

(IM) non fatali e 928 decessi per malattia cardiaca coronarica (CHD) per oltre 2,79 milioni di anni-persona di follow-up. In questi studi la concentrazione plasmatica di c-LDL era associata linearmente con un aumento del rischio di morte per CHD o di IM non fatale. Allo stesso modo, la Prospective Studies Collaboration ha riportato una metanalisi dei dati individuali di 892.337 persone senza malattie cardiovascolari al basale che erano state incluse in 61 studi prospettici di coorte, durante i quali si sono avute 33.744 morti per malattie cardiache ischemiche in quasi 12 milioni di anni-persona di follow-up. Questa metanalisi ha riportato un'associazione log-lineare forte e graduale tra il colesterolo plasmatico totale e il rischio di mortalità ischemica.

Evidenze dagli studi di randomizzazione mendeliana

Sebbene i risultati degli studi di coorte prospettici supportino l'associazione tra c-LDL e rischio di ASCVD, questi studi non sono randomizzati e sono quindi inevitabilmente suscettibili a confondimento o bias. La randomizzazione mendeliana costituisce uno schema di randomizzazione in uno studio osservazionale e consente di valutare se un'associazione osservata tra un'esposizione e un esito possa essere causale. Gli studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato costantemente che varianti in oltre 50 geni associate a bassi livelli di c-LDL (ma non ad altri potenziali predittori di ASCVD) sono associate anche ad un corrispondente ridotto rischio di CHD. Inoltre, aggiustando per un decremento standard nel c-LDL, ognuna delle diverse varianti genetiche associate a c-LDL ha un effetto simile sul rischio di CHD per unità di riduzione del c-LDL.

Evidenze dai trial clinici randomizzati e controllati

Forse le prove cliniche più convincenti della causalità sono fornite dagli studi clinici randomizzati che hanno valutato l'effetto delle terapie di riduzione delle LDL sul rischio di eventi cardiovascolari. In una metanalisi dei dati individuali di 26 trial sulle statine, che hanno coinvolto quasi 170.000 individui, il trattamento con una statina era associato ad una riduzione proporzionale log-lineare del 22% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori per ogni milli-

mole/litro di riduzione del c-LDL su una mediana di 5 anni di trattamento. La grandezza di questo effetto era indipendente dal livello di c-LDL al basale e notevolmente coerente in vari sottogruppi studiati.

Anche altre terapie che riducono il c-LDL senza inibire la HMG-CoA reduttasi hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in grandi studi randomizzati su *outcome* cardiovascolari. In una recente metanalisi di 49 studi in cui sono stati confrontati gli effetti di 9 diversi tipi di terapie che riducono i lipidi, su un totale di 312.175 partecipanti e 39.645 eventi vascolari maggiori, quasi tutti gli approcci terapeutici ipolipemizzanti sono stati associati ad una coerente riduzione proporzionale del 20-25% nel tasso di eventi vascolari per millimole/litro di riduzione del c-LDL. Questi risultati sono in linea con quelli degli studi di randomizzazione mendeliana e dimostrano che il beneficio clinico dell'abbassamento del c-LDL è indipendente dal meccanismo ipolipemizzante.

Conclusioni

Considerate insieme, le evidenze forti e coerenti degli studi genetici, degli studi epidemiologici di coorte prospettici, degli studi di randomizzazione mendeliana e dei trial randomizzati di intervento dimostrano che le LDL non sono puramente un biomarker di rischio aumentato ma un fattore causale nella fisiopatologia della ASCVD. La conferma di questo ruolo causale evidenzia il potenziale effetto preventivo dell'abbassamento dei livelli di LDL il più precocemente possibile per ottenere il maggior beneficio in termini di riduzione del rischio CV.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Apr 24. [Epub ahead of print]

(IM) non fatali e 928 decessi per malattia cardiaca coronarica (CHD) per oltre 2,79 milioni di anni-persona di follow-up. In questi studi la concentrazione plasmatica di c-LDL era associata linearmente con un aumento del rischio di morte per CHD o di IM non fatale. Allo stesso modo, la Prospective Studies Collaboration ha riportato una metanalisi dei dati individuali di 892.337 persone senza malattie cardiovascolari al basale che erano state incluse in 61 studi prospettici di coorte, durante i quali si sono avute 33.744 morti per malattie cardiache ischemiche in quasi 12 milioni di anni-persona di follow-up. Questa metanalisi ha riportato un'associazione log-lineare forte e graduale tra il colesterolo plasmatico totale e il rischio di mortalità ischemica.

Evidenze dagli studi di randomizzazione mendeliana

Sebbene i risultati degli studi di coorte prospettici supportino l'associazione tra c-LDL e rischio di ASCVD, questi studi non sono randomizzati e sono quindi inevitabilmente suscettibili a confondimento o bias. La randomizzazione mendeliana costituisce uno schema di randomizzazione in uno studio osservazionale e consente di valutare se un'associazione osservata tra un'esposizione e un esito possa essere causale. Gli studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato costantemente che varianti in oltre 50 geni associate a bassi livelli di c-LDL (ma non ad altri potenziali predittori di ASCVD) sono associate anche ad un corrispondente ridotto rischio di CHD. Inoltre, aggiustando per un decremento standard nel c-LDL, ognuna delle diverse varianti genetiche associate a c-LDL ha un effetto simile sul rischio di CHD per unità di riduzione del c-LDL.

Evidenze dai trial clinici randomizzati e controllati

Forse le prove cliniche più convincenti della causalità sono fornite dagli studi clinici randomizzati che hanno valutato l'effetto delle terapie di riduzione delle LDL sul rischio di eventi cardiovascolari. In una metanalisi dei dati individuali di 26 trial sulle statine, che hanno coinvolto quasi 170.000 individui, il trattamento con una statina era associato ad una riduzione proporzionale log-lineare del 22% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori per ogni milli-

mole/litro di riduzione del c-LDL su una mediana di 5 anni di trattamento. La grandezza di questo effetto era indipendente dal livello di c-LDL al basale e notevolmente coerente in vari sottogruppi studiati.

Anche altre terapie che riducono il c-LDL senza inibire la HMG-CoA reduttasi hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in grandi studi randomizzati su *outcome* cardiovascolari. In una recente metanalisi di 49 studi in cui sono stati confrontati gli effetti di 9 diversi tipi di terapie che riducono i lipidi, su un totale di 312.175 partecipanti e 39.645 eventi vascolari maggiori, quasi tutti gli approcci terapeutici ipolipemizzanti sono stati associati ad una coerente riduzione proporzionale del 20-25% nel tasso di eventi vascolari per millimole/litro di riduzione del c-LDL. Questi risultati sono in linea con quelli degli studi di randomizzazione mendeliana e dimostrano che il beneficio clinico dell'abbassamento del c-LDL è indipendente dal meccanismo ipolipemizzante.

Conclusioni

Considerate insieme, le evidenze forti e coerenti degli studi genetici, degli studi epidemiologici di coorte prospettici, degli studi di randomizzazione mendeliana e dei trial randomizzati di intervento dimostrano che le LDL non sono puramente un biomarker di rischio aumentato ma un fattore causale nella fisiopatologia della ASCVD. La conferma di questo ruolo causale evidenzia il potenziale effetto preventivo dell'abbassamento dei livelli di LDL il più precocemente possibile per ottenere il maggior beneficio in termini di riduzione del rischio CV.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017 Apr 24. [Epub ahead of print]