

TERAPIA DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA: QUANDO E QUALE TRATTARE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'ipertrigliceridemia (IT) è definita come una concentrazione anomala elevata di trigliceridi (T) nel sangue. Secondo le più aggiornate linee guida, è da considerarsi normale una trigliceridemia < 150 mg/dL (tabella 1) [1,2,3].

Tabella 1. Classificazione dei livelli di trigliceridemia	
Classificazione	Trigliceridemia (mg/dL)
Normale	< 150
Borderline alta	150 to 199
Alta	200 to 499
Molto alta	> 500

Negli Stati Uniti, la prevalenza di IT (definita come un livello di T > 150 mg/dL) è di circa il 30%. L'IT può essere:

- primaria come risultato di alcuni difetti genetici che conducono a un alterato metabolismo dei T;
- secondaria a dieta ricca di grassi, obesità, diabete, ipotiroidismo e alcuni farmaci (tabella 2).

Tabella 2 Cause secondarie di IT	
Insufficienza renale cronica	
Diabete mellito di tipo 2	
Obesità	
Abuso alcolico	
Ipotiroidismo	
Gravidanza	
Farmaci	anti-ipertensivi (diuretici tiazidici e beta-bloccanti)
	corticosteroidi
	estrogeni orali
	anti-psicotici atipici
	inibitori delle proteasi per il trattamento dell'HIV
	resine sequestranti gli acidi biliari
	retinoidi

La classificazione fenotipica delle dislipidemie secondo Fredrickson contempla gli elevati livelli di T in ciascuna categoria, tranne il tipo IIa (ipercolesterolemia familiare) (tabella 3).

Tabella 3				
Classificazione della dislipidemia secondo Fredrickson				
Tipo	Lipoproteina elevata	Colesterolemia totale	Trigliceridemia	Frequenza relativa
I	chilomicroni	Normale	++	< 1%
IIa	LDL	++	Normale	10%
IIb	LDL/VLDL	++	+	40%
III	IDL	+	+	< 1%
IV	VLDL	Normale/+	++	45%
V	Chilomicroni/VLDL	+	++	5%

LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa; IDL, lipoproteine a densità intermedia; + incremento lieve-moderato; ++ incremento moderato-severo.

CLINICA

L'IT è un fattore di rischio per la pancreatite e rappresenta dall'1 al 4% dei casi di pancreatite acuta. Anche se alcuni pazienti possono sviluppare pancreatite con livelli di trigliceridi > 500 mg/dL, il rischio di pancreatite diventa clinicamente significativo per livelli di trigliceridemia > 1000 mg/dL. Dal punto di vista clinico è bene ricordare che l'IT è frequentemente associata ad altre anomalie lipidiche e alla sindrome metabolica (obesità addominale, insulino-resistenza, ridotti livelli di colesterolemia HDL, T elevati e ipertensione arteriosa), noti fattori di rischio per malattia coronarica [1].

Frequentemente l'IT viene riscontrata incidentalmente, durante esami ematochimici di routine che contemplano il profilo lipidico. IT severa (> 500 mg/dL) può causare (oltre a pancreatite) anche xantomi eruttivi o lipemia retinalis. In alcuni casi livelli estremamente elevati di chilomicroni possono causare la sindrome da Chilomicronemia, caratterizzata da coliche addominali ricorrenti, nausea, vomito e pancreatite: usualmente in questa condizione la trigliceridemia si attesta a livelli > 2000 mg/dL.

Le linee guida disponibili sulle dislipidemie (1), tra le quali quelle recenti congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi (ESC/EAS) (2) e quelle recentissime dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (3) forniscono raccomandazioni di utilità clinica sulla gestione dell'IT. Vengono qui di seguito riportati per sommi capi i messaggi clinici più rilevanti.

GESTIONE DI IT

Poiché il rischio di pancreatite è clinicamente significativo per livelli di trigliceridemia > **900-1000 mg/dL**, oltre questo cut-off **il trattamento dell'IT diviene obbligatorio**.

1. È necessaria l'astinenza alcolica.
2. Dal punto di vista dietetico restringere calorie e lipidi (del 10-15%).
3. Viene inoltre raccomandato di iniziare la terapia con fibrati (fenofibrato), con acidi grassi omega-3 (2-4 g/die) come terapia adiuvante o con acido nicotinic.
4. Nei pazienti con diabete, è opportuno iniziare la terapia insulinica per ottenere un buon controllo glicemico.

In generale, una **netta diminuzione della trigliceridemia si ottiene entro 2-5 giorni**.

Non vi sono chiare raccomandazioni né forti basi di evidenza scientifica che giustifichino l'utilizzo di eparina per il trattamento dell'IT severa, che secondo alcuni autori esporrebbe il paziente ipertrigliceridemico a un maggior rischio di pancreatite emorragica.

STRATEGIE PER IL CONTROLLO DEI T PLASMATICI

Stile di vita

L'efficacia delle modifiche dello stile di vita sui livelli di T è ben documentata. A tutti i pazienti con obesità, sindrome metabolica o diabete mellito di tipo 2 dovrebbero essere obbligatoriamente raccomandati riduzione del peso insieme a un programma di regolare attività fisica di intensità moderata, che possono ridurre la trigliceridemia del 20-30%.

