

# Deep In

***MEDICINA GENERALE***



# Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis

Associazione tra ipertrigliceridemia, eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause nella popolazione italiana a basso rischio: analisi retrospettiva di coorte TG-REAL

## *Gli autori*

Marcello Arca, Chiara Veronesi, Laura D'Erasmus, Claudio Borghi, Furio Colivicchi, Gaetano Maria De Ferrari, Giovambattista Desideri, Roberto Pontremoli, Pier Luigi Temporelli, Valentina Perrone, Luca Degli Esposti, Local Health Units Group

Publicato in *J Am Heart Assoc.* 2020 Oct 20;9(19).

# Introduzione 1/2



- ▶ Diverse evidenze documentano una **forte associazione tra ipertrigliceridemia (HTG) e patologie cardiovascolari (CVD)**. In particolare, dati provenienti da studi di randomizzazione mendeliana descrivono **una relazione causale diretta tra gli aumentati livelli plasmatici delle lipoproteine ricche in trigliceridi e il rischio di eventi di patologie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD)**.
- ▶ In aggiunta, i dati riportati in alcuni report indicano che **la HTG può presentare un impatto significativo sulla mortalità totale**.
- ▶ A tale condizione viene **riconosciuto un ruolo nel favorire l'insorgenza di eventi di natura cardiovascolare (CV)** nei soggetti con un profilo di rischio elevato, che richiedono il trattamento con statine.
- ▶ **Le linee guida (LG) ESC/EAS attuali [1] raccomandano di gestire la HTG come parte integrante della strategia terapeutica per controllare il rischio cardiovascolare residuo negli individui ad alto rischio che necessitano del trattamento con statine.**

[1] Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. *2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Atherosclerosis. 2019 Nov;290:140-205.

# Introduzione 2/2



- ▶ Diversamente, **negli individui con profilo di rischio CV da basso a moderato**, per i quali non è richiesta la terapia con statine, **l'impatto della HTG\* sugli eventi cardiovascolari è meno consolidato.**
- ▶ Inoltre, **l'evidenza *real-world* della relazione esistente tra HTG, mortalità per tutte le cause e incidenza di eventi ASCVD rimane limitata in questa categoria di pazienti.**
- ▶ Alla luce dell'aumento nella popolazione della prevalenza di fattori metabolici che contribuiscono all'insorgenza di HTG (obesità, stile di vita sedentario, insulino-resistenza, sindrome metabolica ecc.) emerge la necessità di approfondire gli esiti clinici effettivamente associati alla HTG.

\* La HTG è definita per convenzione a valori di trigliceridemia totale (TG) superiori a 150 mg/dl.

# Obiettivo dello **studio**



- 
- ▶ **Valutare l’impatto di alti livelli di TG sul rischio di mortalità per tutte le cause e sul rischio di eventi di ASCVD\* in una coorte di popolazione *real-world* considerata a basso rischio cardiovascolare.**

\* *ASCVD: patologie cardiovascolari su base aterosclerotica.*

# Metodi 1/5



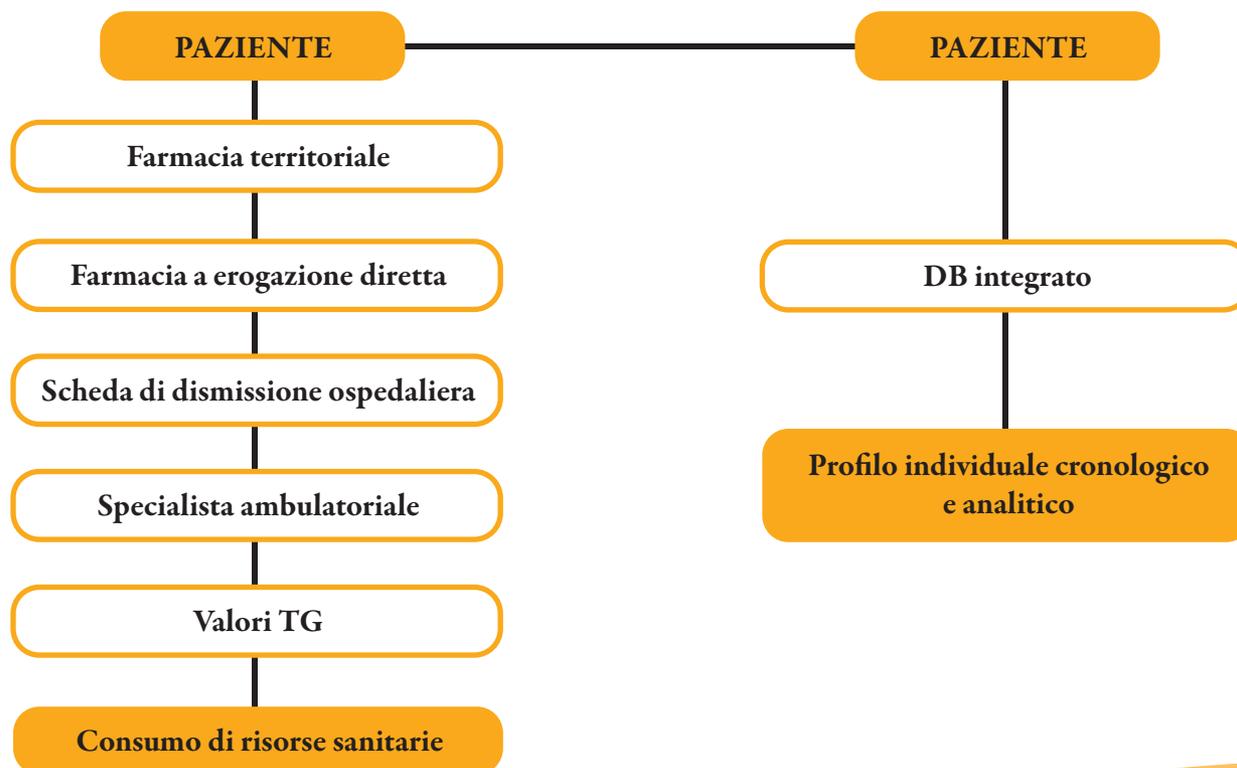
- È stata condotta una **ricerca epidemiologica** sulla popolazione italiana **basata su un'analisi di coorte retrospettiva longitudinale**, attraverso un approccio innovativo che prevedeva la **raccolta e lo studio di rapporti clinici provenienti dalle banche dati amministrative regionali** (Lombardia, Liguria, Piemonte, Abruzzo e Puglia) e derivanti, a loro volta, dalla combinazione dei seguenti database (DB):
- DB degli assistiti, con le caratteristiche dei pazienti;
  - DB farmaceutici, per monitorare la distribuzione e la tipologia dei farmaci dispensati;
  - DB di ospedalizzazione, al fine di valutare lo stato di salute dei pazienti;
  - DB di specialistica ambulatoriale e di analisi di laboratorio, per monitorare la storia clinica e i parametri biochimici di ciascun paziente;
  - DB dei valori analitici di laboratorio.
- Attraverso complessi sistemi di estrazione, i dati raccolti sono stati fatti confluire in un unico database integrato che consentiva di ottenere il profilo individuale cronologico e analitico dei pazienti, codificati in forma anonima (**Figura 1**).

