antecedentes:** El marcado descenso en los niveles de C-LDL producidos por los inhibidores de la proproteína convertasa plasmática subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) podría asociarse con un mayor riesgo de cataratas.

**Métodos:** Realizamos un metaanálisis que incluyó ensayos clínicos aleatorizados y controlados con iPCSK9, solos o combinados con otros fármacos hipolipemiantes, que reportaron nuevos casos de cataratas, buscando en PubMed/Medline, bases de datos de EMBASE y Cochrane Clinical Trials. Se utilizó un modelo de efectos fijos y se realizó una metarregresión evaluando la relación entre el C-LDL intratratamiento y el riesgo de desarrollar cataratas.

**Resultados:** Se tomaron en cuenta 5 estudios elegibles con iPCSK9 que incluyeron 83.492 pacientes para el análisis, refiriendo 531 nuevos casos de cataratas en el grupo con iPCSK9 frente a 532 en el grupo placebo. La terapia con iPCSK9 no se asoció con un mayor riesgo de presentar cataratas (OR: 0,96; IC 95%: 0,85-1,08; p=0,86, I<sup>2</sup>: 0%). Asimismo, no se encontró una asociación significativa entre la diferencia de C-LDL intratratamiento entre las ramas de los estudios y el riesgo de cataratas.

**Conclusión:** En nuestro análisis, la utilización de iPCSK9 no se asoció con un mayor riesgo de cataratas.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and cataract risk: A systematic review and meta-analysis

### A B S T R A C T

**Background:** The marked decrease in LDL-C levels produced by the inhibitors of the plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (iPCSK9) could be associated with an increased risk of cataracts.

#### Keywords:

Inhibitors of plasma proprotein  
convertase subtilisin/kexin type 9

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [walter.masson@hospitalitaliano.org.ar](mailto:walter.masson@hospitalitaliano.org.ar) (W. Masson).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.11.003>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cataracts  
Meta-analysis

**Methods:** A meta-analysis was performed that included randomised clinical trials controlled with iPCSK9, alone, or in combination with other lipid-lowering drugs, which reported new cases of cataracts, by searching PubMed/Medline, databases of EMBASE and Cochrane Clinical Trials. A fixed-effect model was used, and a meta-regression was carried out evaluating the relationship between intra-treatment LDL-C and the risk of developing cataracts.

**Results:** Five eligible studies of iPCSK9 including 83,492 patients were taken into account for the analysis, and 531 new cases of cataracts in iPCSK9 group vs. 532 in placebo group were diagnosed. The iPCSK9 therapy was not associated with an increased risk of cataracts [OR: 0.96, 95% CI: 0.85-1.08;  $P = .86$ ,  $I^2: 0\%$ ]. Likewise, no significant association was found between on-treatment LDL-C levels, differences between study arms, and new cases of cataracts.

**Conclusion:** In this analysis, the use of iPCSK9 was not associated with an increased risk of cataracts.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los inhibidores de la proproteína convertasa plasmática subilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) pertenecen a una nueva familia de biofármacos inyectables que disminuyen drásticamente los niveles plasmáticos de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)<sup>1,2</sup>.

Recomendaciones actuales sugieren la utilización de estos fármacos fundamentalmente en pacientes con enfermedad coronaria o vascular clínica y en los sujetos con hipercolesterolemia familiar que, a pesar de recibir la máxima dosis tolerada de estatinas, no alcanzan los objetivos de C-LDL recomendados<sup>3,4</sup>.

Estudios previos arrojaron resultados conflictivos en cuanto a la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de desarrollar cataratas. Algunos estudios indican que el uso de dichos fármacos previene las cataratas, otros muestran resultados neutros o, paradójicamente, indican que podría aumentar el desarrollo de dicha afectación oftalmológica<sup>5-10</sup>. Los mecanismos propuestos para justificar los resultados obtenidos en uno u otro sentido han sido múltiples, e incluyen mecanismos lipídicos y extralipídicos<sup>11,12</sup>. En el primer caso, modificaciones en los niveles lipídicos podrían afectar las propiedades del lente ocular ya que la transparencia del cristalino depende en gran medida de la concentración elevada de colesterol característica de las células cristalinas. En el segundo caso, las propiedades pleiotrópicas de los fármacos podrían afectar el desarrollo de cataratas.