Terapia farmacologica

L'uso di farmaci per abbassare i T dovrebbe essere preso in considerazione **solo in soggetti con trigliceridemia > 200 mg/dL** che persiste dopo il tentativo di modifica dello stile di vita.

I presidi farmacologici disponibili sono le statine, i fibrati, l'acido nicotinico e gli acidi grassi omega-3.

Poiché per quanto riguarda le **statine** sono stati dimostrati effetti significativi sulla mortalità e sulla maggior parte dei parametri cardiovascolari, questi farmaci sono la **prima scelta** per ridurre sia il rischio totale di malattia cardiovascolare (CVD) sia livelli moderatamente elevati di T. Statine più potenti (atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, quest'ultima non ancora in commercio in Italia) sono più efficaci nella riduzione della trigliceridemia, soprattutto a dosi elevate e in pazienti con elevati livelli di trigliceridemia.

I **fibrati** sono agonisti dei *peroxisome proliferator-activated receptor- α* , fattori di trascrizione che regolano varie fasi del metabolismo lipidico e lipoproteico. Metanalisi recenti hanno documentato come la terapia con fibrati può ridurre del 13% gli eventi cardiovascolari maggiori, particolarmente in pazienti con elevati livelli di T (> 200 mg/dL). Sono generalmente ben tollerati, con lievi effetti collaterali gastrointestinali riportati nel 5% dei pazienti trattati ed eruzioni cutanee nel 2%. In generale, miopatia, innalzamento degli enzimi epatici e colelitiasi rappresentano i più noti problemi associati a questa terapia. Il rischio di miopatia è stato riportato essere di 5.5 volte maggiore con i fibrati usati in monoterapia, rispetto all'uso di statine, è maggiore nei pazienti con insufficienza renale cronica, varia in base al tipo di fibrato e a seconda della statina utilizzata se usati in combinazione. Questi rischi sono legati all'interazione farmacologica tra fibrati differenti e la glucuronazione delle statine. Il gemfibrozil inibisce il metabolismo delle statine attraverso la glucuronazione e incrementando le concentrazioni plasmatiche delle statine. Poiché il fenofibrato ha una farmacocinetica differente dal gemfibrozil, la terapia di combinazione fenofibrato-statina è molto meno rischiosa per l'insorgenza di miopatia. Nell'utilizzo dei fibrati come classe è descritto un potenziale incremento dei valori di creatinemia e omocisteinemia. Dalle linee guida ESC/EAS viene raccomandato un monitoraggio annuale della livelli di creatinina, particolarmente nelle persone con diabete di tipo 2. L'aumento di omocisteina indotto da fibrati è considerato di secondaria importanza rispetto al rischio di CVD, tuttavia potrebbe aver avuto influenza sul minor effetto di questi farmaci sugli esiti cardiovascolari.

L'**acido nicotinico** (AN) diminuisce l'afflusso di acidi grassi al fegato e la secrezione epatica di VLDL, così come quella di IDL e LDL. AN riduce la colesterolemia LDL/IDL e aumenta la colesterolemia HDL, principalmente stimolando la produzione epatica di apo-A1. Al dosaggio di 2 g/die viene riportata una riduzione dei trigliceridi di circa il 20-40% e dell'LDL-C del 15-18%, mentre l'HDL-C verrebbe incrementato del 15-35%. Attualmente sono ancora limitati i risultati di studi clinici randomizzati con l'impiego di AN. Nella pratica clinica, gli effetti collaterali più frequenti e fastidiosi di AN e dei suoi derivati sono le reazioni cutanee (arrossamento), che spesso ne impediscono l'incremento posologico. Laropiprant è stato aggiunto ad AN allo scopo di ridurre le vampate e la combinazione AN/Laropiprant è stata approvata dall'EMA per l'uso clinico. Con l'impiego di AN si possono verificare lievi incrementi di glicemia, che vengono contrastati con la titolazione della terapia ipoglicemizzante.

Gli **acidi grassi Omega-3** (o PUFA n-3), rappresentati dall'acido eicosapentaenoico (EPA) e dall'acido docosaesaenoico (DHA), sono componenti dell'olio di pesce utilizzati per ridurre i livelli di T. A dosi farmacologiche (> 2 g/die) influenzano lipidi sierici e lipoproteine, in particolare la concentrazione di LDL. Gli studi clinici hanno riportato riduzione della trigliceridemia fino al 30%. Le dosi raccomandate di EPA e DHA per ridurre la trigliceridemia variano tra 2 e 4 g/die. La FDA ha approvato l'uso di acidi grassi Omega-3 in aggiunta alla dieta, se la trigliceridemia supera i 500 mg/dL. La loro somministrazione sembra essere sicura e priva di interazioni clinicamente significative, anche se, vista la loro azione anti-aggregante, bisogna prestare cautela alla loro somministrazione in aggiunta ad aspirina/clopidogrel.

