

QUANTO CONTANO I TRIGLICERIDI COME FATTORE DI RISCHIO?

S. D'Addato, S. Palmisano, C. Borghi

**Università degli Studi di Bologna.
Policlinico Universitario S. Orsola Malpighi, Bologna.**

Da più di 30 anni l'ipertrigliceridemia di grado medio-moderato è stata valutata assieme all'aumento della colesterolemia come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari; per quanto riguarda le ipertrigliceridemie severe, a ciò si aggiunge anche il rischio di pancreatite acuta. Successivamente alla scoperta del recettore per le LDL (Low Density Lipoproteins) e all'uscita dei primi studi sulle statine, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata tuttavia sempre di più su queste lipoproteine, riservando quindi alle ipertrigliceridemie un ruolo di secondaria importanza. Considerato inoltre che l'elevazione dei livelli di trigliceridi è fortemente correlata con la riduzione dei livelli di HDL, per lungo tempo non si è pensato all'ipertrigliceridemia come ad un fattore indipendente per gli eventi cardiovascolari. A questo si associano anche le scarse evidenze fornite dagli studi di intervento, in cui l'utilizzo di un farmaco ipertrigliceridemizzante (Fibrati, Niacina, Omega-3) non ha dimostrato risultati chiaramente positivi in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.

In questi anni si sono tuttavia aggiunti nuovi elementi, che hanno fatto maggiore chiarezza sulla correlazione tra trigliceridemia e malattie cardiovascolari.

Fisiopatologia dell'ipertrigliceridemia

I livelli di trigliceridemia vengono classificati (NCEP ATP III) in: desiderabili <100 mg/dl; normali 100-150 mg/dl; borderline-high 151-199 mg/dl; high 200-499 mg/dl; very high >500 mg/dl (tab. I).

L'incremento dei trigliceridi è determinato dall'aumento di una o più di queste componenti: 1) Chilomicroni, 2) Very Low Density Lipoprotein (VLDL), 3) Intermediate Density Lipoprotein (IDL)¹.

In genere le forme di ipertrigliceridemia di grado "very high" sono deter-

Tabella I - Livelli di trigliceridemia secondo ESC/EAS, ATPIII, Endocrine Society.

| | Livelli di Trigliceridemia | |
|----------------------------|----------------------------|-----------|
| | Mmo/L | Mg/dl |
| 2011 ESC/EAS LG | | |
| Normale | <1.7 | <150 |
| Ipertrigliceridemia | 1.7-9.9 | 150-880 |
| Severa ipertrigliceridemia | ≥10 | ≥880 |
| 2001 ATPIII | | |
| Normale | <1.7 | <150 |
| Borderline alta | 1.7-2.3 | 150-200 |
| Alta | 2.3-5.6 | 200-500 |
| Molto alta | >5.6 | 500 |
| 2012 Endocrine Society LG | | |
| Normale | <1.7 | <150 |
| Media | 1.7-2.3 | 150-200 |
| Moderata | 2.3-11.2 | 200-1000 |
| Severa | 11.2-22.4 | 1000-1980 |
| Molto severa | >22.4 | 1980 |

minate da elevati livelli di chilomicroni, che in questi casi possono raggiungere valori anche superiori ai 10.000 mg/dl. Le iperchilomicronemie determinano un aumento del rischio di pancreatite, mentre il rischio cardiovascolare non sembra particolarmente aumentato, perché queste particelle sono troppo grandi per poter penetrare all'interno della parete arteriosa. Si tratta di alterazioni perlopiù secondarie a deficit, geneticamente determinato, di lipasi lipoproteica (LPL) con riduzione o assenza della lipolisi a livello dell'endotelio vascolare; tale riduzione di attività enzimatica coinvolge anche le altre frazioni lipoproteiche, con conseguente aumento dei trigliceridi, delle VLDL e di tutte le altre lipoproteine ricche di trigliceridi (TG Rich Lipoprotein - TGRL). Siccome le TGRL e i Chilomicroni contengono comunque anche colesterolo, l'aumento di queste componenti determina in ultima analisi anche un incremento della colesterolemia totale, che può raggiungere valori maggiori di 300-400 mg/dl. Oltre a questa alterazione genetica, esistono altre anomalie che coinvolgono Apolipoproteine CII, CIII e IV, Lipasi maturation factor-1 e angiopoietin like protein 3, 4 e 8².