# Metodi 2/5



**Figura 1. Fonte dei dati studio.** Periodo complessivo disponibile: 01/01/2009-31/12/2016

*Abbreviazioni: TG: trigliceridemia totale; DB: database*



# Metodi 3/5



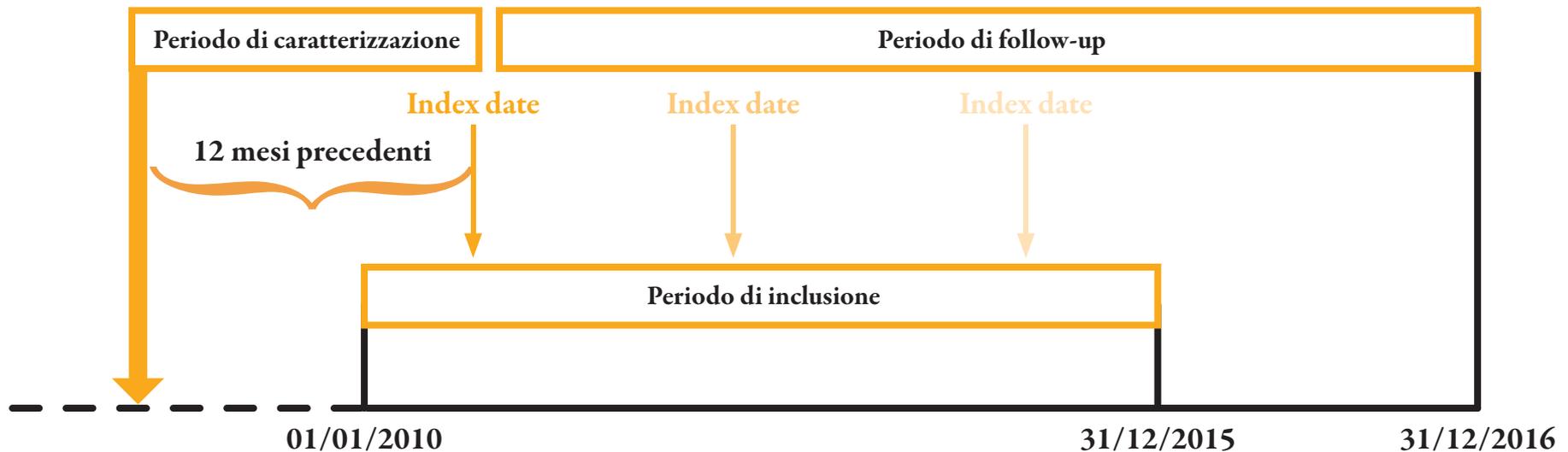
- ▶ I criteri di inclusione dello studio prevedevano almeno una determinazione dei valori TG in un ampio range temporale esteso dal 01/01/2010 al 31/12/2015 (**periodo di inclusione**), caratterizzando retrospettivamente i soggetti in base alle comorbidità e ai livelli di trigliceridemia misurati nei 12 mesi precedenti alla **data indice (index date)**, definita come la data della prima misurazione compresa nel periodo di inclusione. Per ciascun paziente era previsto un periodo di osservazione che si estendeva dalla data indice fino al 31/12/2016 o al primo evento verificatosi (**periodo di follow-up**) (**Figura 2**).
- ▶ Al fine di valutare il ruolo predittivo della trigliceridemia in pazienti che non presentassero altre condizioni patologiche legate alla malattia CV e di escludere anche i casi nei quali il valore misurato di TG potesse essere influenzato da terapie concomitanti, sono stati esclusi dalla coorte di studio:
  - coloro che avevano ricevuto **almeno una prescrizione di omega-3 o fibrati** nel periodo di caratterizzazione e in quello di osservazione;
  - i soggetti che nel periodo di caratterizzazione erano in **terapia con farmaci antiaggreganti**, indicativi della presenza di una patologia vascolare;
  - pazienti con **documentata ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o altri eventi cardiovascolari significativi** quali angina pectoris, ischemia cardiaca cronica, occlusione e stenosi delle carotidi e ischemia cerebrale transitoria.

# Metodi 4/5



**Figura 2. Disegno del periodo di studio.** Periodo complessivo disponibile: 01/01/2009-31/12/2016

*Acronimi e Definizioni:* **Index date:** data indice, intesa come data mobile della prima rilevazione di TG compresa nel periodo di inclusione. **Periodo di follow-up:** periodo di osservazione compreso tra la index date e il 31/12/2016 o il primo evento verificatosi. **Periodo di caratterizzazione:** periodo di 12 mesi precedente alla index date.



# Metodi 5/5



- ▶ **La valutazione comparativa finale** riguardava i **pazienti in prevenzione primaria** inclusi nella coorte di studio, **stratificati in 3 categorie** sulla base dei **valori di TG** rilevati nel corso del follow-up:
  - **normotrigliceridemic**i, con valori di TG costantemente inferiori a 150 mg/dl;
  - **soggetti con trigliceridemia elevata**, con valori di TG costantemente compresi tra 150 e 500 mg/dl;
  - **soggetti con trigliceridemia molto elevata**, con valori di TG costantemente superiori a 500 mg/dl.
- ▶ Gli **endpoint considerati** per l'analisi comparativa di ciascuna categoria di pazienti erano la **mortalità da tutte le cause** e **gli eventi di ASCVD**, esprimendo per entrambi l'incidenza statistica in termini di 1.000 persone per anno e **calcolando** per ciascun outcome avverso il **rischio relativo**, espresso come **Hazard ratio (HR)**, ossia la probabilità di insorgenza rispetto alla categoria di riferimento rappresentata dai soggetti normotrigliceridemic.

# Risultati 1/3

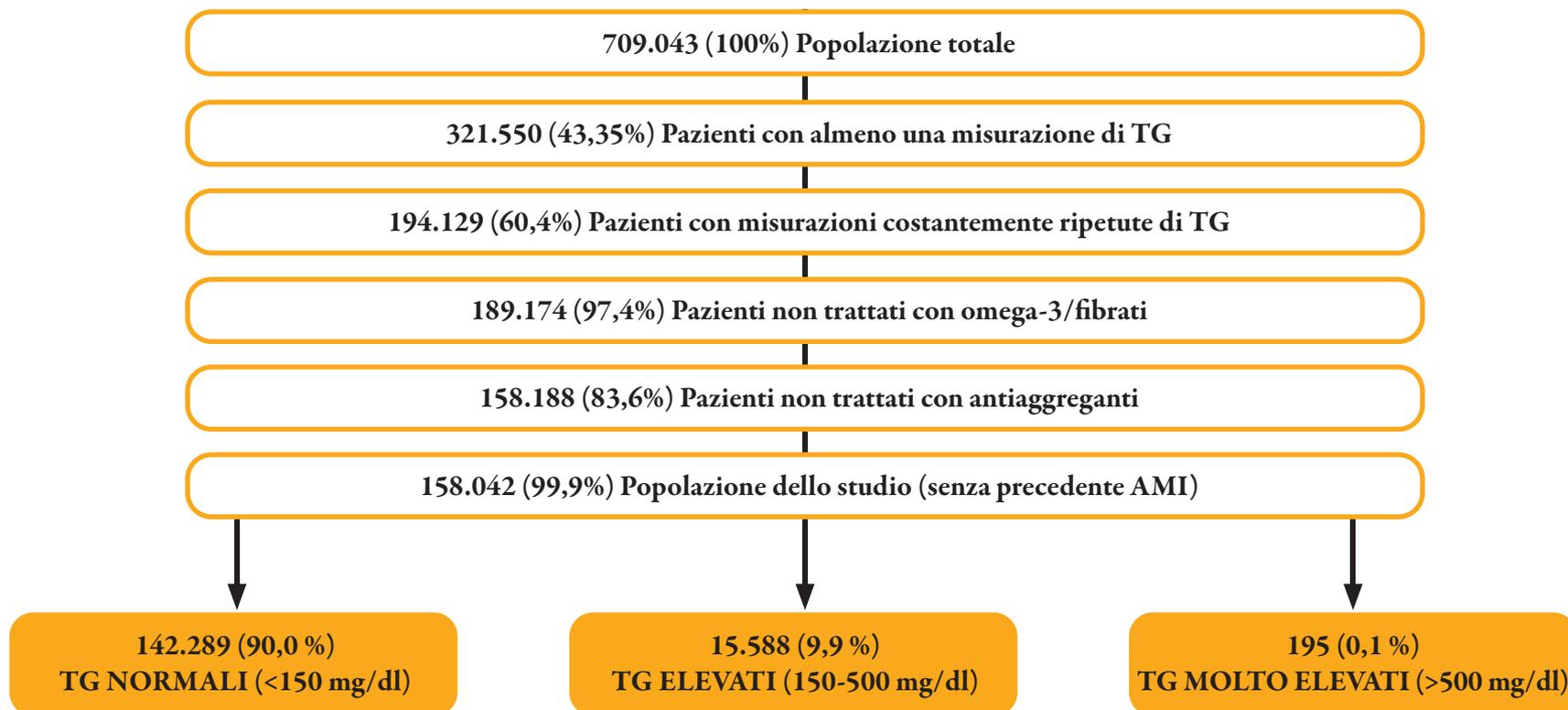


- ▶ Partendo da una popolazione complessiva di 709.043 assistiti, questo sistema di selezione e caratterizzazione ha condotto a una coorte finale di 158.042 pazienti, come rappresentato in **Figura 3**. Di questi, il **90%** (142.289 soggetti) **apparteneva alla categoria dei normotrigliceridemici**, il **9,9%** (15.588 soggetti) **al gruppo con trigliceridemia elevata** e, infine, lo **0,1%** (195 pazienti) **a quello con trigliceridemia molto elevata**.
- ▶ In media, sono state eseguite due misurazioni di TG durante il periodo di osservazione del follow-up.
- ▶ Nel corso di un periodo di follow-up mediano di 37,8 mesi (circa 3,2 anni) sono stati registrati eventi di ASCVD e di morte per tutte le cause, rispettivamente, nell'1,6% e nel 3,9% dei soggetti, con relativi tassi di incidenza complessiva, rispettivamente, di 7,2 e 17,1 ogni 1.000 persone all'anno (**Tabella 1**).
- ▶ Inoltre, è stata osservata una tendenza verso un aumento del rischio di esiti avversi nelle diverse categorie di pazienti con HTG, mantenuta anche dopo l'aggiustamento statistico. Più precisamente, dopo l'aggiustamento multivariato per potenziali fattori confondenti, **gli individui con TG elevato e molto elevato hanno mostrato un aumento significativo del rischio di mortalità per tutte le cause** (HR=1,49 e HR=3,08, rispettivamente) **e di eventi di ASCVD** (HR=1,61 e HR=2,30, rispettivamente) **rispetto a quelli con TG normale** (**Tabella 1**).