Combinazioni di farmaci

Studi clinici hanno dimostrato che la combinazione di una **statina** e di un **fibrato**, in particolare fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato, ha determinato una riduzione molto significativa di LDL-C e T, nonché una maggiore elevazione di HDL-C rispetto alla monoterapia. Dal momento che, sia in monoterapia sia in associazione, fibrati e statine sono associati a un aumento del rischio di miopatia, il rischio potrebbe essere particolarmente aumentato quando questi farmaci sono assunti nello stesso momento del giorno e se le dosi di statina sono molto elevate. Il rischio è 15 volte superiore per il gemfibrozil, rispetto al fenofibrato, se è co-somministrato con una qualsiasi delle cinque statine più comunemente utilizzate. Le più recenti linee guida lipidologiche sconsigliano pertanto l'impiego di gemfibrozil. Sulla base di dati provenienti da studi diversi, i fibrati, in particolare fenofibrato, grazie al minor rischio di induzione di miopatia, può essere prescritto in associazione con le statine per migliorare l'assetto lipidico nei pazienti con dislipidemia aterogena combinata, soprattutto in pazienti con sindrome metabolica e/o diabete. I pazienti devono essere informati sull'eventuale comparsa di sintomi (mialgia), ma poichè tale effetti avversi sono molto rari, non dovrebbero costituire una ragione per negare il trattamento combinato a pazienti che ne hanno davvero bisogno (2). Questa combinazione deve essere prescritta con cautela a pazienti che stanno ricevendo altri farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450. I fibrati dovrebbero essere assunti preferibilmente al mattino e le statine alla sera per ridurre al minimo l'interazione farmacologica (2).

La combinazione di **AN con dosi moderate di statina** fornisce un aumento significativamente migliore di HDL-C e una miglior diminuzione dei T, rispetto a una dose elevata di una statina o alla combinazione di ezetimibe e statina.

La tripla combinazione di **acido nicotinico, simvastatina ed ezetimibe** determina una riduzione maggiore di LDL-C e un maggior incremento dell'HDL-C rispetto ai farmaci in monoterapia o rispetto all'associazione simvastatina/ezetimibe.

Vi sono infine dati di beneficio sui livelli di T e di HDL-C nella combinazione di **acidi grassi omega-3** sia in duplice terapia con statine sia in triplice terapia (con statina a fibrato) senza interazioni farmacologiche sfavorevoli significative.

CONCLUSIONI

Ritengo opportuno menzionare le priorità cliniche di trattamento nell'ambito dell'IT mutuata delle attuali linee guida.

- Per quanto concerne l'IT nel contesto del rischio cardiovascolare sia le linee guida americane sia quelle europee definiscono come target primario della terapia l'LDL-colesterolo e come target secondario il colesterolo non HDL (surrogato dell'Apo B).
- Per quanto concerne la terapia dell'IT:
 - per T < 200 mg/dL sono raccomandate specifiche modifiche dello stile di vita;
 - per T compresi tra 200 e 500 mg/dL il target primario rimane il colesterolo LDL e le statine rappresentano la terapia di prima linea; il target secondario è la riduzione del colesterolo non HDL, in particolare in presenza di elevati livelli di trigliceridi e di basso HDL mediante fibrati/ezetimibe/acido nicotinico/acidi grassi omega-3;
 - per T > 500 mg/dL restrizione calorica e della quota lipidica nella dieta, astinenza alcolica, terapia con fibrati (preferibilmente fenofibrato), eventualmente associati ad acidi grassi omega-3 (2-4 g/die) e/o ad AN.

Nel corso del 2012 dovrebbero essere pubblicate le nuove linee guida lipidologiche americane NCEP ATP IV.

Tabella 4 Principali farmaci ipolipemizzanti di impiego clinico	
Principio attivo	Nomi commerciali
Pravastatina	Aplactin, Langiprav, Prasterol, Pravaselect, Selectin, Setac, Vasticor
Simvastatina	Alpheus, Krustat, Lipenil, Liponorm, Medipo, Omistat, Quibus, Storilin, Simbatrix, Sinvacor, Sinvat, Sivastin, Xipocol, Zocor
Fluvastatina	Lescol, Lipaxan, Primesin
Lovastatina	Lovinacor, Rextat, Tavacor
Atorvastatina	Torvast, Totalip
Rosuvastatina	Crestor, Provisacor, Simestat
Ezetimibe	Absorcol, Ezetrol, Zetia
Simvastatina + Ezetimibe	Goltor, Inegy, Vytorin
Colestiramina	Questran
Fenofibrato	Fenolib, Fulcro, Fulcrosupra, Liperial, Lipofene, Lipsin
Bezafibrato	Bezalip
Gemfibrozil	Genlip, Genlip TC, Lopid
Acido Nicotinico + Laropiprant	Tredaptive, Trevaclyn
Acipimox	Olbetam
Omega polienoici	Esapent, Eskim, Seacor

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA [2001, 285: 2486-97](#).
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis [2011, 217: 3-46](#).
3. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract [2012, 18 Suppl 1: 1-78](#).