



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Ipertrigliceridemia: una dislipidemia comune e di inquadramento complesso

Hypertriglyceridemia, a common dyslipidemia of complex definition

Chiara Trenti*, Emanuele A. Negri, Ido Iori, Davide Favali

Medicina Interna 1, Centro Emostasi e Trombosi, Ambulatorio per la Diagnosi e Terapia delle Dislipidemie, AO S.ta Maria Nuova, Reggio Emilia

Ricevuto il 14 gennaio 2009; accettato il 28 luglio 2009
disponibile online il 12 ottobre 2009

KEYWORDS

Hypertriglyceridemia;
Cardiovascular disease;
Acute pancreatitis;
Risk assesment;
Fibrate.

Summary

Background: Hypertriglyceridemia is a common biochemical finding. Depending on the triglyceride levels it can be associated with increased risk of acute pancreatitis and of cardiovascular disease. The most severe forms have a genetic basis.

Clinical case: We report a case of a 60-year-old woman with very high triglycerides (800–3,000 mg/dL) and normal cholesterol levels. The patient is a non smoker, on hypolipemic diet, non alcoholic consumer, and on regular physical exercise. Her blood pressure is normal, BMI is 20, waist circumference is 78 cm. Thyroid, renal and hepatic function are normal. She has never had acute pancreatitis or cardiovascular disease.

Discussion: The diagnostic and therapeutic management of this case is discussed. Causes of primary (genetic) and secondary hypertriglyceridemia are also reviewed, together with clinical features and management on every day practice. We focused on severe hypertriglyceridemia.
© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

Caso clinico

Una donna, 60 anni, afferisce all'Ambulatorio Dislipidemie per la valutazione di una grave ipertrigliceridemia nota da trent'anni, con trigliceridemie variabili da 800 a 3.000 mg/dL resistenti alla restrizione dietetica ipolipemica.

La madre, di 82 anni, non ha dislipidemia né precedenti cardiovascolari; il padre, di 90 anni, gode di buona salute. La paziente ha un fratello, di 64 anni, sano e una sorella, di 58 anni, con recente riscontro di neoplasia cerebrale. Tre zii materni sono affetti da ipertrigliceridemia. Ha due figlie, di cui una celiaca, entrambe senza alterazioni lipidiche. Nessun familiare di primo grado ha storia di coronaropatia. È portatrice di connettivite indifferenziata a bassa espressività clinica, trattata con FANS al bisogno, e di colelitiasi asintomatica. Non ha mai presentato episodi di pancreatite acuta né eventi cardiovascolari.

Un recente eco-color-Doppler dei tronchi sovraortici esclude placche ateromatiche e ispessimento miointimale

* Corrispondenza: Medicina Interna 1, Centro Emostasi e Trombosi, Ambulatorio per la Diagnosi e Terapia delle Dislipidemie, AO S.ta Maria Nuova, v.le Risorgimento 57 - 42100 Reggio Emilia.

E-mail: chiara.trenti@asmn.re.it (C. Trenti).

in carotide comune. Non fuma, segue una dieta rigorosamente ipolipemica, non beve alcolici, pratica un'attività fisica regolare e ha normali valori pressori. Il *Body Mass Index* è pari a 20 e la circonferenza addominale è di 78 cm. Non si osservano xantomi cutanei né epatosplenomegalia. Da molti anni è in trattamento con gemfibrozil 1.200 mg/die, acidi grassi polinsaturi omega-3 2 g/die, colestiramina 4 g ai pasti principali.

Agli esami recenti: trigliceridi 946 mg/dL in corso di trattamento farmacologico, colesterolo totale 177 mg/dL, colesterolo HDL 18 mg/dL, viene segnalato siero lipemico; nella norma la glicemia e le funzioni renale, epatica e tiroidea.

Discussione

Il riscontro di ipertrigliceridemia è frequente e l'approccio clinico a questo problema non sempre risulta facile e lineare.

Secondo la classificazione del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) i trigliceridi sono normali quando inferiori a 150 mg/dL, si definiscono borderline tra 150 e 199 mg/dL, elevati tra 200 e 499 mg/dL e molto elevati al di sopra di 500 mg/dL [1]. La prevalenza di trigliceridi superiori a 150 mg/dL è di circa il 30% negli adulti di età superiore a 20 anni e sale al 43% al di sopra dei 50 anni.

