

# 4° Modulo | Le dimensioni del problema: epidemiologia delle dislipidemie

Relatore: Prof. GIOVANNA LIUZZO

Direttore Cardiologia d'Urgenza

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS

Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

# AGENDA

1. A livello mondiale, i livelli medi di colesterolo sono rimasti sostanzialmente immutati nelle ultime 4 decadi
2. Target di trattamento del LDL-C nelle linee guida, nel tempo
3. Attuale percezione e pratica nel trattamento delle dislipidemie
4. Gestione subottimale delle dislipidemie nella pratica quotidiana: segnali di allarme dal mondo reale
5. Rischio cardiovascolare residuo a basso LDL-C: Trigliceridi, Colesterolo Remnant, Lipoproteina(a), infiammazione .....

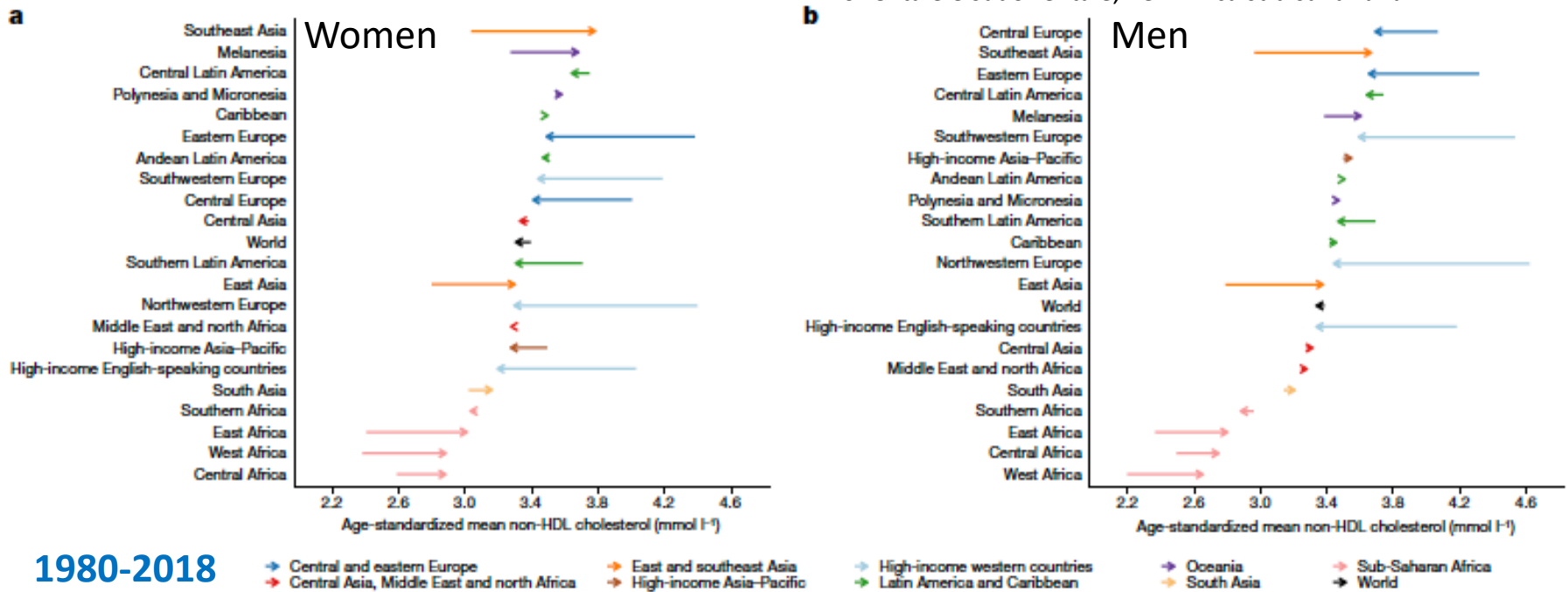
# 1. A livello mondiale, i livelli medi di colesterolo sono rimasti sostanzialmente immutati nelle ultime 4 decadi

Article

## Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol

Nature | Vol 582 | 4 June 2020 |

A livello regionale, il non HDL-C è diminuito notevolmente nei paesi occidentali ad alto reddito e nell'Europa centrale e orientale. L'Europa nord-occidentale aveva i livelli più alti nel 1980, ma ha registrato i cali maggiori (>0,3 mmol l<sup>-1</sup> per decennio). Al contrario, il non HDL-C è aumentato nell'Asia orientale e sudorientale, nell'Africa sub-sahariana ....

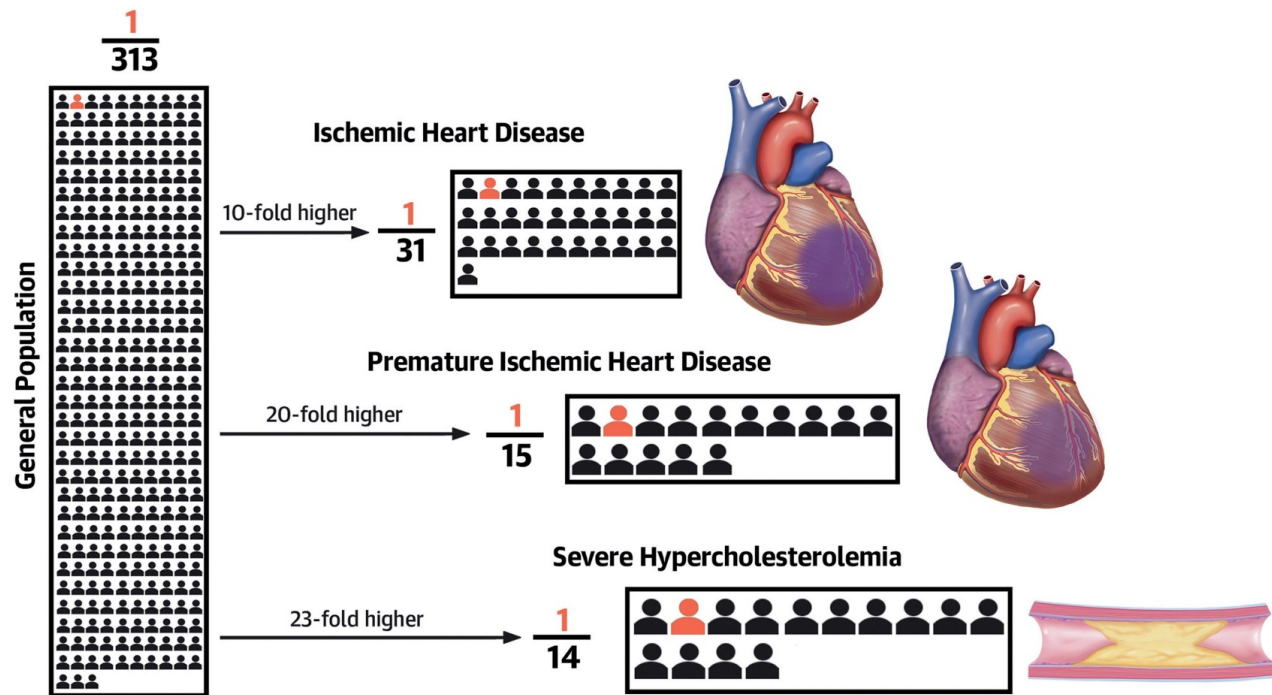


**Fig. 2 | Change in age-standardized mean non-HDL cholesterol between 1980 and 2018 by region for women and men. a, Age-standardized mean non-HDL cholesterol in women. b, Age-standardized mean non-HDL**

**cholesterol in men. The start of the arrow shows the level in 1980 and the head indicates the level in 2018. See Extended Data Fig. 3 for age-standardized mean HDL cholesterol. One mmol l<sup>-1</sup> is equivalent to 38.61 mg dl<sup>-1</sup>.**

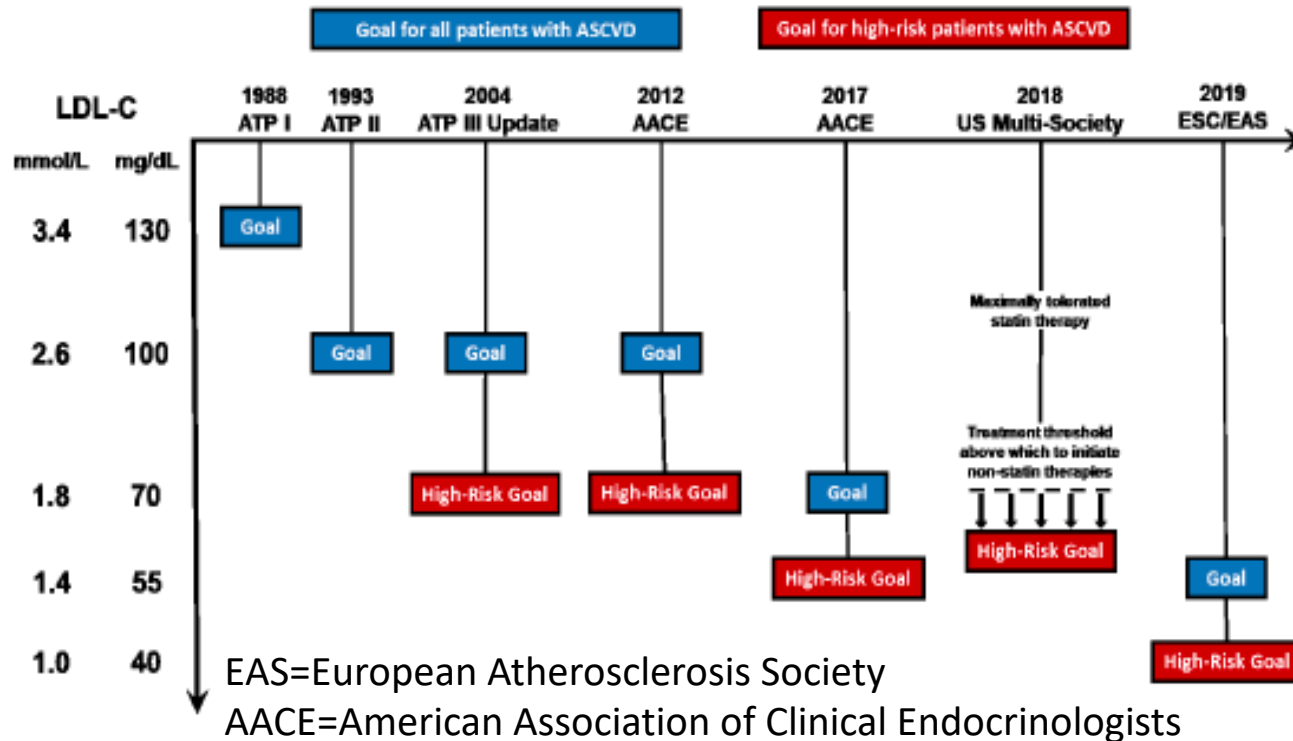
## Prevalenza mondiale della ipercolesterolemia familiare: meta-analisi di 11 milioni di soggetti

### CENTRAL ILLUSTRATION: Prevalence of Familial Hypercholesterolemia



Beheshti, S.O. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553-66.

## 2. Target di trattamento del LDL-C nelle linee guida, nel tempo



Le ultime linee guida europee 2019 hanno raccomandato un target di LDL-C  $< 1,4 \text{ mmol/L}$  (55 mg/dL) nelle popolazioni ad alto rischio e un target più aggressivo di  $< 1 \text{ mmol/L}$  (40 mg/dL) nei pazienti con eventi ricorrenti.

I target di trattamento del LDL-C sono stati introdotti per la prima volta nel 1988 dalle linee guida del Adult Treatment Panel (ATP) ed ampiamente raccomandati per qualsiasi individuo a rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD). Nei tre decenni successivi, le linee guida hanno suggerito target più bassi per coloro che hanno una ASCVD nota e per coloro che sono ad alto rischio di eventi ricorrenti.

## 2. Target di trattamento del LDL-C nelle linee guida, nel tempo

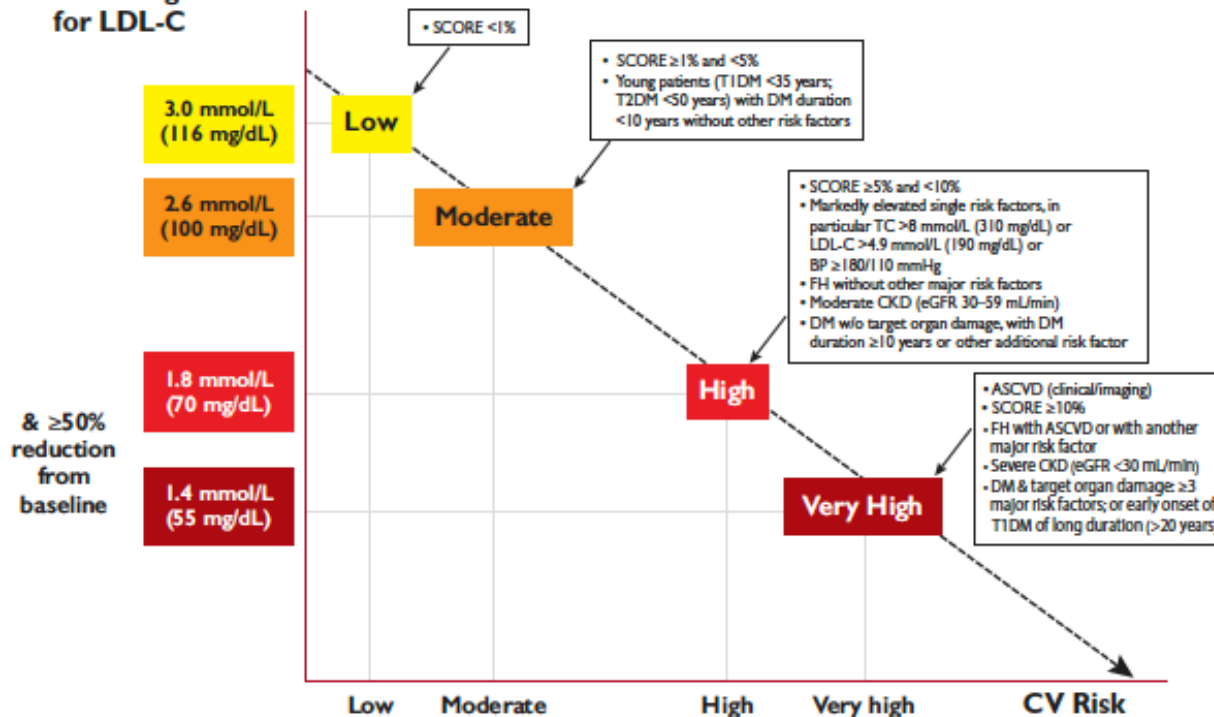
Analisi evidence-based e studi randomizzati controllati (RCT) supportano il concetto di «lower is better» o «lowest is best» riguardo i livelli di colesterolo proaterogenico (LDL-C, non HDL-C, apo B)

La tabella riporta i livelli di LDL-C raggiunti nei trial clinici randomizzati che hanno influenzato i cambiamenti delle linee guida per gli individui a più alto rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare e validato il concetto che per livelli estremamente bassi si ottiene una prognosi migliore.