Occorre considerare inoltre che a questi quadri geneticamente determinati possono aggiungersi fattori esterni come diabete, obesità, insulino-resistenza.

Per quanto riguarda valori di trigliceridemia classificati come grado "high", questi sono determinati principalmente da due forme: la Familial Combined HyperLipoproteinemia (FCHL) e la Familial HyperTriGlyceridaemia (FHTG); anche in queste due forme, fattori esterni possono influenzare il livello di trigliceridemia.

Nella FCHL all'ipertrigliceridemia può associarsi un rialzo della colesterolemia, che può essere presente in maniera molto variabile sia nel soggetto in momenti diversi della vita, sia tra i familiari affetti. Si è sempre ritenuto che in questa forma il rischio cardiovascolare risulti particolarmente aumentato, a differenza delle forme FHTG³⁻⁵. Per contro, ricerche più recenti sembrano non confermare questa differenza, per cui si ha attualmente la tendenza a non fare distinzione tra le due forme⁶.

L'incremento delle IDL (Intermediate Density Lipoproteins) può essere causato da un deficit di legame con il recettore per Apo E o da un deficit di funzione del recettore stesso. Queste alterazioni si ritrovano nella Familial dysbetalipoproteinemia (Tipo III secondo la classificazione di Fredrickson), la cui incidenza è di circa 1/10.000. Si tratta di forme determinanti un aumento del rischio cardiovascolare, che dal punto di vista fenotipico sono caratterizzate da un moderato aumento dei trigliceridi, delle VLDL e delle lipoproteine ricche di trigliceridi (remnants); l'elettroforesi delle lipoproteine evidenzia una larga banda Beta⁶. La presenza di xantomi palmari è un reperto incostante ma patognomonico.

Ipertrigliceridemia nella genesi della placca aterosclerotica

Il colesterolo che penetra nell'intima arteriosa determina la formazione della placca, a differenza dei trigliceridi che vengono degradati a questo livello; ne consegue che l'aumento delle lipoproteine ricche di trigliceridi (remnants), che contengono colesterolo, è più predisponente alla formazione della placca e quindi alle malattie cardiovascolari rispetto all'aumento dei livelli di trigliceridemia. Infatti, queste lipoproteine possono penetrare nella parete arteriosa, ove vengono catturate più facilmente delle LDL a causa delle loro dimensioni più grandi. La LPL agisce su questi remnants sia sulla superficie della parete arteriosa sia all'interno dell'intima, liberando Free Fatty Acids che innescano un processo di infiammazione. Inoltre, i remnants possono essere fagocitati direttamente dai macrofagi e concorrere alla formazione delle foam cell, favorendo quindi le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica⁷.

Abbiamo visto che varie forme genetiche di ipertrigliceridemia determinano un aumento del rischio cardiovascolare. A questo proposito, gli studi di Randomizzazione Mendeliana sono in grado di fornire ulteriori e più precise informazioni in quanto liberi da fattori confondenti che possono invece essere presenti negli studi epidemiologici. Si è visto che l'incremento di 1 mmol/l di remnants del colesterolo determina un aumento di 2.8 volte il rischio di malattia ischemica cardiaca non attribuibile a una riduzione delle HDL⁸. Un raddoppio delle concentrazioni di remnants del colesterolo dovuto a una variante dell'ApoA5 determina un incremento di rischio di 2.2 volte d'infarto miocardico⁹. Inoltre, un aumento geneticamente determinato di remnants del colesterolo e di trigliceridi è associato ad un aumento di infiammazione a basso grado, non presente con l'aumento delle LDL e questo suggerisce un ruolo dei trigliceridi nella genesi della componente infiammatoria dell'aterosclerosi¹⁰. Varianti genetiche della Lipoprotein Lipasi determinano un aumento di 2 volte del rischio di mortalità per tutte le cause, per 1 mmol/l di aumento dei trigliceridi. Di converso, la riduzione di 1 mmol/L di trigliceridi è associata ad un dimezzamento del rischio di mortalità per tutte le cause¹¹.