Una reciente publicación que evaluó un conjunto de estudios en fase II y III con alirocumab, un iPCSK9, mostró una asociación entre los niveles muy bajos de C-LDL alcanzados con este fármaco y el riesgo de desarrollar cataratas<sup>13</sup>. Un metaanálisis recientemente publicado no encontró relación entre el uso de estatinas e iPCSK9 con el riesgo de cataratas<sup>14</sup>. Sin embargo, dicho estudio no incluyó el ensayo clínico Odyssey Outcomes, estudio de grandes dimensiones recientemente presentado que evaluó el uso de alirocumab en pacientes luego de un síndrome coronario agudo<sup>15</sup>.

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, los objetivos del presente trabajo fueron: 1) realizar un metaanálisis actualizado para establecer la asociación entre el uso de los

iPCSK9 y el riesgo de desarrollar cataratas; 2) establecer si existe una asociación entre los niveles de C-LDL intratratamiento y los nuevos casos de cataratas.

## Material y métodos

### Extracción de datos y evaluación de la calidad

El metaanálisis se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas<sup>16</sup>. Se llevó a cabo una búsqueda en la literatura para identificar ensayos clínicos que evaluaran la terapia con iPCSK9, solos o combinados con otros medicamentos hipolipemiantes, publicados entre enero de 2000 y abril de 2018. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, EMBASE y Cochrane Clinical Trials usando los términos «iPCSK9», «evolcumab», «alirocumab» o «bococizumab». Los estudios elegidos fueron aleatorios, o síntesis de estudios aleatorizados con análisis de datos individuales publicados en conjunto, que informaron los datos sobre nuevos casos de cataratas. Se recogieron las siguientes variables de los artículos publicados: descripción del tratamiento y control de las ramas evaluadas, niveles plasmáticos basales y durante el tratamiento de C-LDL, diferencias en el nivel de lípidos durante el tratamiento entre los grupos del estudio y la aparición de nuevos casos de cataratas.

La escala de Jadad se usó para evaluar la calidad del diseño de los ensayos. Los estudios se calificaron, en una escala de 0 a 5, de acuerdo con la presencia de 3 características metodológicas clave: aleatorización, cegamiento y pérdida en el seguimiento. Los estudios con una escala de Jadad de más de 2 puntos se consideraron de alta calidad. En el caso de las publicaciones que analizaron un conjunto de estudios, se exigió que al menos el 70% de los trabajos incluidos en el análisis tuvieran alta calidad.

### Metaanálisis y análisis de metarregresión

Se estimó el efecto de los iPCSK9 sobre el punto final de nuevos casos de cataratas. Se realizó un análisis de metarregresión

exploratorio para examinar la posible asociación entre el nivel de C-LDL intratratamiento y la incidencia de cataratas.

### Análisis estadístico

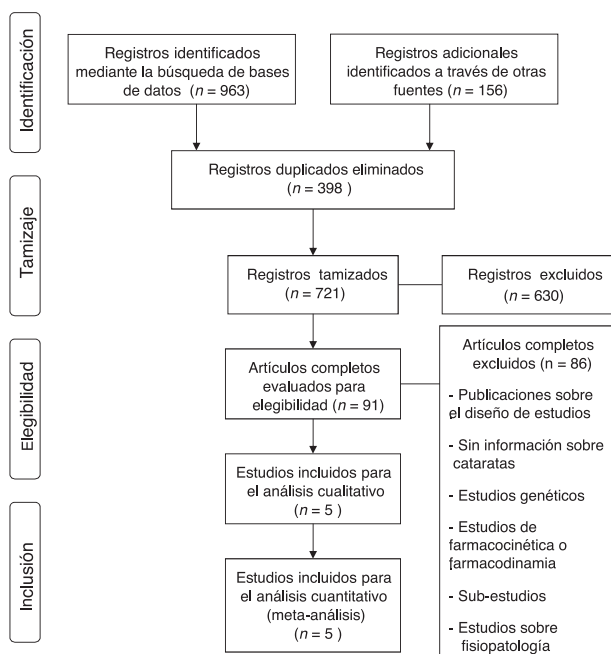
Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como odds ratios. Se evaluó la heterogeneidad a través del test de Mantel-Haenszel y el método de Der Simonian-Laird estimando el  $\tau^2$  y el  $I^2$ , rechazándose la hipótesis nula de no heterogeneidad con un valor de  $p \leq 0,1$ . Debido a que los estudios no presentaron heterogeneidad se eligió un modelo de efectos fijos. Para evaluar la relación entre las diferencias en el nivel de lípidos intratratamiento y el riesgo de cataratas, se realizó una metarregresión del modelo de efectos fijos. Para comparar el efecto promedio entre los subgrupos, utilizamos una prueba Z. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 (análisis de 2 colas). Para el análisis se utilizó el software estadístico R.

### Análisis del sesgo de publicación

Se analizó el posible sesgo de publicación con el test de asimetría de Egger y la representación gráfica con el Funnel plot (error estándar vs. odd ratio).

## Resultados

Cinco trabajos con iPCSK9 fueron elegidos y considerados para el análisis, incluyendo un total de 83.492 pacientes. Un total de 42.644 sujetos se analizaron en la rama iPCSK9 y 40.848 pacientes en el grupo placebo/control. El diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios puede observarse en la [figura 1](#).



**Figura 1 – Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.**

Dos estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados y un tercer estudio la combinación de 2 ensayos clínicos, todos con excelente calidad (escala de Jadad > 3). Los otros 2 estudios incluidos fueron análisis de datos individuales de un conjunto de estudios en fase II y III con alirocumab y bococizumab. En ese caso, más del 70% de los estudios incluidos en las publicaciones mostraron buena calidad (escala de Jadad > 2).

Los pacientes incluidos eran en su mayoría sujetos con enfermedad coronaria, pacientes de alto riesgo cardiovascular o con hipercolesterolemia (familiar o no). El tiempo de seguimiento osciló entre las 52 y 145 semanas. Las características de los estudios incluidos en nuestro análisis pueden observarse en la [tabla 1](#).

Nuestro metaanálisis mostró que la terapia con iPCSK9 no se asoció con un mayor riesgo de presentar cataratas (odds ratios: 0,96; IC 95%: 0,85-1,08;  $p = 0,86$ , [fig. 2](#)).

En la [tabla 2](#) se muestran las diferencias de C-LDL alcanzadas durante el tratamiento entre las ramas de los estudios incluidos en el análisis de metarregresión. El análisis de metarregresión para evaluar la asociación entre las diferencias de C-LDL entre las ramas alcanzados intratratamiento y el riesgo de cataratas puede observarse en la [figura 3](#).

La evaluación gráfica y analítica muestra ausencia de sesgo de publicación (test de asimetría de Egger,  $t = 2,0656$ ;  $GL = 3$ ;  $p = 0,1308$ ) ([fig. 4](#)).

## Discusión

El presente metaanálisis no encontró una asociación entre el uso de iPCSK9 y un mayor riesgo de cataratas.

Una característica singular de la membrana plasmática de las células epiteliales del lente ocular es su extremadamente alto contenido de colesterol<sup>17</sup>. La saturación con colesterol «suaviza» la superficie de la bicapa fosfolipídica, disminuyendo la dispersión de la luz y ayudando a mantener la transparencia de la lente. Asimismo, la elevada concentración de colesterol actuaría como barrera, favoreciendo la baja presión parcial de oxígeno característica de la lente humana<sup>18,19</sup>. Mantener bajas concentraciones de oxígeno es crítico para prevenir la oxidación y la opacificación del cristalino<sup>20</sup>.

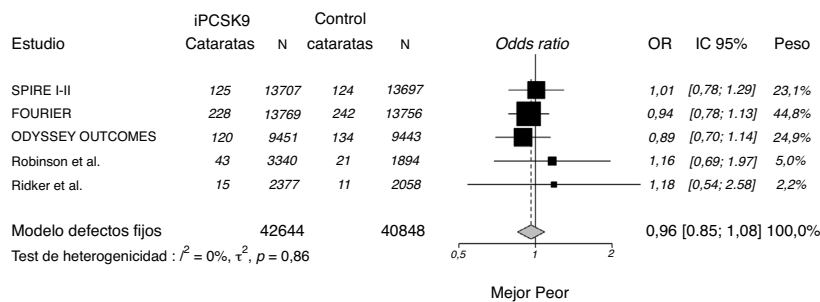
En ese contexto, los niveles extremadamente bajos de colesterol que se observan con los iPCSK9, podrían modificar la concentración lipídica de la membrana y, como consecuencia, favorecer el desarrollo de cataratas.

