

# Hipertrigliseridemi – Remnant Kolesterol

Dr. Duygu Ersan Demirci

## Hipertrigliseridemi – Remnant Kolesterol

Hazırlayan: Dr. Duygu Ersan Demirci

### Remnant kolesterolü düşürmek kardiyovasküler riskin azaltılmasının bir kısmını açıklayabilir: Bir meta-regresyon analizi 1

**Amaç:** Statin çalışmalarında remnant kolesterolü (RK) düşürmenin kardiyovasküler (KV) risk azaltılmasının bir kısmını açıkladığını test etmektir.

**Yöntemler:** Tüm statin çalışmaları. Bazal ve takip LDL ve RK değerleri çıkarıldı. 1 mmol/L (39 mg/dl) LDL-K ve RK düşüşü için kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ölüm risk oranları meta-regresyonlar kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** 191202 katılımcılı 19 statin çalışması ve 29636 majör KV olay. Statin tedavisiyle LDL ve RK'de düşüş sağlandı. Statin kaynaklı RK düşüşü azalmış KVH, koroner olay, inme ve ölüm ile ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Statin çalışmalarında RK düşüşü KV risk azaltımının bir kısmını açıklayabilir.

### SHASTA 3 VE SHASTA 4: Ciddi hipertrigliseridemi (cHTG) hastalarında plozasiranın randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, faz 3 çalışmaları 2

**Amaç:** SHASTA 3 ve SHASTA 4 çalışmaları cHTG hastalarında plozasiranın etkinlik ve güvenilirliğini araştıracaktır.

**Yöntemler:** Temel dahil etme kriterleri cHTG öyküsü ve açlık TG  $\geq 500$  mg/dl ( $\geq 5.65$  mmol/L). Temel dışlama kriterleri son 1 yıl içerisinde herhangi bir lipit ve/veya TG tedavisi için hepatosit hedefli siRNA tedavisi (son 4 hafta içinde inclisiran hariç) kullanmış olmak, bilinen ailevi şilomikronemi sendromu tanısı ve 4 hafta içerisinde akut pankreatit (AP) öyküsü.

**Sonuç - Tartışma:** Birden fazla ülkenin çeşitli bölgelerinden 700 yetişkin cHTG hastası bu iki çalışmaya dahil edilecek. Hastalar 1 yıllık çift kör dönem ve sonrasında tedavi sonrası değerlendirme ya da açık etiketli uzatma çalışmasına geçecek şekilde, plozasiranın üç ayda bir subkutan enjeksiyonu ya da plasebo grubuna 2:1 randomize edilecekler. Randomizasyon TG düzeylerine ( $\geq 880$  mg/dl ve  $< 880$  mg/dl), tarama öncesi 5 yıl içerisinde AP öyküsüne göre oluşturulacak. Çalışmaların primer etkinlik sonlanım noktaları açlık TG düzeyinin plozasiran ile bazalden 12. aya olan plasebo ayarlı yüzde değişimi. Sekonder sonlanım noktaları ise bazalden 10. aya açlık TG düzeyinin plaseboya kıyasla yüzde değişimi, açlık TG düzeyi  $< 500$  mg/dl'ye ulaşmış hasta yüzdesi, plaseboya kıyasla 10. ve 12. aylarda TG düzeyi  $< 150$  mg/dl olan hasta yüzdesi ve acil servis başvuruları ve HTG ile ilişkili karın ağrısı nedeni yatışları ve dokümente pankreatit olaylarını da kapsayacak şekilde abdominal klinik olay oranıdır. Plozasiranın diğer lipidler ve lipoproteinler, inflamatuvar belirteçler ve karaciğer yağ içeriğine (magnetik rezonans görüntüleme kullanılarak) olan etkisi değerlendirilecek. İlişkili majör advers kardiyovasküler olay oranları, güvenlik ve tolerabilite değerlendirilecek.