I Genome Wide Association Studies (GWAS) contribuiscono anch'essi alla conferma dell'associazione tra trigliceridi e malattie cardiovascolari. Il vantaggio di questi studi è la possibilità di identificare varianti geniche senza precedenti ipotesi^{12,13}; di contro, l'eliminazione di fattori confondenti è più difficile, anche perché spesso le funzioni delle varianti identificate non si conoscono. Studi di questo tipo suggeriscono come l'associazione della malattia cardiovascolare con l'ipertrigliceridemia sia indipendente dai bassi livelli di

HDL, e che bassi livelli di HDL geneticamente determinati non si associano ad un aumento di rischio cardiovascolare^{8,13}.

Queste evidenze sono anche supportate da studi di randomizzazione mendeliana¹⁴⁻¹⁶, che suggeriscono che le lipoproteine ricche di trigliceridi (TGRLs) o i remnants del colesterolo sono fattori di rischio causale delle malattie cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause, relegando le HDL ad un ruolo secondario. Si potrebbe addirittura ipotizzare che bassi livelli di HDL potrebbero costituire un marker di alti livelli di trigliceridi, come succede per l'emoglobina glicosilata nel caso di glicemia^{7,17}.

Fasting or non fasting

L'utilizzo della misurazione della trigliceridemia a digiuno deriva dalla difficoltà nel realizzare un test di tolleranza ai grassi, derivato primariamente dalla variabilità dello svuotamento gastrico; inoltre, gli studi dimostrano un'estrema variabilità della risposta metabolica al pasto in particolare nei soggetti con ipertrigliceridemia¹⁸.

Inoltre, occorre considerare che l'applicazione della formula di Friedewald, utilizzata in mancanza di misurazioni dirette delle LDL, prevede che si considerino i dosaggi dei parametri a digiuno¹⁹. Evidenze epidemiologiche dimostrano che la trigliceridemia a digiuno è un predittore indipendente di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari^{20,21}. Nei soggetti sani, dopo un pasto normale, il profilo lipidico tende a non modificarsi molto e ciò limita quindi il problema della variabilità post prandiale dei trigliceridi.

Con la trigliceridemia a digiuno viene tuttavia a mancare la possibilità di valutare l'effetto delle TGRLs e dei remnants²²: il periodo post prandiale è infatti caratterizzato dalla presenza in circolo di lipoproteine aterogene ricche di trigliceridi (chilomicroni, VLDL, IDL e remnants), la cui quantità è in parte influenzata da fattori esogeni come il tipo di pasto, la presenza di diabete, l'età, il sesso, il body mass index, ecc.

Siccome il periodo post prandiale è in media di 18 ore²³, appare importante come l'alterazione di queste lipoproteine possa influire sull'aterogenesi. Dati recenti dimostrano come nei soggetti normali l'aumento dei trigliceridi e delle altre lipoproteine sia trascurabile nel periodo post prandiale, mentre nei soggetti con dislipidemia le TGRLs e i remnants aumentano di circa 3 volte²⁴⁻²⁶.

Studi prospettici dimostrano che la trigliceridemia post prandiale è non inferiore, e in alcune popolazioni superiore, alla trigliceridemia a digiuno nella predizione di eventi cardiovascolari^{27,28}.

Le anomalie del metabolismo post prandiale dei trigliceridi sono fortemente associate ad alcuni polimorfismi di comuni loci genici: in particolare, il locus di ApoA5 sembra determinare la più forte associazione causale tra trigliceridemia non a digiuno e incidenza di malattie cardiovascolari^{9,29}. ApoA5 è implicata nel metabolismo dei TGRL, inclusi la produzione di VLDL, la clearance di VLDL, di remnants e di TGRL, nonché la regolazione dell'attività della LPL.

Altri geni sono importanti regolatori della risposta della trigliceridemia all'alimentazione e tra questi troviamo ANGPTL4 e PPAR alpha; è probabile che i processi regolati da questi geni possano costituire la base per la creazione di nuovi farmaci¹⁸.

Il colesterolo non-HDL

L'ipertrigliceridemia è accompagnata da un'elevazione della colesterolemia non-HDL (calcolata come differenza tra colesterolo totale e colesterolo HDL), che costituisce pertanto una stima delle lipoproteine aterogene che contengono colesterolo. Il valore predittivo di questo parametro nei confronti delle malattie cardiovascolari supera quello delle LDL e deriva dalla premessa che anche le VLDL (calcolabili mediante la differenza tra non-HDL e LDL misurato) sono anch'esse lipoproteine aterogene¹⁸.

Studi di popolazione dimostrano che la colesterolemia non-HDL è fortemente correlata con gli eventi cardiovascolari al pari della colesterolemia LDL, indipendentemente dai livelli di trigliceridemia. Una grande metanalisi su soggetti trattati con statine, dimostra che i soggetti con colesterolemia non HDL >130 mg/dl e LDL <100 mg/dl hanno un rischio superiore a coloro con LDL >100 e non-HDL <130, ed un rischio simile ai soggetti con LDL >100 e non-HDL >130³⁰.

L'ATPIII evidenziava come TGRLs fossero aterogeniche e come VLDL fossero fortemente correlate con il colesterolo delle TGRL, sottolineando come il colesterolo non-HDL fosse il miglior indicatore di tutta la colesterolemia circolante veicolata da lipoproteine aterogene: non solo LDL, ma anche IDL, Lp(a), VLDL, chilomicroni e remnants. Le ultime Linee Guida americane non indicano la colesterolemia non-HDL come target terapeutico, mentre un'importante metanalisi di trials randomizzati vs placebo dimostra come la riduzione della colesterolemia non-HDL sia associata alla riduzione degli infarti miocardici fatali e non fatali ed in generale della mortalità per cause cardiovascolari³¹.

La superiorità della colesterolemia non-HDL come biomarker di rischio sta anche nella migliore definizione delle LDL circolanti, in quanto il non-HDL riflette la quantità di ApoB circolante, che è maggiore nei soggetti con ipertrigliceridemia, per cui a parità di dosaggio di LDL, queste ultime risultano essere in numero maggiore, e pertanto di minori dimensioni e maggiore densità¹⁸.

Nello studio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) le LDL piccole e dense sono state messe in correlazione con gli eventi cardiovascolari³². In studi con un'alta proporzione di soggetti con insulino-resistenza, dopo aggiustamento per i fattori di rischio maggiori per malattie cardiovascolari, le LDL piccole e dense sono risultate associate ad un rischio due volte maggiore di sviluppare aterosclerosi e malattie cardiovascolari³³.

Molti studi indicano come la colesterolemia LDL sia il miglior target per la terapia per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, mentre altri studi indicano come siano invece le VLDL il miglior predittore di eventi. Recenti raccomandazioni indicano come LDL + VLDL - ovvero colesterolo non-HDL - sia il miglior target per i soggetti affetti da dislipidemia. Recenti analisi dei trials con statine dimostrano come i livelli di colesterolo non-HDL durante il trattamento siano più fortemente associati al rischio di eventi cardiovascolari rispetto sia ad ApoB che alle LDL. Queste evidenze spingono all'uso della colesterolemia non-HDL come marker di rischio cardiovascolare, specie nei soggetti con elevati livelli di trigliceridemia^{34,35}.

