

Бесчетнов И. Д.

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Голованов К. И.

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Калинин Ф. Н.

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Ткачук В. А.

студентка

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

**ЛИПОПРОТЕИНЫ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ
ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ОСТАТОЧНЫЙ ХОЛЕСТЕРИН ПРИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Аннотация: Последние исследования раскрывают существенную роль в атерогенезе липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов и

остаточного холестерина, а не только одних триглицеридов. Цель обзора - обобщить имеющиеся данные, связывающие повышенный уровень липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов и остаточного холестерина с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, и изучить дополнительные рекомендации по клинической терапии.

Ключевые слова: Сердечно-сосудистые заболевания; остаточный холестерин; триглицериды; атеросклероз.

Abstract: Recent studies reveal a significant role of triglyceride-rich lipoproteins and residual cholesterol, rather than triglycerides alone, in atherogenesis. This review aims to summarize the available evidence linking elevated levels of high triglyceride and residual cholesterol lipoproteins with the development of atherosclerotic cardiovascular disease and to explore additional recommendations for clinical therapy.

Keywords: Cardiovascular disease; residual cholesterol; triglycerides; atherosclerosis.

Введение

За последние несколько лет атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ASCVD) превратились в хроническую эпидемию во всем мире. Несмотря на заметные успехи в профилактике и лечении ASCVD, она остается ведущей причиной смерти во всем мире, а дислипидемия была названа важнейшим фактором развития и прогрессирования этого заболевания[1].

Гипертриглицеридемия - широко распространенное липидное расстройство, клинически связанное с людьми, склонными к метаболическому синдрому, ожирению и диабету. В течение нескольких десятилетий триглицериды (ТГ) и липопротеины с высоким содержанием ТГ (TRL) широко признавались в качестве факторов риска развития ASCVD,

характеризующегося кумулятивным образованием артериальных бляшек.[2] Хотя снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) остается главной целью профилактики ASCVD, TRL и остаточный холестерин в настоящее время привлекают внимание как остаточные факторы сердечно-сосудистого риска. Недавние клинические исследования, в которых использовались статины, тем не менее, свидетельствуют о том, что препараты, снижающие уровень ТГ, не способны значительно уменьшить число случаев, связанных с ASCVD. Несмотря на растущую поддержку эпидемиологических и генетических исследований, роль ТГ и TRL в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний остается спорной.

Для решения этого вопроса необходимо более глубокое изучение последствий и различных аспектов ТГ, ЛПНП, остаточных TRL и остаточного холестерина, чтобы определить, каким уникальным образом каждый из них влияет на атеросклеротический процесс. Более глубокое понимание патофизиологических и метаболических тонкостей ТГ и ЛПНП подкрепило появившиеся доказательства того, что холестерин в составе остаточных TRL (по сравнению с ТГ) является более значимым фактором, способствующим развитию ASCVD.

Поэтому цель данного обзора - дать представление об TRL, рассмотрев связанные с ними концепции, метаболические и функциональные аспекты, потенциал атерогенности и клинические последствия использования остаточных TRL для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Номенклатура и клиническое значение TRL и остаточного холестерина

Липопротеины - это крупные комплексы, которые транспортируют гидрофобные липиды, в первую очередь ТГ и холестериновые эфиры по кровеносной системе [3]. TRL липопротеины, состоящие преимущественно из основных ТГ, включая хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности

(ЛПОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛПНП). Существует два основных источника ТГЛ: кишечник (хиломикроны) и печень (ЛПНП). Они являются основными источниками жирных кислот для производства энергии для производства энергии в периферических тканях или для хранения липидов в жировой ткани. ЛПНП, образующиеся в печени подвергаются гидролизу ферментом липопротеинлипазой (ЛПЛ), превращаясь в остаточные ЛПОНП, и ЛПНП. Хиломикроны, образующиеся в кишечнике, также метаболизируются до остаточных частиц, но не ЛПНП или ЛПОНП. Если уровень ТГ повышен, увеличивается секреция ЛПНП и нарушается липолиз, причем при более высоких концентрациях ТГ липолиз в основном снижается. Таким образом, при гипертриглицеридемии происходит значительное циркуляторное накопление остатков хиломикронов и ЛПОНП[4].

В процессе липолиза TRL уменьшаются в размерах из-за снижения содержания ТГ в ядре, в то время как уровень холестероловых эфиров в TRL увеличивается. Этому процессу обмена липидов способствует белок переноса холестероловых эфиров белок-переносчик холестерина, который перемещает ТГ из TRL в ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и, наоборот, переносит холестероловые эфиры из ЛПНП и ЛПВП в ЛПВП. Как в результате частично липолизированные ЛПНП, известные как остатки ЛПНП, обогащаются как свободным, так и этерифицированным холестерином. Чем дольше остатки TRL остаются в циркуляции, тем больше они становятся обогащаются холестероловыми эфирами и в конечном итоге содержат в четыре раза больше холестерина на частицу[4]. Остаточный холестерин - это холестероловый компонент остаточных ЛПНП, состоящих из ЛПНП и ЛПОНП в состоянии голодания и остатков хиломикронов в состоянии отсутствия голодания. Результаты предыдущего исследования показали, что до 30-50% холестерина, содержащегося в аполипопротеин В (апо В)-содержащих липопротеинах, может переноситься этими остаточными

частицами, рассчитанными как содержание холестерина во фракциях ЛПОНП. Остаточный холестерин считается главным виновником атерогенности, способствуя образованию артериальных бляшек[5], при этом ТГ этих частиц TRL оказывают меньшее прямое артериальное повреждение[6].

Апо В является преобладающим структурным белком в составе TRL. В процессе липолиза кишечные хиломикроны и ЛПОНП печеночного происхождения теряют содержание ТГ, но увеличивают холестериновую нагрузку. Однако в них сохраняются апо В-48 и апо В-100 в остатках хиломикронов и ЛПОНП, соответственно. Апо В-содержащие липопротеины участвуют в формировании атеромы, поэтому степень атеросклероза отражает кумулятивное воздействие апо В-содержащих липопротеинов. Поскольку каждая частица содержит только одну молекулу апо В, концентрация апо В служит надежным показателем существующих атерогенных липопротеиновых частиц.

Изменение уровня ЛПНП и остаточного холестерина в клинической практике

На сегодняшний день существует мало установленных показателей, позволяющих точно определить атерогенный потенциал ЛПНП и их остатков в клинических условиях[4]. Более того, происходящий динамический катаболизм изменяет липидный и аполипопротеиновый состав хиломикронов и ЛПОНП, что делает точное измерение TRL технически сложным. Тем не менее остаточный холестерин может быть непосредственно измерен с помощью различных аналитических методов, включая ультрацентрифугирование[7], спектроскопию ядерного магнитного резонанса[8] и прямой автоматизированный анализ[9]. Однако остаточный холестерин можно рассчитать и по обычному липидному профилю следующим образом: остаточный холестерин = общий холестерин - ЛПНП -

холестерин ЛПВП. Этот метод позволяет приблизительно оценить содержание остаточного холестерина, а также холестерина на основе ЛПНП, который еще не высвободился липолитическим путем в виде остатков. Несомненным преимуществом данного подхода является возможность измерения остаточного холестерина по стандартным липидным профилям, что не требует дополнительных затрат и специального оборудования для анализа.

Недавно проведенное исследование показало, что рассчитанный остаточный холестерин хорошо коррелирует с непосредственно измеренными уровнями, хотя непосредственно измеренные концентрации остаточного холестерина оказались гораздо выше[10]. По этой причине расчетный остаточный холестерин широко используется в последних исследованиях, а консенсусное заявление Европейского общества атеросклероза одобряет использование как прямо измеренных, так и расчетных значений в клинической практике. Тем не менее, если холестерин ЛПНП рассчитывается по формуле Friedewald, где соотношение ТГ и холестерина ЛПНП (холестерина ЛПОНП) фиксировано и составляет 5:1, существует внутреннее ограничение. Для более точного расчета остаточного холестерина при значительном повышении уровня ТГ можно использовать прямые измерения ЛПНП или новые методы оценки уровня ЛПНП с помощью скорректированного соотношения ТГ и ЛПВП[11]. Кроме того, необходимо разработать практические подходы, позволяющие точно и удобно проводить клинические измерения уровня остаточного холестерина в плазме крови.

Роль TRL в развитии ASCVD

Эпидемиологические и генетические данные

За несколько десятилетий накопилось множество эпидемиологических данных, подтверждающих концепцию, согласно которой повышенный

уровень ТГ, ТRL и остаточных ТRL в плазме крови причинно связан с повышенным риском ASCVD.

Castañer et al.[12] изучили связь между рассчитанным остаточным холестерином и основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE) в популяции пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, участвовавших в исследовании первичной профилактики Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED). В это исследование вошел 6901 человек с избыточным весом или ожирением, имеющий высокий сердечно-сосудистый риск.

По данным Huh et al.[13] , повышенный уровень остаточного холестерина ассоциируется с заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями(ССЗ) у взрослых с диабетом 2 типа, независимо от уровня ЛПНП. Lee et al.[14] также продемонстрировали ассоциацию между рассчитанным уровнем остаточного холестерина натошак и ишемической болезнью сердца или инсультом у ранее бессимптомных южнокорейских пациентов.

Исследования менделевской рандомизации (MR) генетических вариантов конкретных признаков, подвергающихся тщательному изучению, показали причинно-следственные ассоциации между высоким уровнем остаточного холестерина и повышенным риском развития ASCVD. Были изучены варианты генов, которые повышают уровень остаточного холестерина и одновременно снижают уровень ЛПВП.[15]

Недавние исследования MR, сосредоточенные на других вариантах генов, кодирующих аполипопротеин С-III (APO-CIII), LPL и ангиопоэтин-подобные белки 3, 4 и 8 (ANGPTL3, ANGPTL4 и ANGPTL8), также показали повышенный риск ASCVD в сочетании с повышенными уровнями ТRL и остаточного холестерина.[16]

Таким образом, существуют прочные наблюдательные и причинно-следственные связи между повышенным уровнем остаточного холестерина и повышенным риском ASCVD.

Механизмы атерогенного действия

Учитывая их величину (диаметр > 75 нм), TRL не способны непосредственно проникать через стенки артерий. Впоследствии они попадают в субэндотелиальные пространства и поглощаются сосудистыми макрофагами. Однако остатки TRL, образующиеся при частичном липолизе ЛПЛ (под действием печеночной липазы), достаточно малы (диаметр < 70 нм) для активного трансцитоза через эндотелий артерий и последующего удержания в субэндотелиальном пространстве. [17] Несмотря на более медленную скорость проникновения остатков TRL в интиму по сравнению с частицами ЛПНП, существует большая вероятность того, что они будут захвачены в интиме и таким образом преимущественно удерживаться.[18] Накопление остатков TRL способствует возникновению и прогрессированию событий, связанных с ASCVD, включая отложение холестерина, воспаление и протромботические эффекты. Холестерин в остатках TRL составляет не менее 30 % от общего холестерина по весу, при этом количество молекул холестерина на частицу в четыре раза больше (по сравнению с частицами ЛПНП). TRL также содержат сравнительно больше апо E и апоСIII, которые связаны со связыванием и удержанием частиц в стенках артерий. Эти факторы способствуют большему отложению холестерина остатками TRL в артериальных бляшках.

На поверхности эндотелия или в интиме артерий компонент ТГ в остатках липопротеинов может быть разложен ЛПЛ на свободные жирные кислоты и глицерин и высвобожден. Такие свободные вещества способствуют дисфункции эндотелия и воспалению. Стимулированные моноциты затем

мигрируют в интиму артерий, индуцированную высвобождением воспалительных цитокинов в условиях слабого воспаления, что в конечном итоге приводит к поглощению частиц липопротеинов и переходу в пенистые макрофаги.[19] Миграция медиальных гладкомышечных клеток в эти места - еще одно связанное изменение. В конечном итоге формируется нестабильная комплексная бляшка, которая в случае механического или поверхностного эрозивного разрушения может спровоцировать развитие тромба, обструкцию просвета и клиническое событие.[20] Вместо того чтобы ТГ непосредственно провоцировать атеросклероз, токсичные элементы, высвобождающиеся при липолизе ТГ в TRL, могут способствовать атерогенезу, стимулируя продукцию провоспалительных посредников (цитокинов, интерлейкинов и молекул адгезии), которые ускоряют воспаление.[21]

Управление уровнем TRL и остаточного холестерина для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний

Разумеется, для лиц с высоким риском ASCVD первостепенное значение по-прежнему имеет достижение целевых показателей ЛПНП, но для дальнейшего снижения остаточного риска ASCVD на фоне максимальной терапии, снижающей уровень ЛПНП, необходимо рассмотреть другие терапевтические мероприятия, которые одновременно снижают уровень циркулирующих остаточных TRL и остаточного холестерина. Первоначальные шаги по лечению нарушений, связанных с TRL, предполагают модификацию образа жизни, например, снижение веса, акцент на физическую активность, ограничение приема алкоголя и отказ от фруктозосодержащих или высокоуглеводных продуктов.[4]

Новые методы лечения

Учитывая результаты вышеупомянутого исследования PROMINENT, очевидно, что будущие исследования должны быть направлены на изучение

методов, позволяющих усилить удаление остатков TRL и их холестерина. Этого можно достичь путем воздействия на аполипопротеины, такие как apoCIII, ANGPTL3 и ANGPTL8, чтобы противодействовать их ингибирующему влиянию на ЛПЛ. Различные исследования с использованием мутаций, приводящих к потере функции, подтверждают этот подход. apo-CIII ингибирует ЛПЛ и печеночную липазу, которые расщепляют ТГ и TRL для удаления из крови. Воланезорсен (Waylivra; Ionis Pharmaceuticals, Карлсбад, Калифорния, США) - это антисмысловый олигонуклеотид (ASO) второго поколения, который избирательно связывает информационную РНК apo-CIII. В исследовании 3-й фазы APPROACH, в котором участвовали пациенты с тяжелой гипертриглицеридемией, у пациентов, принимавших воланезорсен, наблюдалось резкое (84%) снижение уровня apo-CIII через 3 месяца и заметное (77%) снижение среднего уровня ТГ по сравнению с повышением на 6,1% и 18%, соответственно, в группе плацебо[22].

Олезарсен (Ionis Pharmaceuticals) - это N-ацетил-галактозамин (GalNAc)-конъюгированный ASO, направленный на печеночную мРНК APOC3 для ингибирования выработки белка apo-CIII. В исследовании 2-й фазы, 114 пациентов с умеренно повышенным уровнем ТГ (5,2-12,9 ммоль/л), лечение олезарсеном привело к среднему снижению ТГ на 23% при приеме 10 мг каждые 4 недели, на 56% при приеме 15 мг каждые 2 недели, на 60% при приеме 10 мг еженедельно и на 60% при приеме 50 мг каждые 4 недели, по сравнению с увеличением на 6% в объединенной группе плацебо.[23] Также наблюдалось значительное снижение уровня apo-CIII, ЛПНП.

ANGPTL3 (наряду с ANGPTL8) усиливает подавление ЛПЛ и эндотелиальной липазы (EL), что приводит к повышению уровня TRL и снижению эффективности клиренса TRL. Эвинакумаб (Evkeeza; Regeneron Pharmaceuticals, Тарритаун, штат Нью-Йорк, США) - это антиангиопротекторное антитело против ANGPTL3, которое с высокой

аффинностью связывает ANGPTL3. Эвинакумаб был оценен в исследовании 3-й фазы для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (HoFH). В исследование были включены 65 пациентов с HoFH, уже получавших максимальные дозы липидоснижающей терапии. Каждый из них был рандомизирован на внутривенную инфузию эвинакумаба (15 мг/кг каждые 4 недели) или плацебо. Через 24 недели в группе эвинакумаба наблюдалось значительное (47,1%) снижение уровня ЛПНП (по сравнению с исходными концентрациями), тогда как в группе плацебо - незначительное (1,9%) повышение.[24]

Вупанорсен (Pfizer Inc., Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США) - еще один GalNAc-конъюгированный АСО, направленный на печеночную мРНК ANGPTL3. Клиническое исследование 2-й фазы длилось 6 месяцев и включало 105 пациентов с диабетом 2-го типа, стеатозом печени и гипертриглицеридемией. Прием вупанорсена привел к значительному снижению уровня ТГ (24-44%), остаточного холестерина (24-38%), non-HDL-C (10-19%), apo-B (3-9%) и apo-CIII (36-58%). Однако уровень ЛПНП практически не изменился[25].

Заключение

Ожидается, что распространенность гипертриглицеридемии будет увеличиваться в связи с продолжающимся распространением ожирения, диабета и хронических заболеваний почек. Доклинические исследования, а также эпидемиологические и генетические исследования привели к появлению большого количества доказательств, указывающих на то, что остаточные TRL и остаточный холестерин влияют на развитие ASCVD. Остаточный холестерин считается достоверным показателем риска развития ASCVD, особенно если уровень холестерина ЛПНП уже поддерживается в рекомендуемом диапазоне. Таким образом, остаточный холестерин и TRL являются важными терапевтическими мишенями для профилактики ASCVD у

лиц с высоким риском. Последние данные, полученные в ходе испытаний фибратов, свидетельствуют о том, что персистирующий высокий уровень остаточного холестерина и повышенное количество апо В-содержащих липопротеиновых частиц могут иметь больший вес в распространении атеросклероза, чем только уровень ТГ. В конечном счете, необходимо искать новые препараты, направленные непосредственно на эффективный клиренс остаточного холестерина и TRL.

Использованные источники:

1. Wong ND, Zhao Y, Quek RGW, Blumenthal RS, Budoff MJ, Cushman M, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Lipidol* 2017;11(5):1223-33.
2. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298(3):299-308.
3. Packard CJ. Remnants, LDL, and the quantification of lipoprotein-associated risk in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2022;24(3):133-42.
4. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021;42(47):4791-806.
5. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(23):2736-9.
6. Huet F, Roubille C, Roubille F. Is hypertriglyceridemia atherogenic? *Curr Opin Lipidol* 2019;30(4):291-9.
7. Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method. *Clin Lab Med* 2006;26(4):787-802.

8. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(23):2725-35.
9. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem* 2016;62(4):593-604.
10. Varbo A, Nordestgaard BG. Directly measured vs. calculated remnant cholesterol identifies additional overlooked individuals in the general population at higher risk of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2021;42(47):4833-43.
11. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013;310(19):2061-8.
12. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(23):2712-24.
13. Huh JH, Han KD, Cho YK, Roh E, Kang JG, Lee SJ, et al. Remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a nationwide longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):228.
14. Lee SJ, Kim SE, Go TH, Kang DR, Jeon HS, Kim YI, et al. Remnant cholesterol, LDL cholesterol and incident cardiovascular disease among Koreans: a national population-based study. *Eur J Prev Cardiol* 2023:zwad036.
15. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):427-36.

16. Khera AV, Won HH, Peloso GM, O'Dushlaine C, Liu D, Stitzel NO, et al. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA* 2017;317(9):937-46.
17. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;41(24):2313-30.
18. Doi T, Nordestgaard BG, Langsted A. Can remnant cholesterol (triglyceride-rich lipoproteins) reclassify estimated risk of atherosclerotic cardiovascular disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2023;30(2):128-35.
19. Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(5):858-66.
20. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000;102(6):670-6.
21. Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res* 2009;50(2):204-13.
22. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019;381(6):531-42.
23. Tardif JC, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, Ballantyne CM, Shapiro MD, Moriarty PM, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2022;43(14):1401-12.

24. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383(8):711-20.
25. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J* 2020;41(40):3936-45.