Sin embargo, la relación entre los niveles plasmáticos de colesterol y el riesgo de desarrollar cataratas muestra resultados heterogéneos en la literatura<sup>21-23</sup>. La mayoría de dichos estudios son observacionales, con un bajo número de pacientes y con importantes limitaciones metodológicas que permitan descartar factores de confusión. Asimismo, los argumentos que asocian la acción de los fármacos hipolipemiantes con el desarrollo de cataratas son controvertidos. Por ejemplo, las estatinas podrían favorecer la aparición de cataratas desfavoreciendo el desarrollo de las células epiteliales o alterando la composición lipídica del cristalino, ya que esta es una estructura avascular y necesita abastecerse a partir de la síntesis endógena de colesterol. Por otro lado, la acción antioxidante-antiinflamatoria (propiedades pleiotrópicas) de las estatinas podría tener un efecto protector. Más allá de los

**Tabla 1 – Características de los estudios seleccionados para el análisis**

Estudio	N	iPCSK9	Control	Población	Seguimiento
FOURIER <sup>2</sup>	27.564	Evolocumab	Placebo	Enfermedad cardiovascular estable con moderada/alta dosis de estatinas fuera de metas lipídicas	114,4 semanas
Robinson et al. <sup>13</sup>	5.234	Alirocumab	Placebo	Pacientes con enfermedad cardiovascular o equivalente de alto riesgo o hipercolesterolemia (familiar o no) fuera de metas lipídicas bajo tratamiento hipolipidemiante	78 semanas
Odyssey Outcomes <sup>15</sup>	18.924	Alirocumab	Placebo	Pacientes con síndrome coronario agudo (1 a 12 meses antes) con estatinas de alta intensidad fuera de metas lipídicas	145,6 semanas
SPIRE I-II <sup>27</sup>	27.438	Bococizumab	Placebo	Enfermedad vascular estable o alto riesgo cardiovascular con máxima dosis tolerada de estatinas fuera de metas lipídicas	52 semanas
Ridker et al. <sup>28</sup>	4.449	Bococizumab	Placebo	Pacientes con hipercolesterolemia (familiar o no) fuera de metas lipídicas bajo tratamiento con estatinas o intolerantes a las estatinas	52 semanas

iPCSK9 y nuevos casos de cataratas

**Figura 2 – Efecto de los iPCSK9 sobre la incidencia de cataratas.****Tabla 2 – Niveles de C-LDL intratratamiento según las ramas de los estudios y la diferencia entre ellas incluidas en el análisis de metarregresión**

	FOURIER <sup>2</sup>	Odyssey Outcomes <sup>15</sup>	SPIRE I-II <sup>27</sup>	Robinson et al. <sup>13</sup>	Ridker et al. <sup>28</sup>
C-LDL rama iPCSK9 Intratratamiento, mg/dL	31,9	53,3	63,6	58,8	72,3
C-LDL rama placebo Intratratamiento, mg/dL	90,1	101,4	114,5	117,0	125,4
Diferencia, mg/dL	58,2	48,1	50,9	58,2	53,1