### PALISADE-Ailevi şilomikronemi sendromu hastalarında plozasiranın randomize, plasebo-kontrollü faz 3 çalışması 3

Mevcut ilaçlar APOC3'ün zayıf inhibitörleridir ve klinik çalışmalarda akut pankreatiti azalttıkları gösterilmemişlerdir. Plozasiran, siRNA yapısında, APOC3'ü hedef alarak trigliserid (TG) ve trigliseridden zengin lipoprotein (TZL) mekanizması düzenleyicidir. APOC3 lipoprotein lipazı inhibe eder, TZL-remnantlarının klirensini azaltır ve plazma TG düzeyini artırır. 25 hasta plasebo, 26 hasta plozasiran 25 mg, 24 hasta plozasiran 50 mg olacak şekilde randomize edildiler. Primer sonlanım noktası, 10. ayda TG seviyesinin plaseboya göre ayarlanmış ortalama yüzde değişimi; sekonder sonlanım noktaları ise açlık TG seviyesinde 10. ve 12. aylarda bazale göre değişim yüzdesi, 10. ve 12. aylarda açlık APOC3'ün bazale göre değişim yüzdesi, randomizasyon süresince akut pankreatit insidansı. Çalışmaya klinik veya genetik olarak tanı konmuş ailesel şilomikronemi sendromu (AŞS) hastaları dahil edildi. Dahil edilme kriterleri çoklu TG ölçümlerinin 11.3 mmol/L (1000 mg/dl)'nin üzerinde olması ve aşağıdaki maddelerden en az 1 tanesine sahip olmak olarak belirlendi.

1. AŞS açısından tanısal genetik test veya
2. Tekrarlayan akut pankreatit (AP) atakları öyküsü veya
3. Açıklanabilir bir neden olmaksızın ciddi karın ağrısı nedeniyle tekrarlayan hastane yatışları veya
4. Çocuklukta pankreatit öyküsü veya 5) Hipertrigliseridemi ilişkili AP açısından aile öyküsü

#### Sonuç olarak;

1. Plozasiran persistan şilomikronemi hastalarında TG seviyelerini anlamlı düzeyde düşürdü.
2. TG ve APOC3 seviyelerindeki düşüş 1. ayda ortaya çıktı ve 12 ay boyunca devam etti.
3. Plozasiran 12. ayda AP oranlarını anlamlı düzeyde düşürdü.
4. Plozasiranın güvenlik ve tolerabilite profili plaseboyla benzerdi.

5. Plozasiranla platelet seviyelerinde düşüş olmadı.
6. Plozasiran persistan şilomikronemi hastalarında plazma TG seviyeleri ve AP riskini düşürmede yeni bir tedavi adayıdır.

#### **Koreli erişkinlerde remnant kolesterol ve kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite4**

**Amaç:** Remnant kolesterol (RK) ve mortalite sonuçlarını inceleyen çalışmalar kısıtlıdır ve genellikle batı toplumlarını kapsar. Bu çalışmanın amacı görece genç ve orta yaşlı Kore popülasyonunda RK'ün mortalite ilişkili sonuçlar üzerine etkisini incelemek, LP(a) ve hs CRP'nin RK ve kardiyovasküler (KV) mortalite arasındaki ilişkiye etkisini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Bu kohort çalışması 2003-2016 yılları arasında Kangbuk Samsung Health Study'ye dahil olan 269219 kişiyi kapsamaktadır.

Sonuç olarak; yüksek RK düzeyi kanser mortalitesi hariç, KV ve tüm nedenli mortalite için bağımsız bir risk faktördür. Açlık RK seviyesi KV mortalite riskini belirlemede ön gördürücü olabilir. Yüksek RK ve yüksek hs CRP ve LP(a)'ya sahip bireylerde ASKVH risk yönetimi açısından daha aktif davranmayı sağlayabilir.

#### **Kaynaklar**

1. Remnant cholesterol lowering can explain part of the cardiovascular risk reduction in statin trials: a meta-regression analysis. Ask T. Nordestgaard MD, Borge G. Nordestgaard MD. Dept. Of Clin. Biochemistry, Copenhagen University Hospital.
2. Rationale and design of the SHASTA-3 and SHASTA-4 studies: randomised, double-blind, plasebo-controlled, phase 3 studies of plozasiran in patients with severe hypertriglyceridemia. DG Gaudet , RS Rosenson, RA Hegele et al.
3. Palisade. A Randomised, plasebo-controlled, phase 3 study of plozasiran in patients with familial chylomicronemia syndrome. Gerald Watts, University of Western Australia.
4. Remnant cholesterol and cardiovascular and all-cause mortality in Korean adults. Byung Jin Kim, Jeong- Kyu Gang, Division of Cardiology, Departmen of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyungwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea.