

TERAPIA FARMACOLOGICA**FARMACI IPOLIPEMIZZANTI****ANDREA BARAGETTI, ALBERICO LUIGI CATAPANO, ALBERTO CORSINI,
MASSIMILIANO RUSCICA****Introduzione**

Le patologie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte e disabilità in tutto il mondo. Sono caratterizzate da un ampio spettro di eventi che hanno come origine un processo aterosclerotico a livello delle coronarie, cerebrale e delle arterie periferiche (1). Uno dei principali fattori eziologici associato alla patologia aterosclerotica è la dislipidemia. Sebbene studi epidemiologici, genetici e di intervento abbiano inequivocabilmente dimostrato che il colesterolo-LDL (LDL-C) è un fattore causale nel processo aterosclerotico, il contributo dei trigliceridi (TG) non sembra da meno così come dimostrato da studi prospettici e genetici. Infatti, nonostante le terapie attuali permettano di ridurre LDL-C di oltre il 50% rispetto ai livelli basali, spesso rimane una percentuale di rischio residuo. Questo è evidente soprattutto nei soggetti ad alto rischio come quelli con iperlipidemia familiare combinata, ipertrigliceridemia familiare, sindrome metabolica, diabete di tipo 2 e dislipidemia aterogena (caratterizzata da elevati livelli di TG e bassi livelli di colesterolo-HDL [HDL-C]). Infine, non va dimenticato il rischio attribuibile ad elevati livelli della lipoproteina (a) (Lp(a)), la cui associazione con il rischio cardiovascolare è emersa in modo sempre più chiaro nell'ultimo decennio

grazie a numerosi studi epidemiologici e genetici.

Lo scopo di questo capitolo sarà pertanto quello di riassumere l'efficacia di terapie farmacologiche ipolipemizzanti già in commercio da decenni (statine), di recente approvazione (anti-PCSK9) e in fase avanzata di sperimentazione clinica (oligonucleotidi antisense).

Statine (inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi) ed ezetimibe (inibitore intestinale dell'assorbimento di colesterolo) hanno contribuito, in termini assoluti, ad una riduzione del rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria. Negli ultimi 5 anni, l'avvento degli anticorpi monoclonali diretti contro la proproteina convertasi subtilisina kexina di tipo 9 (PCSK9) ha permesso di raggiungere, nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, un ulteriore beneficio quando somministrati in aggiunta a statine e/o ezetimibe. Di recentissima approvazione è l'acido bempedoico (inibitore dell'ATP citrato liasi), la cui attivazione selettiva a livello epatico ne rende idonea la somministrazione in soggetti intolleranti alle statine. Infine, per il trattamento delle ipertrigliceridemie e della dislipidemia aterogena, accanto al classico utilizzo dei fibrati e degli acidi grassi omega-3 (pur con dati contrastanti), vi è oggi la prospettiva dell'utilizzo di agonisti selettivi dei perossisomi di tipo α (pema-fibrato) e di

anticorpi monoclonali o oligonucleotidi anti-senso diretti contro l'angiopoietina-like 3 (ANGPTL3).

Strategie terapeutiche contro le ipercolesterolemie

Inibitori di HMGCoA reduttasi: Le statine

Le statine vengono distinte, in base alla loro lipofilia, in idrofile (rosuvastatina e pravastatina) e lipofile (simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, e pitavastatina), una distinzione rilevante nel determinare emivita, efficacia e tossicità (2).

Le statine sono in genere efficaci entro quattro settimane dall'inizio della terapia e, in base al dosaggio, si osserva riduzione del 20-60% di LDL-C e 10-30% dei TG (3). L'effetto ipocolesterolemizzante delle statine è mediato dall'aumentata espressione del recettore delle LDL (LDLR), con conseguente riduzione dei livelli di LDL-C ma anche di altre lipoproteine aterogene (VLDL e loro remnant e IDL). Le statine sono efficaci anche in pazienti con ipercolesterolemia familiare portatori di mutazioni in eterozigosi, purché permanga una funzionalità residua di LDLR. I trials clinici hanno dimostrato che per ogni mmol/l (~40 mg/dL) di riduzione di LDL-C, il rischio di mortalità per tutte le cause si riduce del 10%, quello per eventi cardio-coronarici del 21-23%, il rischio di ictus del 17% (4).