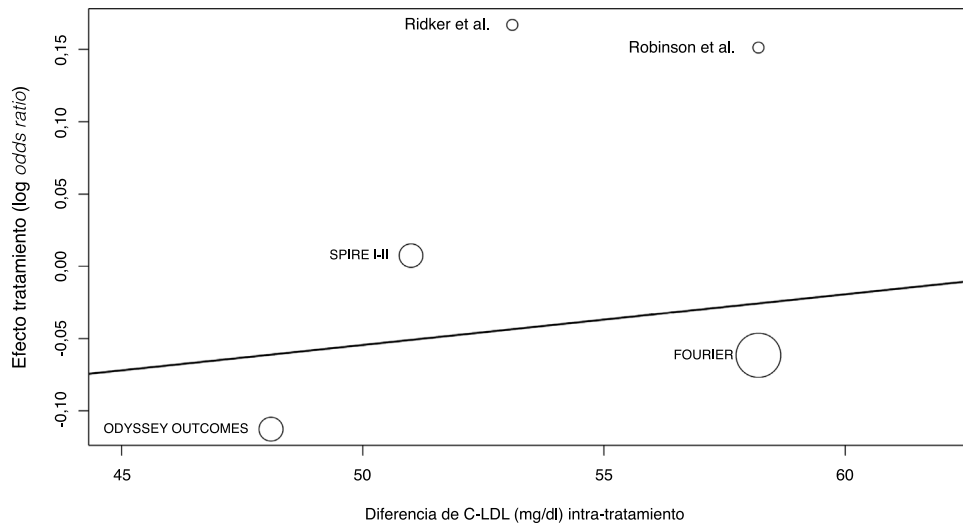
planteos fisiopatológicos, 2 metaanálisis recientemente publicados no mostraron una asociación entre estos fármacos y el riesgo de desarrollar cataratas<sup>14,24</sup>. Asimismo, disponemos de poca información sobre la incidencia de cataratas con otros hipolipidemiante como el ezetimibe, la niacina o los fibratos. Bang et al. reportaron un 43% menos incidencia de cataratas en pacientes con estenosis aortica severa que recibieron la combinación simvastatina/ezetimibe<sup>25</sup>. Sin embargo dicho estudio no evaluó al ezetimibe como monoterapia, dificultando la interpretación de los resultados. Una reciente revisión sobre las alteraciones oftalmológicas producidas por la niacina describió un potencial riesgo de maculopatía pero no de cataratas<sup>26</sup>.

En un análisis de varios estudios en fase II y III del programa ODYSSEY, Robinson et al. reportaron una mayor incidencia

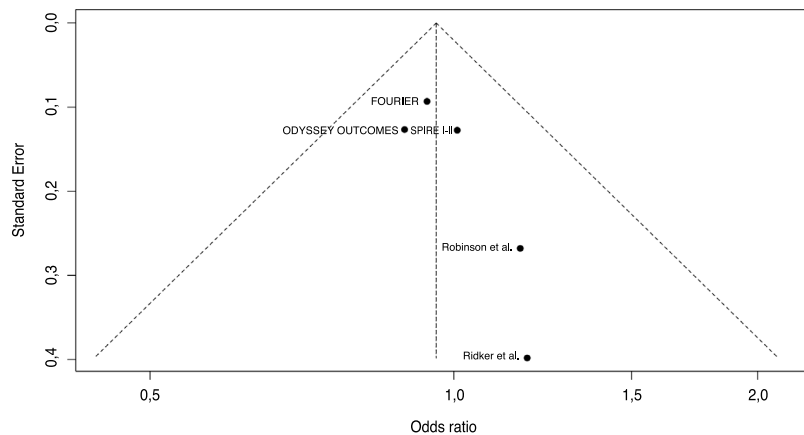
de cataratas en los pacientes que alcanzaron un nivel de C-LDL < 25 mg/dL con alirocumab, un iPCSK9, en comparación a los sujetos que tuvieron un valor de C-LDL > 25 mg/dL<sup>13</sup>. Dicho riesgo persistió elevado a pesar de ajustar por los factores predisponentes basales a través de un análisis de propensión.

Nuestro metaanálisis incluyó el ensayo Odyssey Outcomes, recientemente presentado, que evaluó el alirocumab en pacientes medicados con estatinas de alta intensidad y antecedentes de un síndrome coronario agudo reciente (1-12 meses). EL hallazgo negativo de nuestro trabajo descarta la asociación entre los iPCSK9 y la incidencia de cataratas y, como consecuencia, sugiere que los hallazgos previamente reportados podrían explicarse por un factor de confusión.

Asimismo, en nuestro análisis de metarregresión no encontramos una asociación entre los valores de C-LDL alcanzados



**Figura 3 - Análisis de metarregresión: asociación entre la diferencia en el nivel de C-LDL intratratamiento entre las ramas de los estudios y el riesgo de cataratas.**



**Figura 4 - Evaluación gráfica del sesgo de publicación (gráfico de embudo).**

durante el tratamiento con los iPCSK9 y la incidencia de cataratas. Parecería entonces que los niveles de C-LDL muy bajos alcanzados con estos fármacos no modificarían sustancialmente el contenido de colesterol en las células del cristalino y, consecuentemente, no influiría en sus propiedades físicas.

De cualquier modo, debido al corto seguimiento que han mostrado los estudios evaluados, sería mandatorio un seguimiento estrecho de este potencial efecto adverso a través de programas de farmacovigilancia, en los individuos tratados en el «mundo real».

### Limitaciones

Consideramos que nuestro estudio muestra algunas limitaciones: 1) Analizó un número pequeño de estudios; 2) El tiempo de seguimiento en los estudios analizados fue limitado; 3) No se analizaron los diferentes grupos etarios o los subtipos de cataratas (nuclear, cortical, subcapsular posterior) por no contar con dicha información en las publicaciones originales.

### Conclusión

En nuestro análisis no hemos encontrado una asociación entre la utilización de los iPCSK9 y una mayor incidencia de cataratas. Asimismo, los valores más bajos de C-LDL alcanzados durante el tratamiento no se relacionaron con más casos de cataratas. Sin embargo, dado el corto seguimiento de la mayoría de los estudios incluidos, dichos hallazgos deberían confirmarse a través de programas de seguimiento a largo plazo.

### Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Ninguno.



## BIBLIOGRAFÍA

1. McCullough PA, Ballantyne CM, Sanganalmath SK, Langslet G, Baum SJ, Shah PK, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high risk patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from 5 placebo-controlled ODYSSEY trials). *Am J Cardiol.* 2018;121:940–8.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
3. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, De Palma SM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:92–125.
4. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38:2245–55.
5. Laties AM, Shear CL, Lippa EA, Gould AL, Taylor HR, Hurley DP, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results II. Assessment of the human lens after 48 weeks of treatment with lovastatin. *Am J Cardiol.* 1991;67:447–53.
6. Harris ML, Bron AJ, Brown NA, Keech AC, Wallendszus KR, Armitage JM, et al. Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study Oxford Cholesterol Study Group. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:996–1002.
7. Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA.* 2006;295:2752–8.
8. Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of cataracts by statins: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:191–200.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: Population based cohort study using the Q Research database. *BMJ.* 2010;340:c2197.
10. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021–31.
11. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ.* 2014;349:g3743.
12. Dobrzynski JM, Kostis JB. Statins and cataract - A visual insight. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:477.
13. Robinson J, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab. Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–82.
14. Dobrzynski JM, Kostis JB, Sargsyan D, Zinonos S, Kostis WJ. Effect of cholesterol lowering with statins or PCSK9 antibodies on cataracts: A metaanalysis. *J Clin Lipidol.* 2018;12:728–33. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes>.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *Br Med J.* 2009;339:b2700.
16. Subczynski WK, Raguz M, Widomska J, Mainali L, Kononov A. Functions of cholesterol and the cholesterol bilayer domain specific to the fiber-cell plasma membrane of the eye lens. *J Membr. Biol.* 2012;245:51–68.
17. Plesnar E, Szczelina R, Subczynski WK, Pasenkiewicz-Gierula M. Is the cholesterol bilayer domain a barrier to oxygen transport into the eye lens? *Biochim Biophys Acta.* 2018;1860:434–41.
18. Widomska J, Raguz M, Subczynski WK. Oxygen permeability of the lipid bilayer membrane made of calf lens lipids. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1768:2635–45.
19. Borchman D, Yappert MC. Lipids and the ocular lens. *J Lipid Res.* 2010;51:2473–88.
20. Marks RG, Hale WE, Perkins LL, May FE, Stewart RB. Cataracts in Dunedin program participants: An evaluation of risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14:58–63.
21. Heydari B, Kazemi T, Zarban A, Ghahramani S. Correlation of cataract with serum lipids, glucose and antioxidant activities: A case-control study. *West Indian Med J.* 2012;61:230–4.
22. Li S, Li D, Zhang Y, Teng J, Shao M, Cao W. Association between serum lipids concentration and patients with age related cataract in China: A cross sectional, case-control study. *BMJ Open.* 2018;8:e021496.
23. Yu S, Chu Y, Li G, Ren L, Zhang Q, Wu L. Statin use and the risk of cataracts: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6, pii:e004180.
24. Bang CN, Greve AM, la Cour M, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Ray S, et al. Effect of randomized lipid lowering with simvastatin and ezetimibe on cataract development (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study). *Am J Cardiol.* 2015;116:1840–4.
25. Domanico D, Verboschi F, Altissimi S, Zompatori L, Vingolo EM. Ocular effects of niacin: A review of the literature. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4:64–71.
26. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527–39.
27. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema W, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1517–26.