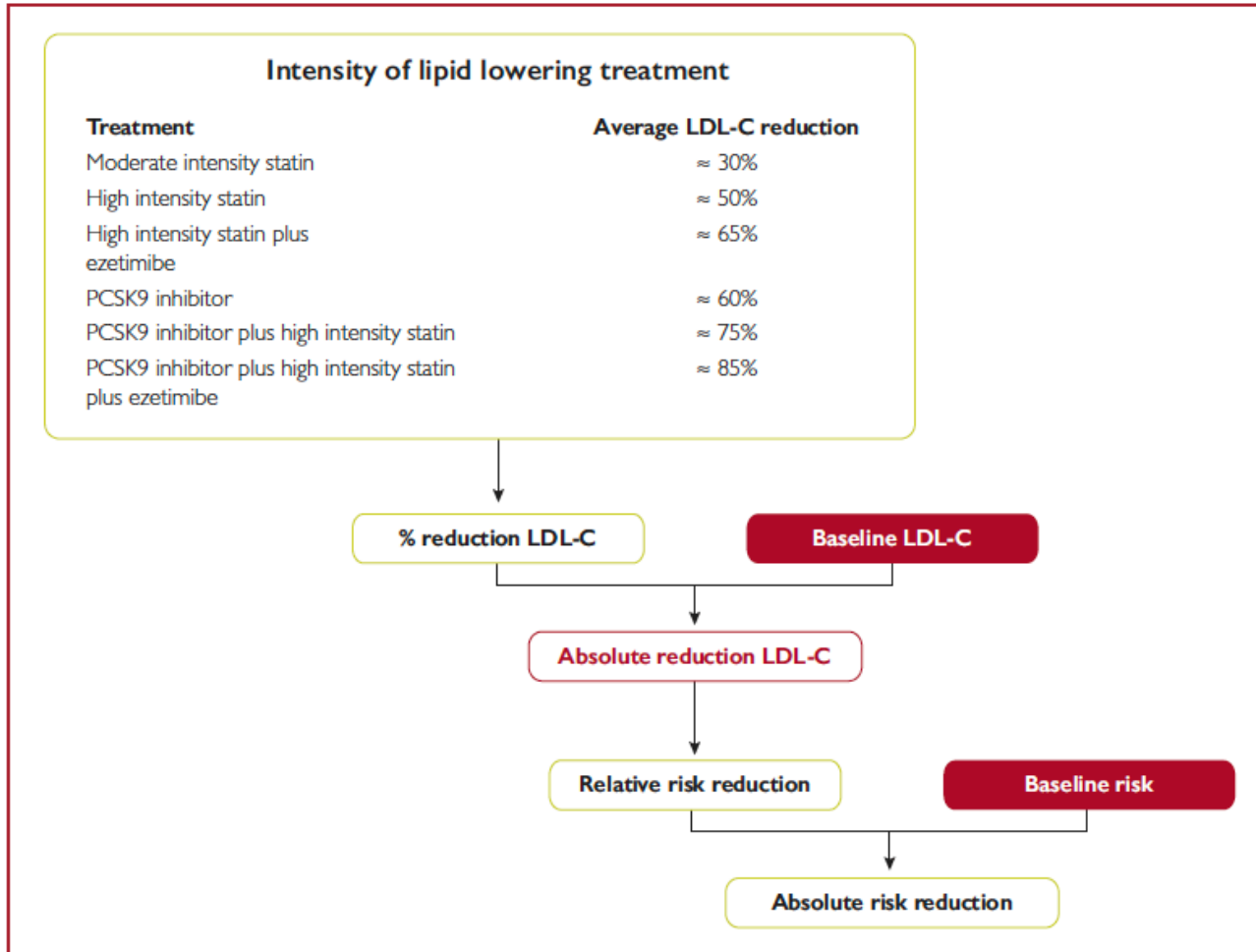
LDL-C Level Achieved	<70 mg/dL, 2004 ATP III Update		<55 mg/dL, 2017 AACE/ACE		<30 mg/dL	
Trial Analysis	RCT	LDL-C, mg/dL	RCT	LDL-C, mg/dL	RCT	LDL-C, mg/dL
Level 1A RCT	PROVE-IT [31]	62	IMPROVE-IT [58]	53.5	FOURIER [71]	30
Prespecified or Post-Hoc Subgroup Analyses	HPS [29] - lowest tertile - sub-group <100	69 65	PROVE-IT [51] TNT [52] VA Palo Alto Health Care [53] JUPITER [54]	40 54 40 44	IMPROVE-IT [70] FOURIER [72]	<30 <20 <10 (7)
Meta-analyses RCT Statin Trials			8 Statin RCT Trials - divided by Quartiles [55] - divided by Septiles [56]	Q1, <62; mean, 49 S1, <50		
Imaging (Coronary IVUS)			GLAGOV [65]	36.6		
Coronary IVUS trial PAV changes by linear regression analysis (LRA)	REVERSAL [30] mean 73 mg/dL	LRA 83 → 30	REVERSAL [30] Mean 73 mg/dL	LRA 83 → 30	8 Statin IVUS trials [57] GLAGOV [65]	LRA 93 → 15 LRA 90 → 20

# Obiettivi di trattamento per il LDL-C in tutte le categorie di rischio cardiovascolari totale

## Treatment goal for LDL-C



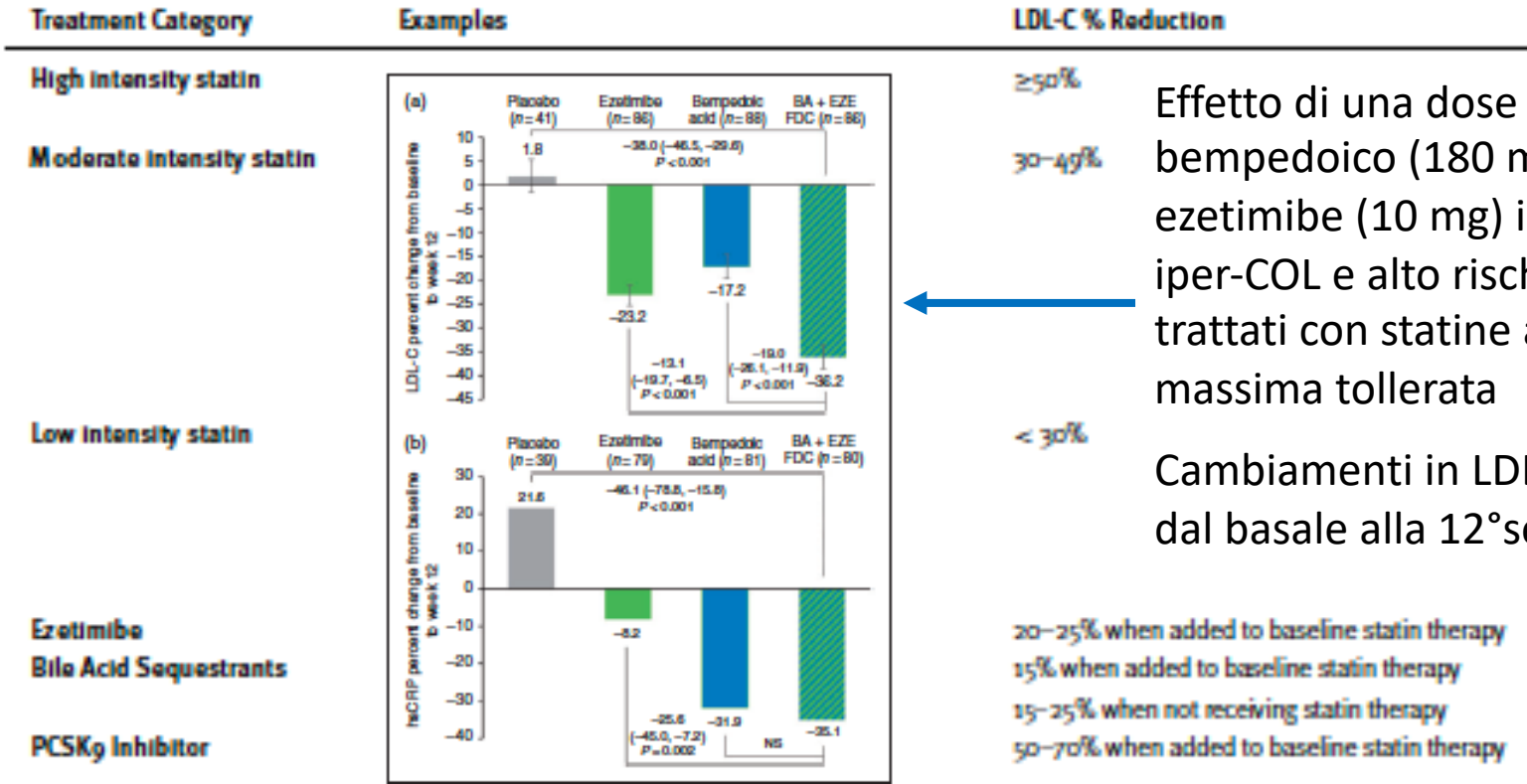
# Benefici clinici attesi dalle terapie di riduzione del colesterolo LDL



- Ogni riduzione assoluta di 1,0 mmol/L in LDL-C è associata ad una riduzione del 20% del rischio di eventi CV
- Riduzioni assolute maggiori di LDL-C portano a maggiori riduzioni proporzionali del rischio.



**Table 1 Percent of LDL-C-lowering provided by various lipid modifying therapies.** Bempedoic acid is more likely to be used in statin-intolerant patients and provides greater LDL-C percent reduction in this setting. A combination pill of bempedoic acid and ezetimibe is currently available that further lowers LDL-C by 35% in patients on stable background statin therapy.



Effetto di una dose fissa di acido bempedoico (180 mg) + ezetimibe (10 mg) in pazienti con iper-COL e alto rischio CVD trattati con statine alla dose massima tollerata

Cambiamenti in LDL-C e hsCRP dal basale alla 12° settimana

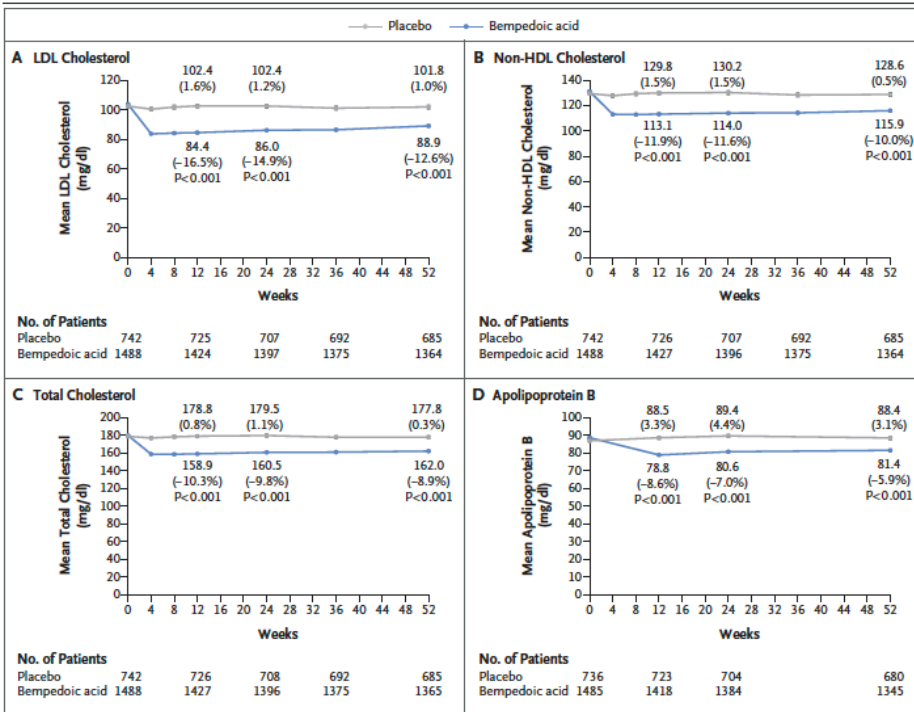
Bempedoic Acid	Bempedoic acid 180 mg daily	16-18% when added to baseline statin therapy 20-22% when not receiving statin therapy
Bempedoic Acid + Ezetimibe Combination	Bempedoic acid 180 mg + Ezetimibe 10 mg daily	35% when added to baseline statin therapy
Inclisiran	Inclisiran 300 mg on day 1, day 90, then q6 months	50% when added to baseline statin therapy

N Engl J Med 2019;380:1022-32.

ORIGINAL ARTICLE

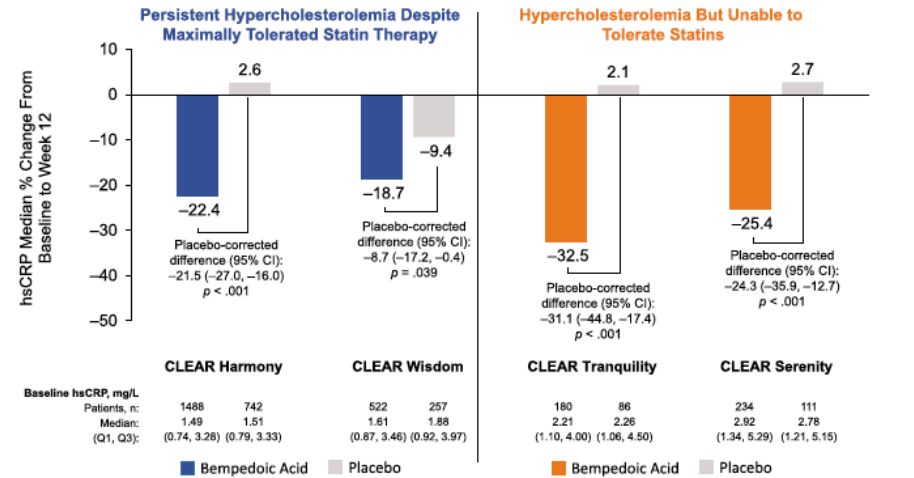
### Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Harold E. Bays, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D., Narendra D. Lalwani, Ph.D., M.B.A., LeAnne T. Bloedon, M.S., R.D., Lulu R. Sterling, Ph.D., Paula L. Robinson, M.S., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the CLEAR Harmony Trial\*



In 52 settimane, l'acido bempedoico aggiunto alla dose massima tollerata di statine non ha dato una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al placebo e ha determinato una < significativa di LDL-C (differenza vs. placebo -18.1 punti percentuali; P<0.001).

Ballantyne CM, Cardiovascular Drugs and Therapy  
<https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147>.



Effect of bempedoic acid on hsCRP after 12 weeks of treatment [33-36]. CI confidence interval, hsCRP high-sensitivity C-reactive protein

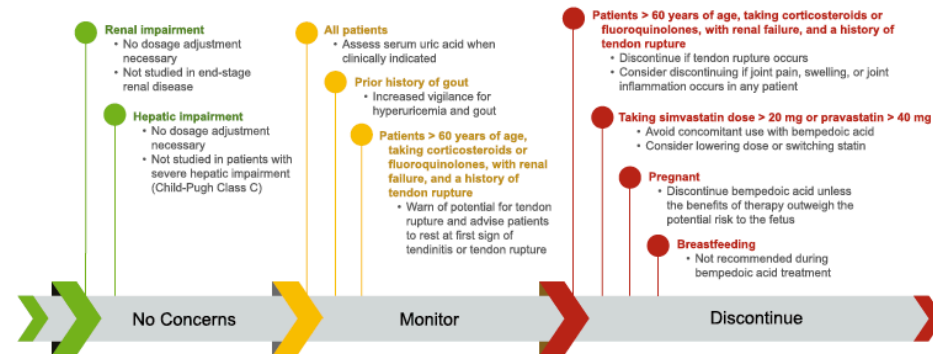


Fig. 5 Management of patients receiving bempedoic acid therapy

### 3. Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey

Konstantinos C. Koskinas<sup>1\*</sup>, Alberico L. Catapano<sup>2</sup>, Colin Baigent <sup>3</sup>,  
Lale Tokgozoglul <sup>4</sup>, and Francois Mach<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Bern University Hospital, 3010 Bern, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Milan, Italy; <sup>3</sup>Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>4</sup>Department of Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkey; and <sup>5</sup>Department of Cardiology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Received 12 November 2020; revised 4 December 2020; editorial decision 11 December 2020; accepted 15 December 2020

Quale è l'opinione dei medici e la pratica clinica nella gestione del LDL-C?

Indagine web-based della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) che ha coinvolto 1271 medici europei (soprattutto cardiologi) intervistati prima e 1056 dopo la pubblicazione delle linee guida ESC/EAS del 2019

#### Aims

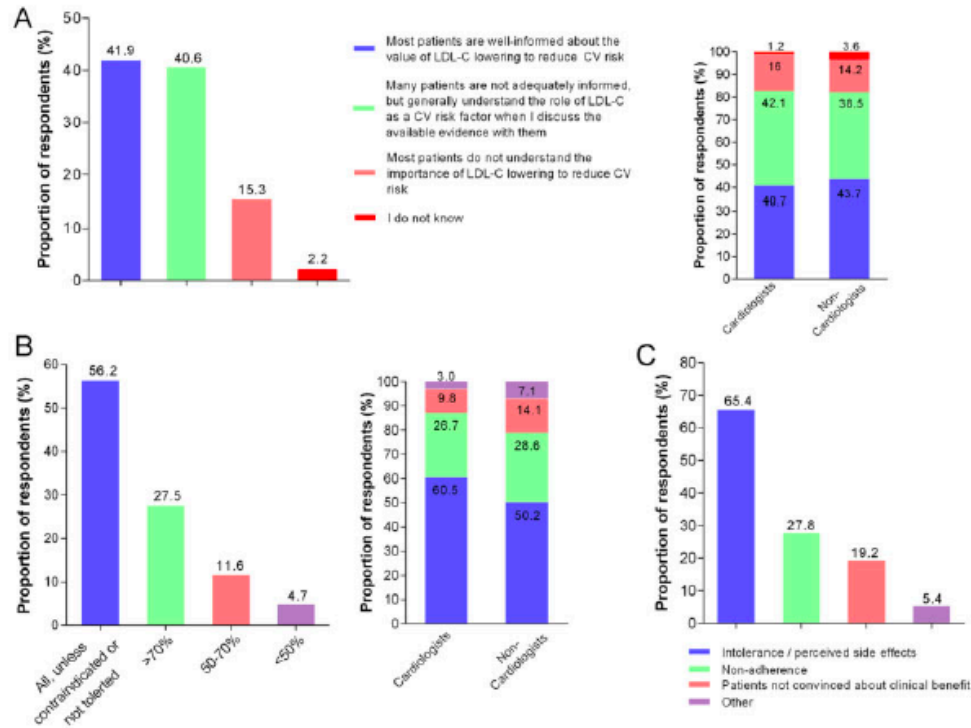
We sought to evaluate physicians' opinions and practices in lipid management.