La lezione dei trials farmacologici

Tutti i farmaci utilizzati nelle dislipidemie, fatta eccezione per le resine a scambio ionico, sono in grado di ridurre in maniera più o meno efficace i livelli di trigliceridi. Tra questi farmaci, quelli con il maggior numero di studi sono i fibrati, la niacina e gli omega tre, anche se molti risultati finora pubblicati hanno dato esito negativo o al limite della significatività statistica nel dimostrare un'efficacia della riduzione della trigliceridemia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Tali risultati sono in gran parte da attribuire ad una non appropriata selezione dei pazienti, e ciò è dimostrato dal fatto che nei sottogruppi di pazienti con elevati trigliceridi e/o basse HDL i risultati positivi si sono ottenuti, sottolineando come l'utilizzo di questi farmaci nei soggetti in cui sono effettivamente indicati porta ad una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari.

Fibrati

Metanalisi e reviews hanno dimostrato come l'utilizzo dei fibrati determini una riduzione degli eventi cardiovascolari in particolare nei soggetti con elevati trigliceridi e/o basse HDL³⁶⁻³⁸, riduzione che varia dal 27 al 65% per quel che riguarda gli infarti miocardici non fatali. Una riduzione significativa degli eventi fatali o non fatali è stata osservata in: Helsinki Heart Study (HHS), Veteran Affairs High density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)³⁹, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study⁴⁰.

Altri studi dimostrano inoltre l'inibizione della progressione dell'aterosclerosi coronarica: Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT), Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT), Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)³⁹, anche se in nessuno di questi emerge una riduzione della mortalità per tutte le cause.

Ai fibrati sono stati attribuiti effetti benefici sulle adipokine, sull'infiammazione, sullo stress ossidativo, sulla neuropatia e retinopatia diabetica; essi agiscono positivamente riducendo la macroangiopatia e quindi le amputazioni di arti inferiori³⁹.

Nello studio Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Lipid (ACCORD-Lipid)^{41,42}, i pazienti erano randomizzati a ricevere, oltre a 40 mg di simvastatina, fenofibrato o placebo. Lo studio ha dimostrato una riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari, tranne che nel sottogruppo con trigliceridi >204 mg/dl e HDL <34 al basale, ove si è raggiunta la significatività statistica. In altri termini, la riduzione si è ottenuta proprio nei pazienti che avevano indicazione all'associazione della statina con il fibrato.

Nel Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), i pazienti diabetici erano trattati con fenofibrato o placebo. Lo studio ha ottenuto una riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari dell'11%, anche se il risultato è stato in parte influenzato dall'utilizzo di statine prescritte dai medici curanti nel 17% dei soggetti trattati con placebo rispetto all'8% di coloro che erano in trattamento con fenofibrato. Nei sottogruppi con basse HDL e livelli di trigliceridemia rispettivamente maggiori di 1.7 o 2.3 mmol/L, la riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento attivo è andata dal 13 (p <0.044) al 23% (p <0.010), dimostrando ancora una volta come l'u-

utilizzo dei fibrati sia efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari in soggetti con alti trigliceridi e basse HDL.

Omega tre

Gli omega tre, introdotti sia sottoforma di alimenti che di prodotti farmaceutici, determinano la riduzione dei livelli di trigliceridemia⁴³.

Gli omega tre sono stati utilizzati in numerosi trials farmacologici volti a verificarne l'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari, cui hanno fatto seguito metanalisi che hanno dato risultati a volte discordanti. L'utilizzo di omega tre da 1.8 a 1.2 g/die in soggetti in prevenzione secondaria ha dimostrato la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari sia fatali che non fatali e anche della mortalità per tutte le cause⁴⁴. Altre metanalisi hanno considerato l'effetto degli omega tre sugli eventi aritmici con risultati alterni sia a favore⁴⁵, che contro⁴⁶.

Ulteriori studi più recenti - Risk and Prevention Trial, Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN) - non sono riusciti a dimostrare l'efficacia dell'utilizzo di supplementazione con omega tre sugli eventi cardiovascolari^{47,48}.

Al contrario, lo studio Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) su di una popolazione giapponese composta da 18.000 soggetti in prevenzione primaria, ha dimostrato che l'utilizzo di 1.8 g/die di omega tre aggiunti ad una statina è in grado di ridurre del 19% gli eventi cardiovascolari. Interessante notare come in questo studio (analogamente a quanto accade per i fibrati) nella sottopopolazione con elevati trigliceridi e basse HDL la riduzione degli eventi sale al 53%⁴⁹.