# Risultati 2/3



**Figura 3. Studio di popolazione.** *Abbreviazioni: TG: trigliceridemia totale; AMI: infarto miocardico acuto*



# Risultati 3/3



**Tabella 1. Risultati studio.** *Abbreviazioni: TG: trigliceridemia totale; ASCVD: malattia cardiovascolare aterosclerotica; HR: Hazard ratio; CI: intervallo di confidenza; \*: aggiustamento statistico per i seguenti fattori confondenti: età, sesso, comorbidità (insufficienza renale cronica, diabete, pancreatite acuta, BPCO\*, ipertensione ecc.), uso farmaci (statine, antidiabetici, antipertensivi, anticoagulanti), precedenti ospedalizzazioni e parametri biochimici (colesterolemia totale, livelli di HDL-C)*

Livelli dei trigliceridi (mg/dl)	Eventi (numero)	Incidenza cruda (1.000 persone/anno)	HR aggiustato per età e sesso [CI, P Value]	HR multivariato aggiustato* [CI, P Value]
<b>Eventi ASCVD</b>				
TG normali	2.076	6,4	1	1
TG elevati	459	14,8	2,21 [1,99-2,44, P<0,001]	1,61 [1,43-1,82, P<0,001]
TG molto elevati	6	16,2	3,85 [1,72-8,58, P=0,001]	2,30 [1,02-5,18, P<0,05]
Totale	2.541	7,2		
<b>Mortalità per tutte le cause</b>				
TG normali	5.346	16,4	1	1
TG elevati	747	24,2	1,61 [1,49-1,74, P<0,001]	1,49 [1,36-1,63, P<0,001]
TG molto elevati	7	18,9	3,15 [1,50-6,61, P<0,01]	3,08 [1,46-6,50, P<0,01]
Totale	6.100	17,1		

\* BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

# Conclusioni 1/2



- ▶ Grazie a una metodologia innovativa, lo studio ha scattato una fotografia dello stato della trigliceridemia nella popolazione italiana, evidenziando il **forte valore prognostico dei trigliceridi (TG) in termini di esiti CV su base aterosclerotica e di mortalità per tutte le cause.**
- ▶ Lo studio ha confermato che un valore di trigliceridemia di 150 mg/dl rappresenta il cut-off di normalità, **facendo emergere**, in un contesto clinico reale e in un'ampia coorte di individui con un profilo di rischio CV da basso a moderato, **che un aumento da moderato a grave della TG è associato a un rischio significativamente incrementato di entrambi gli outcome avversi considerati.**
- ▶ In particolare, nella categoria intermedia **dei soggetti con valori di TG compresi nel range 150-500 mg/dl, è stato calcolato un rischio incrementale fino a 1,6 volte maggiore di manifestare eventi ASCVD e fino a 1,5 volte maggiore considerando l'outcome della mortalità per tutte le cause.**

# Conclusioni 2/2



- ▶ Grazie all'ampia popolazione campione esaminata e al lungo periodo di osservazione, è stato possibile raggiungere una **numerosità di eventi sufficiente per delineare una stratificazione fra i gruppi**.
- ▶ In particolare, per definire le categorie di pazienti, sono stati presi in considerazione nella finestra di osservazione due valori concordanti di misurazioni di TG, escludendo i casi di estrema variabilità non spiegabile, **ai fini di una misura attendibile e facilmente utilizzabile nella pratica clinica**.
- ▶ Lo studio in esame presenta alcune limitazioni dovute sia alla sua natura osservazionale (i dati di laboratorio sono stati ottenuti in maniera retrospettiva, senza la garanzia che la misurazione della TG sia avvenuta a digiuno), sia alla mancanza di informazioni riguardo a eventuali cambiamenti dei fattori di rischio valutati esclusivamente al basale e non durante tutto il periodo di follow-up.
- ▶ Tuttavia, i risultati ottenuti supportano ulteriormente il concetto che **la trigliceridemia debba essere considerata un elemento importante per la valutazione routinaria di tutti i pazienti, compresi quelli stimati a rischio cardiovascolare medio-basso**, ai fini della completa gestione del rischio.