#### Methods and results

A web-based survey by the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) was distributed to 70 696 individuals at two time points, before and after publication of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines. Respondents (1271 in the first and 1056 in the second part) were most commonly cardiologists in Europe. More than 90% of participants reported that they regularly measure lipid levels and discuss lipid-lowering treatment with patients. More than 87% found the use of LDL-C goals useful or potentially useful, although it was acknowledged that recommended goals are frequently not achieved. Regarding the LDL-C goal according to the 2019 guidelines (<1.4 mmol/L for very high-risk patients), more than 70% of respondents felt that it is based on solid scientific evidence, but 31% noted that implementation should also consider available local resources and patient preferences. Statin intolerance was perceived as infrequent, affecting 1–5% of patients according to most respondents but was the main reason for not prescribing a statin to secondary-prevention patients, followed by patient non-adherence. Although most respondents reported that 11–20% of secondary-prevention patients have an indication to add a non-statin medication, fewer patients (<10% according to most respondents) receive these medications.

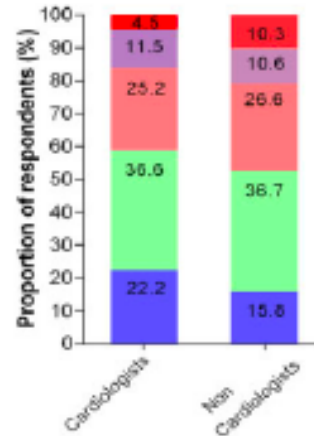
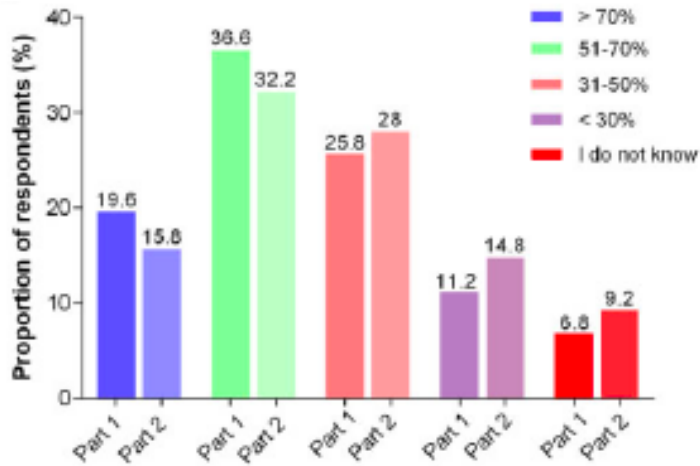
#### Conclusions

This survey shows a high level of acceptance of the LDL-C treatment goals recommended by current ESC/EAS guidelines. Although patient-related factors were the main reported reasons for suboptimal lipid-lowering therapy, physician inertia to intensify treatment cannot be excluded as an additional contributing factor.



**Figure 1** (A) How is LDL-C perceived as a risk factor by your patients with ASCVD? (single answer possible). (B) How many of your patients with ASCVD are on statin treatment? (single answer possible). (C) From your experience, the most common reason(s) for not prescribing a statin in patients with atherosclerotic cardiovascular disease include (multiple answers possible). For questions (A) and (B), stratified analyses for cardiologists vs. non-cardiologists are also shown.

- Quale è la percezione dei pazienti riguardo il LDL-C? Circa il 40% dei medici ha risposto che la maggior parte dei pazienti sono ben informati sul valore di LDL-C che è necessario raggiungere per ridurre il loro rischio cardiovascolare, un altro 40% ha risposto che molti pazienti non sono adeguatamente informati ma conoscono il ruolo del colesterolo come fattore di rischio.
- Quanti dei tuoi pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare sono trattati con statine? Il 56 % circa dei medici intervistati ha risposto che tutti i propri pazienti sono trattati con statine ad alte dosi, a meno che non siano mal tollerate o controindicate.
- Quale è il motivo più comune per non prescrivere statine nei pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare? Il 65% dei medici ha risposto che la ragione principale per non prescrivere una statina nei pazienti con malattia cardiovascolare nota è l'intolleranza al farmaco o presunti effetti collaterali.

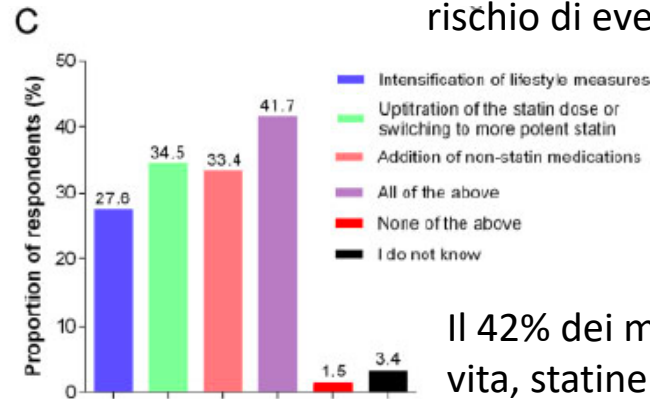
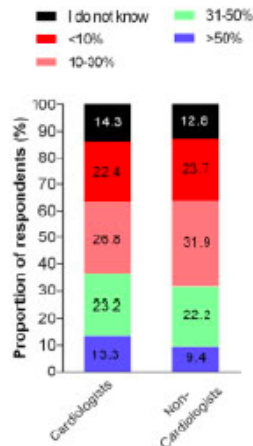
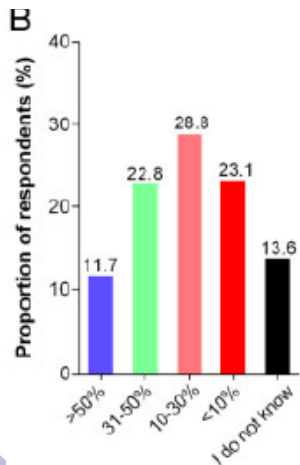


Qual è la proporzione approssimativa di pazienti con ASCVD che raggiungono:

(A) Il target di LDL-C raccomandato dalle linee guida ESC/EAS 2016 (<1.8mmol/L)?

(B) Il target di LDL-C raccomandato dalle linee guida ESC/EAS 2019 (<1,4 mmol/L)? Il 30% dei medici ha risposto che il 10-30% dei pazienti raggiunge il target ed il 23% dei medici ha risposto <10%

(C) In che modo le nuove linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie cambieranno la pratica clinica quotidiana nei pazienti a rischio di eventi CV alto o molto alto?



Il 42% dei medici ha risposto lo stile di vita, statine ad alte dosi o più potenti e aggiunta di altri farmaci alle statine

## 4. Gestione subottimale delle dislipidemie nella pratica quotidiana: segnali allarmanti dal mondo reale

Current lipid lowering treatment and attainment of LDL targets recommended by ESC/EAS guidelines in very high-risk patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the START registry

Leonardo De Luca <sup>a,\*</sup>, Marcello Arca <sup>b</sup>, Pier Luigi Temporelli <sup>c</sup>, Jennifer Meessen <sup>d</sup>, Carmine Riccio <sup>e</sup>, Paolo Bonomo <sup>f</sup>, Angela Rita Colavita <sup>g</sup>, Domenico Gabrielli <sup>h</sup>, Michele Massimo Gulizia <sup>i</sup>, Furio Colivicchi <sup>j</sup>, on behalf of the START Investigators <sup>1</sup>

### ABSTRACT

International Journal of Cardiology 316 (2020) 229–235

**Background:** Current European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines for the management of dyslipidemias have further reduced low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) targets, as compared to the guidelines released in 2016. These targets are particularly restraining for patients at very high risk (VHR).