Le statine sono generalmente ben tollerate; i due principali effetti avversi sono rappresentati da miopatia e comparsa di diabete. L'effetto delle statine sull'incidenza delle miopatie è un problema tangibile ma difficile da quantizzare nella comune pratica clinica, poiché frequentemente i livelli soglia della creatina chinasi (marcatore umorale di danno muscolare) non sempre trovano riscontro nella sintomatologia clinica. Nella pratica clinica, il rischio di miopatia può aumentare nel paziente trat-

Classe di farmaci	Dose
<i>Statine</i>	Lovastatina (10-40 mg/die) Simvastatina (10-40 mg/die) Pravastatina (10-40 mg/die) Atorvastatina (10-80 mg/die) Rosuvastatina (5-40 mg/die) Pitavastatina (1-4 mg/die)
<i>Ezetimibe</i>	10-20 mg/die
<i>Anticorpi monoclonali anti-PCSK9</i>	Alirocumab (75-150 mg/2 settimane oppure 300 mg/ogni 4 settimane) Evolocumab (140 mg/2 settimane oppure 420 mg/ogni 4 settimane)
<i>Inclisiran</i>	284 mg (2 volte anno)
<i>Acido Bempedoico</i>	Monoterapia (180 mg/die) In combinazione con ezetimibe (180 mg+20 mg)
<i>Fibrati</i>	Gemfibrozil 600 mg bid or 900 mg/die Fenofibrato 67, 134, 145 mg/die Bezafibrato 200-400 mg/die
<i>Omega-3</i>	Esteri etilici 1 mg/die Icosapentaetil 4 mg/die (approvato negli Stati Uniti)

tato con statine in associazione ad altri farmaci ipolipemizzanti (fibrati o acido nicotinic), oltre che ciclosporina, eritromicina e antimicotici azolici.

Diversi studi osservazionali hanno descritto un aumento nel rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 in pazienti trattati con statine (5). Nonostante i meccanismi cellulari e molecolari alla base di queste interazioni non siano ancora del tutto chiari, sembra evidente che questo aumentato rischio sia presente in pazienti con storia familiare di diabete mellito o con segni di insulino-resistenza precedenti il trattamento con statine.

Inibizione del trasportatore Niemann-Pick C 1 like 1: Ezetimibe

L'assorbimento intestinale del colesterolo ha luogo prevalentemente a livello della parte prossimale dell'intestino tenue; l'inibizione di questo processo induce riduzione dei livelli di colesterolo epatico, ridu-

zione della sintesi delle LDL, aumento della clearance delle LDL e diminuzione dei livelli circolanti di LDL-C.

Ezetimibe è un inibitore selettivo della proteina NPC1L1 (*Niemann-Pick C 1 like 1*) appartenente alla classe dei 2-azetidioni in grado di ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo. Una volta assorbito, ezetimibe localizza a livello dei villi intestinali, in prossimità del sito di espressione di NPC1L1 (6). Il suo metabolismo è principalmente a carico dell'intestino tenue e del fegato, comportando una estensiva glucuronazione. La stessa localizzazione a livello dei villi intestinali è stata dimostrata per il metabolita glucuronato di ezetimibe, che viene escreto con la bile, riportando il farmaco nel sito d'azione intestinale.

Ezetimibe diminuisce i livelli plasmatici di LDL-C e TG e aumenta quelli di HDL-C. In monoterapia, dopo 4-6 settimane si osserva una riduzione dei livelli di LDL-C del 18%, di colesterolo totale del 12% e di TG dell'1,7%, mentre i livelli di HDL-C aumentano dell'1,8%. La somministrazione di ezetimibe in associazione alle statine determina un'ulteriore riduzione di LDL-C (18-20%), indipendentemente dalla dose e dal tipo di statina utilizzata. Queste osservazioni hanno posto le basi per lo studio IMPROVE-IT che ha dimostrato che, in pazienti con sindrome coronarica acuta, l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con simvastatina è in grado di ridurre ulteriormente i livelli di LDL-C di 16 mg/dL rispetto alla monoterapia con simvastatina e di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari del 7% (7). Nei pazienti arruolati nello studio IMPROVE-IT, la combinazione ezetimibe e simvastatina ha determinato frequentemente un rialzo delle transaminasi (circa 3 volte il limite di normalità) rispetto alla monoterapia con simvastatina. Grazie al suo metabolismo (glucuronazione intestino-specifica), ezetimibe è meno suscettibile a

interazioni farmacocinetiche con farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450. Non sono state riportate rilevanti interazioni con statine e dicumarolici, rendendo ezetimibe un'ottima alternativa in pazienti ad elevato rischio e con documentata intolleranza a statine.

Inibizione di PCSK9

Nel corso dell'ultimo decennio si è assistito al rapido sviluppo, produzione e immissione in commercio degli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina PCSK9. Questa classe di farmaci biotecnologici ha contribuito in modo inequivocabile a migliorare il quadro di rischio cardiovascolare, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio.

Il razionale farmacologico alla base del loro utilizzo origina dall'osservazione che mutazioni *gain-of-function* nel gene PCSK9 erano associate a un fenotipo ipercolesterolemico (8). PCSK9 è una proteina che regola la degradazione di LDLR LDL impedendo la sua espressione sulla superficie cellulare (in particolare negli epatociti) e riducendo la clearance delle LDL. Oltre agli anticorpi monoclonali, nel Dicembre 2020, è stato approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco anche uno *small interfering RNA* (siRNA) che inibisce la sintesi di PCSK9 specificamente a livello epatico.

Anticorpi monoclonali anti-PCSK9

Gli anticorpi monoclonali (mAbs) contro PCSK9 (alirocumab ed evolocumab) sono glicoproteine anticorpali (parte della superfamiglia delle IgG), ingegnerizzate al fine di minimizzare il potenziale antigenico. Questi anticorpi legano PCSK9 extracellulare impedendo la sua interazione con LDLR e, in virtù di questo meccanismo, essi sono diventati uno strumento terapeutico non soltanto per il trattamento delle ipercolesterolemie familiari (FH) di tipo eterozigote, ma anche in alcune delle forme

più severe di omozigosi o di doppia eterozigosi purché preservino un'attività residua di LDLR.

Il trattamento con mAbs prevede la somministrazione sottocutanea a dosaggi compresi tra 75 mg e 420 mg ogni 2/4 settimane. Gli mAbs raggiungono la massima concentrazione plasmatica circa 3-4 giorni dopo iniezione, con una biodisponibilità intorno al 72%. Poiché non vanno incontro a metabolismo epatico, hanno una lunga emivita plasmatica (11-17 giorni), permettendo una frequenza di somministrazioni ridotta rispetto ai classici farmaci ipolipemizzanti. Due sono le vie di eliminazione: una legata al meccanismo di azione di PCSK9 (ovvero endocitosi ed eliminazione lisosomiale) e una "non-specifica" attraverso fagocitosi nelle cellule endoteliali del sistema reticolo-endoteliale (9). L'attività epatica e renale non influenzano invece metabolismo ed eliminazione dei mAbs; la loro attività non è quindi compromessa in pazienti con una riduzione della funzionalità epatica o renale.

Evolocumab è un anticorpo IgG1 mentre alirocumab è un anticorpo IgG2. Nonostante questa differenza strutturale entrambi i mAbs hanno raggiunto l'utilizzo in clinica grazie alla capacità di ridurre efficacemente i livelli di LDL-C e di ridurre significativamente il rischio cardiovascolare. Oltre all'effetto sui livelli di LDL-C, questi mAbs hanno mostrato effetti di riduzione sui livelli di apoB (30-54%), non-HDL-colesterolo (30-50%) e TG (16-20%).

Evolocumab. Numerosi studi di fase 2 hanno dimostrato che evolocumab in associazione ad una statina o a ezetimibe riduce significativamente i livelli di LDL-C rispetto a statina o ezetimibe in monoterapia. Lo studio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) ha dimostrato una riduzione del 15% del

rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, morte cardiovascolare) in soggetti a elevato rischio trattati con evolocumab. I livelli di LDL-C si sono ridotti del 59% rispetto ai valori basali, e il 42% dei pazienti trattati con evolocumab ha raggiunto livelli di LDL-C ≤ 25 mg/dL (10).

Alirocumab. L'efficacia clinica di alirocumab è stata valutata nello studio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) in pazienti con una recente sindrome coronarica acuta. Il trattamento con alirocumab ha ridotto del 15% gli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiaca, infarto non fatale del miocardio, ospedalizzazione per angina instabile, ictus ischemico). In generale, i livelli di LDL-C sono stati ridotti del 55% rispetto al placebo, con pazienti che hanno raggiunto valori abbondantemente inferiori a 15 mg/dL (11).

Inclisiran

Inclisiran è uno *small interfering RNA* (siRNA) che inibisce selettivamente a livello epatico la sintesi PCSK9, grazie alla sua capacità di associarsi all'mRNA e di indurne la degradazione. Inclisiran è coniugato con residui di carboidrati (N-acetilgalattosamina trivalente, GalNAc) che vengono riconosciuti da un recettore altamente espresso a livello epatico (ASGPR o recettore per le asialoglicoproteine), garantendo specificità di azione (12). Sulla base dei risultati di efficacia e sicurezza riportati negli studi clinici di fase 3 (programma ORION), l'uso di inclisiran è stato autorizzato in Europa nel Dicembre 2020 per il trattamento di pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista. Inclisiran viene somministrato per iniezione sot-

tocutanea ogni 6 mesi; questo regime di somministrazione potrebbe associarsi ad una maggiore aderenza alla terapia.

*Inibizione di ATP Citrato Liasi:
Acido bempedoico*

L'acido bempedoico è un profarmaco che viene convertito nella forma attiva (acido bempedoico-CoA) mediante l'azione dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1), un enzima espresso principalmente a livello epatico. Tale caratteristica permette la conversione a farmaco attivo specificamente nel fegato e non nei tessuti extraepatici, riducendo la probabilità di effetti collaterali muscolari. L'acido bempedoico inibisce l'attività dell'adenosin trifosfato citrato liasi (ACL), un enzima che catalizza la trasformazione dell'acido citrico in ossalacetato e acetyl-CoA. Inibendo la sintesi del colesterolo, l'acido bempedoico determina un aumento dell'espressione epatica di LDLR con conseguente riduzione dei livelli circolanti di LDL-C (13). Questa azione selettiva sulla sintesi del colesterolo è alla base della sua combinazione fissa

con ezetimibe. La prescrizione può avvenire (I) in associazione a una statina oppure (II) in associazione con una statina ed altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere i livelli raccomandati di LDL-C nonostante in terapia con la dose massima tollerata di una statina. Infine, in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti è prescrivibile in pazienti intolleranti alle statine.

Dodici settimane di trattamento con acido bempedoico riducono LDL-C del 18% in pazienti ad alto rischio o con ipercolesterolemia familiare eterozigote già in trattamento con statina al dosaggio più alto, e del 28% nei pazienti intolleranti alle statine, un effetto che si mantiene costante fino a 52 settimane (14). L'associazione con ezetimibe riduce LDL-C del 36,2% (15).