Risultano attualmente in corso due nuovi studi: REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With EPA- Intervention Trial), in cui vengono utilizzati 4 g di omega tre, etili esteri e Long term Outcomes Study to assess Statin Residual Risk Residual Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH), in cui viene utilizzato Epanova al dosaggio di 4 g/die, una nuova formulazione di EPA e DHA. Entrambi gli studi sono effettuati su soggetti con elevati livelli di trigliceridemia e lo scopo è quello di verificare l'efficacia degli omega tre in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari^{50,51}.

Niacina

La niacina blocca il catabolismo delle HDL da parte degli epatociti, senza che vi siano effetti negativi sull'eliminazione degli esteri del colesterolo dal fegato, senza influire sulla produzione delle HDL come invece fanno i fibrati. Essa è in grado di incrementare la concentrazione di ApoAI senza aumentare quella di ApoAII, determinando la formazione di HDL efficaci nel trasporto inverso del colesterolo. Determina inoltre una riduzione della secrezione di VLDL e trigliceridi da parte del fegato mediante due meccanismi; inibisce la lipasi riducendo il flusso degli acidi grassi dal tessuto adiposo al fegato ed inibisce la diacilglicerol aciltransferasi e la formazione di trigliceridi epatici. Determina infine una riduzione delle LDL riducendo, probabilmente, la sintesi di ApoB100 e sembra avere un effetto positivo sulla riduzione della Lp(a). Numerosi studi hanno valutato l'efficacia della niacina in associazione con fibra-

ti e altri farmaci (prima dell'avvento delle statine) sia sulla riduzione degli eventi cardiovascolari sia nella riduzione della placca aterosclerotica; quello sicuramente più importante è stato il Coronary Drug Project, un trial di prevenzione secondaria che confrontava diversi farmaci rispetto al placebo⁵². La terapia con niacina alla dose di 3 g/die ha ridotto l'endpoint combinato "infarto non fatale-morte coronarica" del 27%, gli stroke e i TIA del 26% e la necessità di by-pass aorto-coronarico del 67% in un periodo di 5 anni di follow-up.

Molto più recentemente sono stati pubblicati nuovi studi che hanno utilizzato niacina a lento rilascio o niacina associata a Laropiprant. Ad esempio, nello studio Metabolic Syndrome With Low HDL/HighTriglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)⁵³, è stata utilizzata niacina a lento rilascio al dosaggio di 1500-2000 mg/die, senza che si riuscisse a dimostrare l'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Tale studio soffre tuttavia di alcune problematiche⁶, poiché la riduzione delle LDL con niacina viene controbilanciata da un aumento della dose di statine e dall'utilizzo di ezetimibe nel braccio di controllo. Inoltre, anche ai soggetti che avrebbero dovuto ricevere il placebo è stata in realtà somministrata niacina a basso dosaggio (100-150 mg) per riprodurre l'effetto del flushing. Anche per questo studio, una subanalisi sui soggetti con alti trigliceridi e basse HDL nel braccio in trattamento attivo ha confermato una riduzione significativa del 26% degli eventi cardiovascolari⁵³.

Nello studio Heart Protection Study2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Event (HPS2-THRIVE), è stata usata un'associazione di 2 g di niacina a rilascio prolungato e 40 mg di Laropiprant (inibitore delle cicloossigenasi, utilizzato per ridurre i flushing cutanei) associati a simvastatina. Tutti i pazienti avevano un ottimo controllo con la sola terapia con statine della colesterolemia LDL ma anche dei trigliceridi e delle HDL. L'associazione con niacina + laropiprant non ha dimostrato un vantaggio sugli endpoint cardiovascolari e anzi, nel braccio in trattamento attivo si sono avuti maggiori effetti collaterali (aumento dell'incidenza di diabete, sanguinamenti e infezioni). Anche in questo studio la Niacina è stata utilizzata in pazienti in cui non vi era una reale necessità; inoltre, gli effetti collaterali registrati potrebbero essere attribuiti anche al Laropiprant⁵⁴.