**Methods:** Using the data from a nationwide, prospective registry on patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), we sought to assess: 1) the contemporary use of conventional cholesterol-lowering therapies and the achievement of LDL-C goals according to previous and current ESC guidelines in subjects at VHR; 2) the proportion of VHR patients potentially eligible for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor (PCSK9i) treatment.

**Results:** Among the 5053 patients with data available, 4751 (94.0%) were deemed as VHR. Among these patients, the mean LDL-C levels were  $62.4 \pm 47.7$  mg/dl at enrollment. A high dose of statin was used in 54.9%, while the association of high dose statin and ezetimibe was prescribed in 4.8% of VHR patients. A target level of LDL-C < 70 mg/dl recommended by 2016 ESC guidelines was reached by 58.1%, while a target of <55 mg/dl and LDL-C reduction  $\geq 50\%$  recommended by 2019 ESC guidelines, would be reached by 3.2% of patients at VHR. Accordingly, 9.4% and 1.4% of VHR patients would be eligible for PCSK9i according to ESC guidelines and Italian regulations, respectively.

**Conclusions:** In VHR patients enrolled in this large cohort of established ASCVD managed by cardiologists, the lipid management and LDL-C targets attainment is largely suboptimal.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

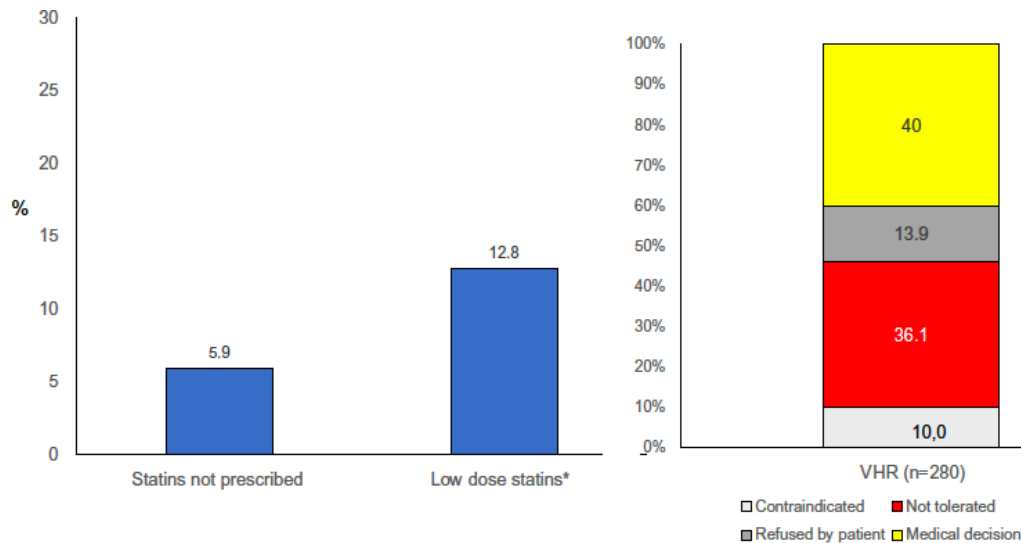
L'accumulo di dati dall'Europa e da altri continenti ha mostrato una cattiva gestione della dislipidemia in pazienti a rischio di eventi CV alto o molto alto con conseguenze potenzialmente dannose per la salute.

Il registro START include un ampio campione di 5000 pazienti a rischio CV molto alto, reclutati dalla pratica clinica quotidiana in Italia

## Current lipid lowering treatment and attainment of LDL targets recommended by ESC/EAS guidelines in very high-risk patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the START registry

Leonardo De Luca <sup>a,\*</sup>, Marcello Arca <sup>b</sup>, Pier Luigi Temporelli <sup>c</sup>, Jennifer Meessen <sup>d</sup>, Carmine Riccio <sup>e</sup>, Paolo Bonomo <sup>f</sup>, Angela Rita Colavita <sup>g</sup>, Domenico Gabrielli <sup>h</sup>, Michele Massimo Gulizia <sup>i</sup>, Furio Colivicchi <sup>j</sup>. on behalf of the START Investigators <sup>1</sup>

*International Journal of Cardiology* 316 (2020) 229–235



Percentuale dei pazienti a rischio CV molto alto inclusi nel registro START (n=280) che non ricevono statine o ricevono statine a bassa dose (Atorvastatina  $\leq 10$  mg/die, Fluvastatina  $\leq 40$  mg/die, Lovastatina  $\leq 20$  mg/die, Pravastatina  $\leq 20$  mg/die, Rosuvastatina  $\leq 5$  mg/die, Simvastatina  $\leq 20$  mg/die) al momento della dimissione/visita finale (pannello sinistro).

I motivi della mancata prescrizione delle statine o della prescrizione di statine a bassa dose sono mostrati nel pannello destro.

*International Journal of Cardiology* 316 (2020) 229–235

## Current lipid lowering treatment and attainment of LDL targets recommended by ESC/EAS guidelines in very high-risk patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the START registry

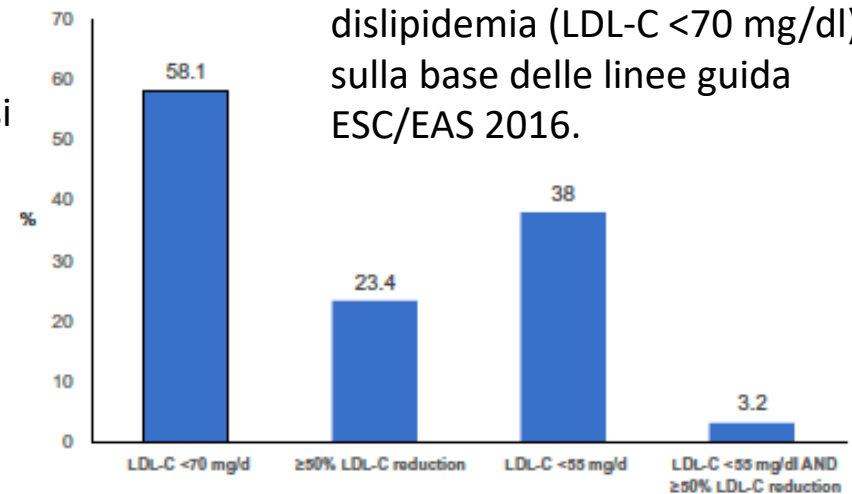
Leonardo De Luca <sup>a,\*</sup>, Marcello Arca <sup>b</sup>, Pier Luigi Temporelli <sup>c</sup>, Jennifer Meessen <sup>d</sup>, Carmine Riccio <sup>e</sup>, Paolo Bonomo <sup>f</sup>, Angela Rita Colavita <sup>g</sup>, Domenico Gabrielli <sup>h</sup>, Michele Massimo Gulizia <sup>i</sup>, Furio Colivicchi <sup>j</sup>, on behalf of the START Investigators <sup>1</sup>



- Da una parte, un numero considerevole di partecipanti non riceve statine ad alte dosi
- Dall'altra, il numero di partecipanti trattati con terapia combinata è basso

Associazioni terapeutiche per la riduzione del LDL-C in pazienti a rischio molto alto. Altre possibili combinazioni utilizzate in meno dello 0,5% dei casi non sono riportate.

Circa il 42% dei pazienti a rischio CV molto alto non aveva una gestione sufficiente della dislipidemia (LDL-C <70 mg/dl), sulla base delle linee guida ESC/EAS 2016.



Frequenza dei pazienti a rischio molto alto che raggiungono i target di LDL-C raccomandati dalle linee guida ESC/EAS 2016 e 2019.





ESC

European Society  
of CardiologyEuropean Journal of Preventive Cardiology (2021) 28, 380–382  
doi:10.1177/2047487320915662

INVITED EDITORIAL

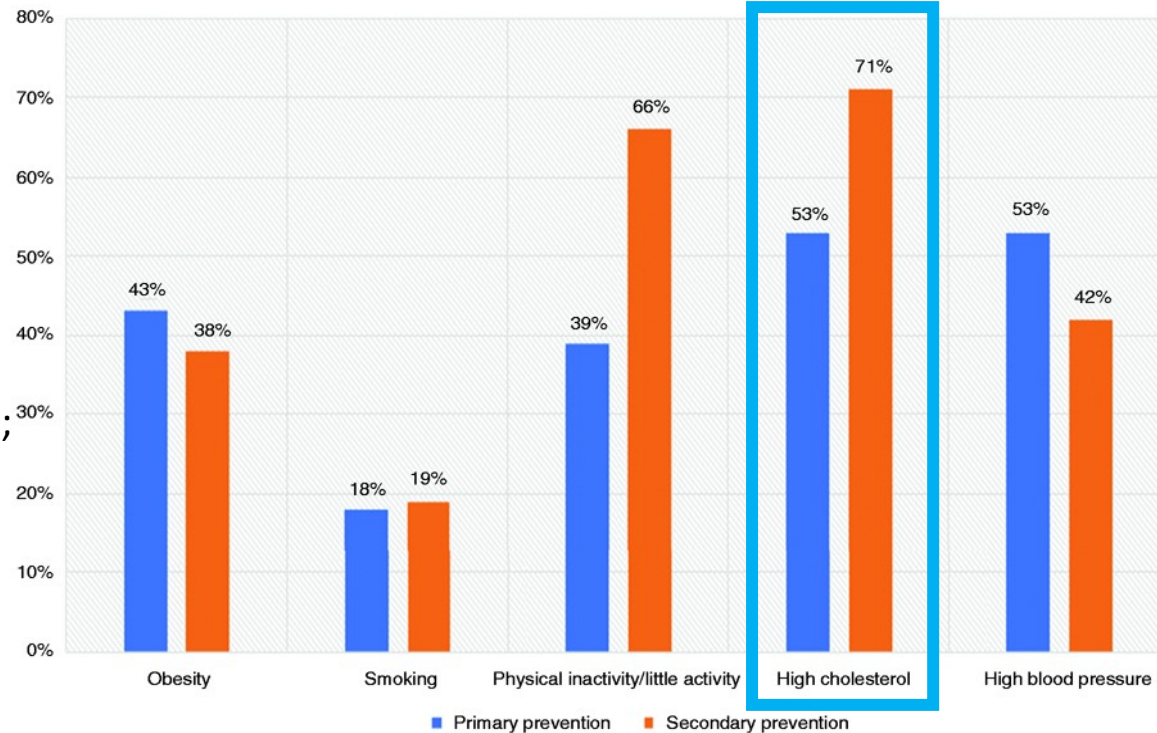
## EUROASPIRE V and uncontrolled risk factors in primary prevention: Atherosclerotic cardiovascular disease in the making

L'EUROASPIRE V, analizza il controllo dei fattori di rischio in 2759 individui senza malattia CV ed in 8261 pazienti in prevenzione secondaria.

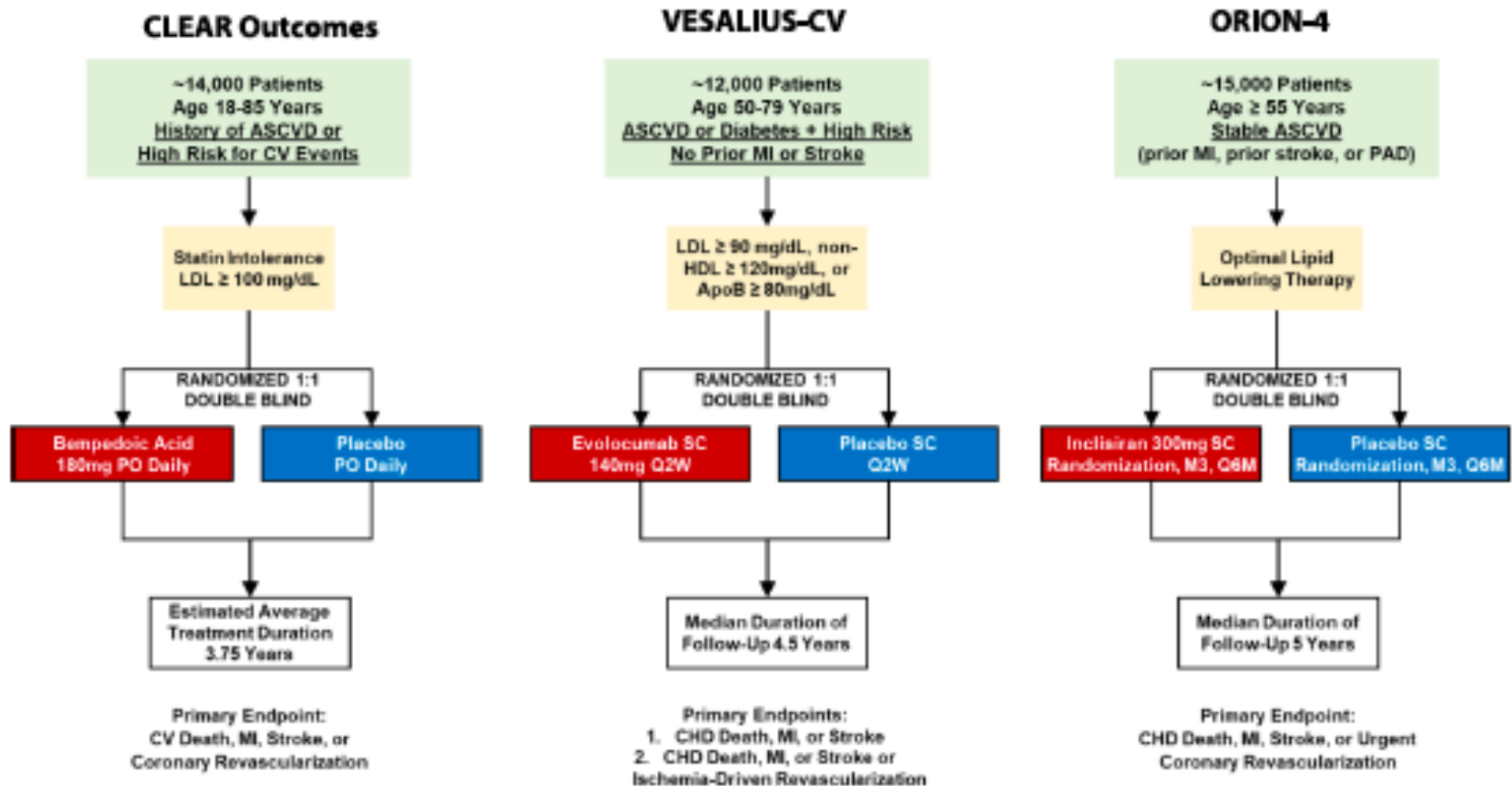
Obiettivo principale: determinare se le linee guida 2016 delle Società Europee sulla prevenzione sono implementate nella pratica clinica.

- Obesità=body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>;
- Target di di PA: <140/90 mmHg e <140/85 mmHg nei diabetici;
- Target di colesterolo: LDL-cholesterol <2.6 mmol/L e <1.8mmol/L in prevenzione primaria e secondaria, rispettivamente.

### Un-controlled risk factors



## Studi in corso di outcome CV con terapia ipolipemizzante



Il CLEAR Outcomes (NCT02993406) studierà l'efficacia dell'acido bempedoico nel ridurre gli eventi CV maggiori. Il VESALIUS-CV (NCT03872401) valuterà il potenziale dell'inibizione di PCSK9 nel prevenire il primo evento CV. L'ORION-4 (NCT03705234) sta investigando il vantaggio clinico di inclisiran, un first-in-class siRNA somministrato in due dosi all'anno, per ridurre il colesterolo.

## 5. Rischio cardiovascolare residuo a basso LDL-C

### Evidenze a favore dei trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

Evidenze epidemiologiche	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grandi studi di popolazione e studi di prevenzione secondaria in pazienti trattati con statina identificano i trigliceridi come marcatore di rischio ASCVD*</li></ul>
Evidenze genetiche	<ul style="list-style-type: none"><li>• Il colesterolo trasportato nei TGRL (RLP-C)<sup>+</sup> è un fattore causale per le malattie cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause</li><li>• Diverse varianti nei geni coinvolti nel metabolismo dei TGRL sono associate all'ASCVD</li></ul>
Evidenze terapeutiche	<p>Le statine sono raccomandate come terapia di prima linea nei pazienti a rischio alto / e molto alto con trigliceridi elevati</p> <p>Solo uno studio (REDUCE-IT) ha mostrato un beneficio significativo nei pazienti con elevate concentrazioni di trigliceridi trattati con statina (beneficio inspiegabile dalla sola riduzione dei trigliceridi)</p> <p>Sono necessarie ulteriori prove che dovrebbero essere ottenute usando nuovi agenti sviluppati per la riduzione delle concentrazioni dei trigliceridi</p>

\*ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; <sup>+</sup>RLP-C: remnant lipoprotein cholesterol;  
TGRLs: triglyceride-rich lipoproteins

## 5. Rischio CV residuo a basso LDL-C

In 6359 soggetti anziani (età media 76 $\pm$ 5 anni) seguiti per 6 anni per l'insorgenza di malattia coronarica o ictus ischemico, LDL-TG, RLP-C, apo C-III, e ANGPTL3 erano associati con la malattia coronarica in modelli corretti per età, sesso e razza. Dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali ed il trattamento ipolipemizzante, solo LDL-TG e ANGPTL3 erano significativamente associati con gli eventi (hazard ratio [HR] 1.72, 95% intervallo di confidenza [CI] 1.25-2.37 per log unit incremento di LDL-TG; HR 1.63, 95% CI 1.17-2.28 per log unit incremento di ANGPTL3).



European Journal of Preventive Cardiology  
doi:10.1093/ejpc/zwaa152

FULL RESEARCH PAPER

Risk prediction

### Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein C-III, angiopoietin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study

Aliza Hussain<sup>1,2</sup>, Caroline Sun<sup>1,2</sup>, Elizabeth Selvin<sup>3</sup>, Vijay Nambi<sup>1,2,4</sup>, Josef Coresh<sup>3</sup>, Xiaoming Jia<sup>1,5</sup>, Christie M. Ballantyne<sup>1,2,5</sup>, and Ron C. Hoogveen<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Section of Cardiovascular Research, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, 6565 Fannin Street, MS F701, Houston, TX 77030, USA; <sup>2</sup>Department of Medicine, Center for Cardiometabolic Disease Prevention, Baylor College of Medicine, 6565 Fannin Street, MS F701, Houston, TX 77030, USA; <sup>3</sup>Department of Epidemiology and Welch Center for Prevention, Epidemiology, and Clinical Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2024 East Monument Street, Baltimore, Maryland (MD), 21287, Baltimore, MD, USA; <sup>4</sup>Section of Cardiology, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, 2002 Holcombe Boulevard, Houston, Texas (TX), 77030, USA; and <sup>5</sup>Section of Cardiology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, 6565 Fannin Street, MS F701, Houston, TX 77030, USA.

Received 11 November 2020; revised 3 December 2020; editorial decision 6 December 2020; accepted 8 December 2020

#### Aims

Despite statin and antihypertensive therapies, older Americans have high atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk. Novel measures of triglyceride-rich lipoproteins, low-density lipoprotein triglycerides (LDL-TG), and remnant-like particle cholesterol (RLP-C), are associated with ASCVD in middle-aged adults. Polymorphisms in genes encoding angiopoietin-related protein 3 (ANGPTL3) and apolipoprotein C-III (apoC-III), two proteins involved in triglyceride catabolism, are associated with increased risk for hypertriglyceridaemia and ASCVD and are potential therapeutic targets. We examined associations of LDL-TG, RLP-C, apoC-III, and ANGPTL3 levels with ASCVD events in older adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.

#### Methods and results

In 6359 participants (mean age 75.8  $\pm$  5.3 years) followed for ASCVD events [coronary heart disease (CHD) or ischaemic stroke] up to 6 years, associations between LDL-TG, RLP-C, apoC-III, and ANGPTL3 and ASCVD events were assessed using Cox regression. With adjustment for age, sex, and race, RLP-C, LDL-TG, apoC-III, and ANGPTL3 (as continuous variables) were significantly associated with CHD. However, after adjustment for traditional risk factors and lipid-lowering medications, only LDL-TG and ANGPTL3 were significantly associated with ASCVD events [hazard ratio (HR) 1.72, 95% confidence interval (CI) 1.25–2.37 per log unit increase in LDL-TG; HR 1.63, 95% CI 1.17–2.28 per log unit increase in ANGPTL3].

#### Conclusions

In older adults, LDL-TG, RLP-C, apoC-III, and ANGPTL3 were associated with CHD events in minimally adjusted models; LDL-TG and ANGPTL3 remained independent predictors of ASCVD events with further adjustment. Future studies should assess potential benefit of lowering hepatic apoC-III or ANGPTL3 expression in patients with elevated triglyceride-rich lipoproteins.

## 5. Rischio CV residuo a basso LDL-C

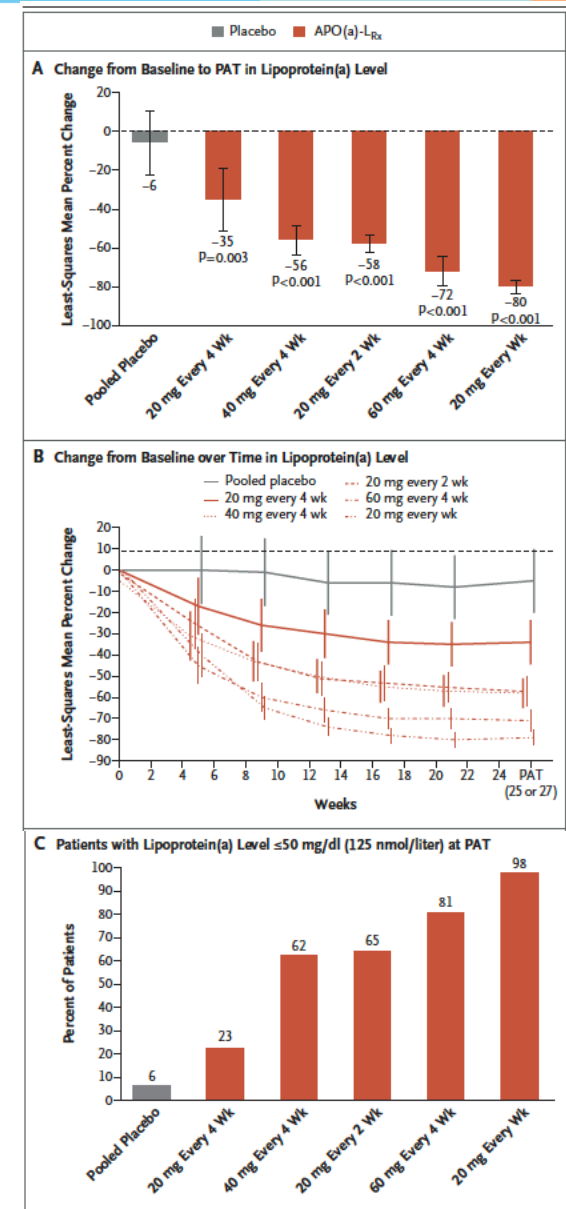
N Engl J Med 2020;382:244-55

ORIGINAL ARTICLE

### Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Sotirios Tsimikas, M.D., Ewa Karwatowska-Prokopczuk, M.D., Ph.D.,  
Ioanna Gouni-Berthold, M.D., Jean-Claude Tardif, M.D., Seth J. Baum, M.D.,  
Elizabeth Steinhagen-Thiessen, M.D., Michael D. Shapiro, D.O., Erik S. Stroes, M.D.,  
Patrick M. Moriarty, M.D., Børge G. Nordestgaard, M.D., D.M.Sc.,  
Shuting Xia, M.S., Jonathan Guerriero, M.B.A., Nicholas J. Viney, B.Sc.,  
Louis O'Dea, M.B., B.Ch., B.A.O., and Joseph L. Witztum, M.D.,  
for the AKCEA-APO(a)-L<sub>Rx</sub> Study Investigators\*

In 286 pazienti che avevano livelli elevati di Lp(a) (almeno 60 mg per decilitro) e malattia cardiovascolare accertata, APO(a)-LRx, un oligonucleotide antisenso diretto verso gli epatociti, riduce i livelli di Lp(a) dal basale al 6° mese di trattamento in modo dose-dipendente.



# 4° Modulo | Le dimensioni del problema: epidemiologia delle dislipidemie

**Grazie dell'attenzione**