**Strategie terapeutiche
contro le ipertrigliceridemie**

Fibrati

L'associazione tra rischio cardiovascolare ed elevati livelli di TG è guidato dal con-

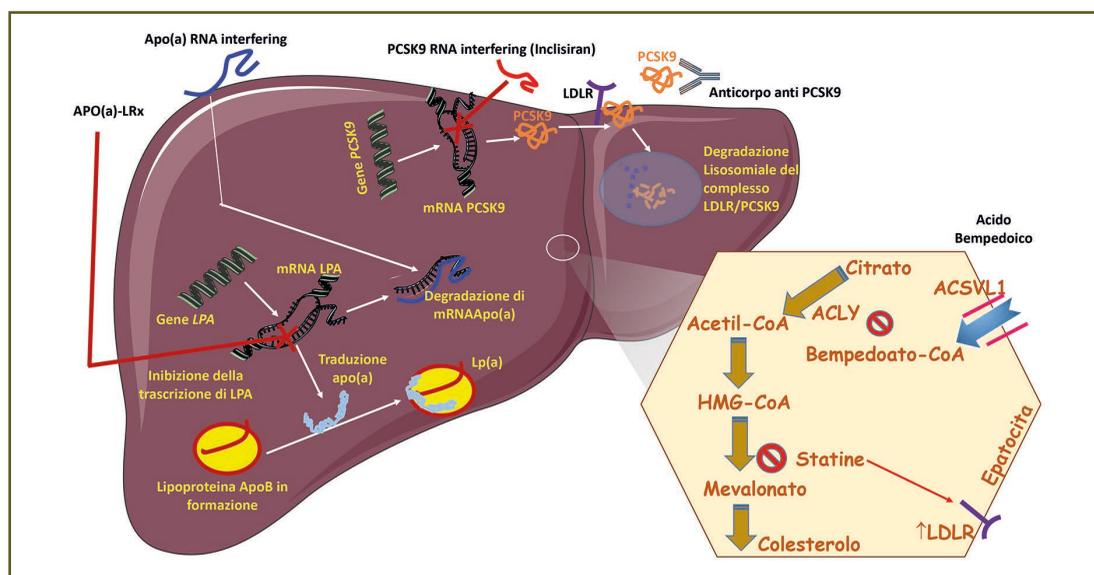


Figura 1

tenuto di colesterolo nelle lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) e nei "remnant". L'effetto causale delle TGRL nell'aterosclerosi è stato dimostrato da studi epidemiologici, analisi di randomizzazione Mendeliana e studi clinici, che hanno confermato non solo un'associazione lineare tra l'entità della riduzione dei trigliceridi e il rischio cardiovascolare, ma hanno anche riaffermato che il contenuto di trigliceridi delle TGRL riflette il contenuto residuo di colesterolo nelle LDL. Quindi, il razionale farmacologico alla base della riduzione dei trigliceridi si basa sulla diminuzione del colesterolo residuo contenuto nelle TGRL.

In tale ambito l'utilizzo dei fibrati sembra essere stato quello di maggior successo. Questa classe di farmaci è costituita da numerose molecole, tra cui bezafibrato, clofibrato, fenofibrato e gemfibrozil. Il meccanismo d'azione dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine coinvolge l'attivazione del sistema dei perossisomi ed in particolare quello di PPAR α , fattori di trascrizione ampiamente espressi a livello epatico e attivati da acidi grassi e loro derivati. Una volta attivati, i PPAR α inducono l'espressione di molteplici mediatori del metabolismo lipidico e lipoproteico, favorendo una minore produzione e un maggiore catabolismo delle TGRL. I fibrati hanno effetto significativo sui livelli di trigliceridi e HDL-C, mentre è minore l'effetto su LDL-C. In generale, i fibrati riducono mediamente i trigliceridi del 40% e apoB del 13%, suggerendo un significativo effetto sulle TGRL.

Nella pratica clinica, l'associazione tra fibrati e statine potenzia l'effetto farmacologico, particolarmente nei soggetti affetti da dislipidemia di fenotipo IIB aterogena. Infatti, la combinazione dei fibrati con una statina permette una riduzione dei trigliceridi e un aumento dei livelli di HDL-C ben superiori a quelli ottenuti con statina in monoterapia (con riduzioni fino al 50% dei

trigliceridi e aumento del 19-24% di HDL-C) in pazienti con dislipidemia IIB (16) o diabete di tipo 2 (17). Accanto all'effetto sulle TGRL, i fibrati presentano anche proprietà pleiotropiche non correlate ai lipidi.

Pemafibrato è un nuovo agonista di PPAR α , dotato di affinità maggiore per il sito di legame, che promette un'efficacia superiore nella prevenzione cardiovascolare. Oltre ai comparabili effetti su trigliceridi e HDL-C rispetto agli altri fibrati, vi sono evidenze precliniche che supportano un effetto significativo di pemafibrato sui livelli di apoCIII e ANGPTL3, che permetterebbe di preservare l'attività delle lipasi periferiche. I risultati dello studio PROMINENT (*Pemafibrate To Reduce Cardiovascular Outcomes By Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes*) attualmente in corso diranno definitivamente se tale trattamento può coincidere con un beneficio in termini di rischio cardiovascolare. Lo studio PROMINENT prevede di reclutare circa 10,000 pazienti con livelli di trigliceridi a digiuno compresi tra 200 e 499 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL e già trattati con la massima dose tollerata di terapie ipolipemizzanti con *target* di LDL-C < 70 mg/dL o < 100 mg/dL se intolleranti alle statine (18).

Acidi grassi omega 3

Gli omega-3 sono acidi grassi a lunga catena che devono essere necessariamente assunti con la dieta. Generalmente sono poco presenti nella dieta occidentale, ma, grazie al loro elevato tenore nei pesci grassi dei mari freddi, sono molto rappresentati nella dieta di particolari popolazioni (gli eschimesi o i pescatori giapponesi). Numerosi studi clinici hanno valutato il beneficio della somministrazione di EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico).

Lo studio REDUCE-IT (19) ha valutato l'efficacia della somministrazione di 4 g/die di una formulazione altamente purifica-

ta di EPA (icosapentetile) nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Lo studio ha randomizzato 8179 pazienti con malattia cardiovascolare o diabete mellito, con valori di trigliceridi 150-500 mg/dL e LDL-C 41-100 mg/dL. Durante un follow-up di 4,9 anni, la somministrazione di icosapentetile ha significativamente ridotto del 25% l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile); questa riduzione è risultata indipendente dai livelli basali di trigliceridi.

Più recentemente, lo studio STRENGTH (20), che ha valutato la somministrazione giornaliera di 4 gr di una combinazione di EPA e DHA in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con ipertrigliceridemia, è stato interrotto prematuramente per mancanza di efficacia non avendo mostrato nessun beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. Risultati simili sono stati riportati negli studi ASCEND (21) e VITAL (22).

Nuovi target "in the pipeline"

Evinacumab. ANGPTL3 è un inibitore endogeno della lipasi lipoproteica e della lipasi endoteliale, due enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine. Il ruolo di ANGPTL3 nell'uomo è emerso sia da studi "genome-wide", che hanno correlato alcuni polimorfismi di ANGPTL3 con i livelli di

TG, sia dalla dimostrazione che individui con mutazioni *loss-of-function* nel gene ANGPTL3 mostrano un fenotipo ipolipidemico con ridotti livelli di trigliceridi, LDL-C e HDL-C associato a un ridotto rischio cardiovascolare. Queste osservazioni hanno suggerito ANGPTL3 come potenziale *target* farmacologico per il trattamento delle dislipidemie. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che inibisce ANGPTL3. Lo studio "ELIPSE HoFH" è stato condotto su 65 pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote di cui 21 con funzionalità nulla del recettore delle LDL. Il trattamento con evinacumab ha ridotto i livelli plasmatici di LDL-C quasi del 50% (23), indicando un effetto indipendente da LDLR.

APO(a)-Lrx. Lp(a) è costituita da un core di colesterolo e fosfolipidi e da una componente proteica, apoB, legata con un legame disolfuro all'apoproteina(a) (apo(a)), che le conferisce caratteristiche peculiari. I livelli di Lp(a) sono un fattore indipendente di rischio cardiovascolare e sono principalmente determinati dal gene LPA, senza effetti significativi della dieta o di altri fattori ambientali. Ad oggi, non esistono farmaci ipolipemizzanti in grado di ridurre significativamente i livelli di Lp(a) determinando un beneficio cardiovascolare.

In tale contesto si collocano i risultati ottenuti con l'oligonucleotide antisense APO(a)-Lrx, disegnato per ridurre in modo specifico la sintesi epatica di apo(a), grazie alla presenza di residui GalNac che ne permette il riconoscimento selettivo a livello epatico tramite ASGPR. APO(a)-Lrx è stato testato in uno studio randomizzato di fase 2b, che ha mostrato una riduzione dei livelli di Lp(a) dose-dipendente.²⁴ Bisognerà aspettare i risultati dello studio Lp(a)-Horizon per capire se la riduzione dei livelli circolanti di Lp(a) si possa tradurre in un beneficio cardiovascolare.

Trial	Descrizione dello studio
NCT04233918 (fase 3)	Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di evinacumab in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote
NCT03452228 (fase 2)	Sicurezza ed efficacia di evinacumab in pazienti con ipertrigliceridemia severa con rischio di pancreatite
NCT03409744 (fase 3)	Sicurezza ed efficacia a lungo termine della somministrazione di evinacumab in pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote

Bibliografia

- Goyal A, and Cho L. Preventive Cardiology and Risk Assessment: Beyond LDL, *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22: 56.
- Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity, *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87: 130-133.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial), *Am J Cardiol.* 2003; 92: 152-160.
- Cholesterol Treatment Trialists, C, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials, *Lancet.* 2015; 385: 1397-1405.
- Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al., Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes, *N Engl J Med.* 2016; 375: 2144-2153.
- Altmann SW, Davis HR Jr., Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption, *Science.* 2004; 303: 1201-1204.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes, *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-2397.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, *Nat Genet.* 2003; 34: 154-156.
- Raghavan M, Bonagura VR, Morrison SL, et al. Analysis of the pH dependence of the neonatal Fc receptor/immunoglobulin G interaction using antibody and receptor variants, *Biochemistry.* 1995; 34: 14649-14657.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease, *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome, *N Engl J Med.* 2018; 379: 2097-2107.
- Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases, *Eur Heart J.* 2020; 41: 3884-3899.
- Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, et al. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials, *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20: 791-803.
- Banach, M, Duell, PB, Gotto, AM, Jr., et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia, *JAMA Cardiol.* 2020.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study, *Atherosclerosis.* 2018; 277: 195-203.
- Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, et al., Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial, *Diabetes Care.* 2013; 36: 422-428.
- Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus, *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-1574.
- Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMalpha) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential : A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation, *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 71.
- Bhatt DL, Steg, PG, Miller, M, et al., Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia, *N Engl J Med,* 2019; 380:11-22.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia, M, et al., Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial, *Jama.* 2020; 324: 2268-2280.
- Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus, *N Engl J Med.* 2018; 379: 1540-1550.
- de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322: 1899-1909.
- Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al., Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia, *N Engl J Med.* 2020; 383: 711-720.
- Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Xia S. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. Reply, *N Engl J Med.* 2020; 382: e65.