Nuovi farmaci

Sono in fase di studio nuovi farmaci che agiscono sul metabolismo dei trigliceridi sia esogeni (chilomicroni) che endogeni (VLDL). In particolare sono nella fase 2 di sperimentazione Cell penetrating peptides e ISIS-APOCIII_{rx}.

La lomitapide è un nuovo farmaco, già in commercio, con indicazione per la riduzione della colesterolemia in soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il meccanismo d'azione è legato all'inibizione delle Proteine di Trasporto Microsomiale (MTP), interferendo così sul contenuto di ApoB nelle ApoB100 e ApoB48 e riducendo di conseguenza la produzione di VLDL e chilomicroni. Al dosaggio di 40 mg inoltre previene le pancreatiti ed il dolore addominale¹⁸.

L'ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, che agisce sulla Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NPC1L1). Esistono evidenze che suggeriscono che possa agire anche sul metabolismo dei trigliceridi, riducendo la quantità di lipidi nei chilomicroni sia a digiuno che nella fa-

se post prandiale, e anche la quantità di colesterolo e trigliceridi nelle VLDL, IDL e LDL ⁵⁵.

L'Alipogene tiparvovec [(Glybera®; AMT-011, AAV1-LPL (S447X)] è una terapia genica basata su un adeno-associated virus serotype 1, per pazienti adulti con deficit di LPL familiare (LPLD) che soffrono di severe pancreatiti. Viene somministrata per via intramuscolare con una serie di iniezioni nelle gambe una volta nella vita. Può essere utilizzata però solo nei soggetti che dimostrano un'attività residua di LPL, in alternativa si possono generare anticorpi anti LPL che possono determinare l'insorgenza di effetti collaterali e l'inefficacia del trattamento. Determina una riduzione drastica dei livelli di trigliceridemia per attivazione della produzione di LPL. I trigliceridi dopo 16-26 settimane ritornano a valori antecedenti al trattamento. Dopo 6 anni dalla somministrazione è stata dimostrata comunque una rilevante riduzione degli episodi di pancreatite e degli episodi di dolore addominale, a testimonianza di una migliore metabolizzazione dei trigliceridi ⁵⁶.

Sono quindi sempre più numerose le evidenze riguardo l'aterogenicità dei trigliceridi e la loro influenza sugli eventi cardiovascolari. Si è in attesa di grandi trial farmacologici, in cui vengano selezionate popolazioni aventi indicazione alla terapia ipotrigliceridemizzante (alti livelli di trigliceridi e bassi di HDL), con lo scopo di dimostrare la necessità di un abbassamento di queste componenti lipidiche per ridurre gli eventi cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:655-66
- 2) Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841:919-33
- 3) Glueck CJ, Tsang R, Fallat R, et al. Familial hypertriglyceridemia: studies in 130 children and 45 sibs of 36 index cases. *Metabolism* 1973; 22:1287-309
- 4) Gaddi A, Cicero AFG, Odoio FO, Poli A, Paoletti R, On behalf of the *Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group*. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007 December 3(6): 877-886
- 5) Glueck CJ, Fallat R, Buncher CR, et al. Familial combined hyperlipoproteinemia: studies in 91 adults and 95 children from 33 kindreds. *Metabolism* 1973; 23:1403-28
- 6) Eliot A, Brinton, MD, FAHA, FNLA. Management of Hypertriglyceridemia for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiol Clin* 33 (2015) 309-323
- 7) Børge G, Nordestgaard, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384:626-635
- 8) 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; 61:427-36
- 9) Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34:1826-33
- 10) Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cho-

lesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein-cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 2013; 128:1298-309

- 11) *Thomsen M, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG*. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Clin Chem* 2014; 60:737-46
- 12) *Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al*. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707-13
- 13) *Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al*. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45:1345-52
- 14) *Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A*. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation* 2000; 101:1907-12
- 15) *Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Qayyum AA, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R*. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54.500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E248-56
- 16) *Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al*. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572-80
- 17) *Nordestgaard BG, Langsted A, Freiberg JJ*. Nonfasting hyperlipidemia and cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2009; 10:328-35
- 18) *Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D*. Genetics and Causality of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2525-40
- 19) *Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG*. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118:2047-56
- 20) *Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al*. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10.158 incident cases among 262.525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115:450-8
- 21) *Tirosh A, Rudich A, Shochat T, et al*. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med* 2007 sep 18; 147(6):377-85
- 22) *Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, et al*. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response among hypertriglyceridemia subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30:1945-51
- 23) *Jackson KG, Clarke DT, Murray P, et al*. Introduction to the DISRUPT postprandial database: subjects, studies and methodologies. *Genes Nutr* 2009; 5:39-48
- 24) *Guerin M, Egger P, Soudant C, et al*. Cholesteryl ester flux from HDL to VLDL-1 is preferentially enhanced in type IIB hyperlipidemia in the postprandial state. *J Lipid Res* 2002; 43:1652-60
- 25) *Rosenson RS, Helenowski IB, Tangney CC*. Heterogenous postprandial lipoprotein responses in the metabolic syndrome, and response to fenofibrate therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24:439-47
- 26) *Lassel TS, Guerin M, Auboiron S, et al*. Preferential cholesteryl ester acceptors among triglyceride-rich lipoproteins during alimentary lipemia in normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:65-74
- 27) *Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al*. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-16
- 28) *Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al*. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298:299-308

- 29) Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM, et al. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012; 220:22-33
- 30) Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1302-9
- 31) Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:316-22
- 32) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:1069-77
- 33) Rosenson RS, Davidson MH, Pourfarzib R. Underappreciated opportunities for low-density lipoprotein management in patients with cardiometabolic residual risk. *Atherosclerosis* 2010; 213:1-7
- 34) Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel Members. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia - full report. *J Clin Lipidol* 2014; 8:29-60
- 35) Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis* 2014; 232:410-3
- 36) McCullough PA, Ahmed AB, Zughaib MT, et al. Treatment of hypertriglyceridemia with fibric acid derivatives: impact on lipid subfractions and translation into a reduction in cardiovascular events. *Reviews in cardiovascular medicine* 2011; 12(4):173-85
- 37) Lomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates: a pooled meta-analysis. *American Journal of Therapeutics* 2010; 17(6): e182-8
- 38) Leea M, Savera JL, Towfighic A, Chowd J, Ovbiagelee B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217:492-498
- 39) Katsiki N, Dragana N, Montalto G, Banach M, Mikhailidi DP, Rizzo M. The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. *Current Pharmaceutical Design* 2013; 19:3124-31
- 40) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102(1):21-7
- 41) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74
- 42) Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid trial: what we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S107-8
- 43) Balk EMI, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov; 189(1):19-30. Epub 2006 Mar 10
- 44) Marik PEI, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009 Jul; 32(7):365-72. doi: 10.1002/clc.20604
- 45) Leo'n H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2009; 338:a2931
- 46) Rizos ECI, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012 Sep 12; 308(10):1024-

- 33 doi:10.1001/2012.jama.11374
- 47) *Risk, Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, et al.* N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-8
 - 48) *ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, et al.* N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309-18
 - 49) *Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al.* Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200:135-40
 - 50) Reduction of Cardiovascular Events with EPA -Intervention Trial (REDUCE-IT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492361?term=reduceit&rank=51>
 - 51) Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104817?term=epanova&>
 - 52) *The Coronary Drug Project Research Group.* The Coronary Drug Project Design, methods, and baseline results. *Circulation* 1973; 47(suppl I) I-1-I-50
 - 53) *Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67
 - 54) *HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J.* Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014 Jul 17; 371(3):203-12
 - 55) *Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, Patti L, Cipriano P, Mangione A, Riccardi G, Rivellese A.* A Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2011 Jul; 217(1):142-8
 - 56) *Scott LJ.* Alipogene tiparvovec: a review of its use in adults with familial lipoprotein lipase deficiency. *Drugs* 2015 Feb; 75(2):175-82