I trigliceridi presenti nel plasma sono in parte esogeni (originati dai grassi dietetici), trasportati nei chilomicroni, e in parte endogeni (di sintesi epatica), trasportati nelle lipoproteine a densità molto bassa (*Very Low Density Lipoproteins*, VLDL). Nei capillari dei muscoli e del tessuto adiposo le lipoproteine ricche in trigliceridi (chilomicroni e VLDL) sono idrolizzate dalla lipasi lipoproteica (*Lipoprotein Lipasi*, LPL) ad acidi grassi liberi.

Nell'ipertrigliceridemia di primo riscontro occorre verificare le condizioni preanalitiche, in particolare la relazione temporale tra prelievo e pasto e le caratteristiche qualitative del pasto. Dopo l'assunzione di cibo i trigliceridi restano elevati nel plasma per almeno 8 ore e in questo arco di tempo il valore rilevato non è rappresentativo del valore di riferimento del paziente. In considerazione di tale cinetica la valutazione del profilo lipidico va eseguita in condizioni di digiuno da 12 ore. Il dato risente della composizione del pasto e correla con il suo contenuto in grassi. Il test di laboratorio misura quantitativamente i trigliceridi, ma non specifica le lipoproteine che li contengono e che sono diversamente aterogene. I trigliceridi dosati in fase postprandiale o dopo un pasto ricco di grassi sono per oltre il 90% chilomicroni il cui carico aterosclerotico è decisamente inferiore rispetto a quello delle VLDL. Le VLDL, in quanto espressione della quota endogena di trigliceridi secreta dal fegato, predominano dopo un periodo di digiuno di diverse ore.

Classificazione delle ipertrigliceridemie

Le cause di ipertrigliceridemia sono distinte in primitive (su base genetica) e secondarie [2].

A livello eziopatogenetico sono nel complesso ascrivibili ad aumentata produzione delle lipoproteine ricche in trigliceridi e/o a riduzione del loro catabolismo periferico.

Non di rado le cause genetiche e quelle acquisite si combinano e la definizione dell'eziologia si complica [3,4].

Ipertrigliceridemie isolate primitive

Comprendono un gruppo di iperlipoproteinemie dovute ad accumulo plasmatico di chilomicroni e/o VLDL, che si presentano con i fenotipi I, IV, V di Frederickson e mostrano un'aggregazione familiare.

Deficit di lipasi lipoproteica

È una forma di iperchilomicronemia massiva, corrispondente all'iperlipoproteinemia di tipo I della classificazione di Frederickson.

Si tratta di una malattia autosomica recessiva rara (prevalenza 1/1 milione) secondaria a omozigosi per una mutazione che comporta deficit quantitativo grave di LPL (enzima che idrolizza i trigliceridi trasportati in chilomicroni e VLDL ad acidi grassi liberi).

Il blocco nel catabolismo dei chilomicroni ne condiziona l'accumulo nel sangue a livelli molto elevati; tipicamente si rileva la presenza patologica di chilomicroni in circolo a 12-14 ore di distanza dal pasto o anche dopo diversi giorni di digiuno.

Le VLDL sono modestamente elevate o normali perché, in assenza di LPL extraepatica, il catabolismo delle VLDL è assicurato dalla normale attività lipasica epatica. I trigliceridi dosati sono in genere superiori a 1.000 mg/dL.

Il riscontro di un plasma lipemico dopo digiuno di 12 ore in un soggetto giovane è diagnostico di deficit di LPL. Se lasciato in frigorifero per una notte il plasma si separa in due fasi, la superiore cremosa formata da chilomicroni, la sottostante limpida.

Dal punto di vista clinico, possibili reperti obiettivi sono xantomi eruttivi cutanei nelle porzioni inferiori del tronco e sulla superficie estensoria degli arti (papule giallo-aranciate con alone eritematoso, espressione di accumuli cutanei di macrofagi ripieni di chilomicroni (fig. 1), epato-splenomegalia da accumulo di trigliceridi nel sistema reticolo-endotheliale, lipemia retinale (vasi retinici di aspetto bianco all'esame oftalmoscopico).



Figura 1 Xantomi eruttivi.

Spesso fin dall'età infantile vi è storia di episodi dolorosi addominali e di pancreatite acuta ricorrente.

In questa condizione non è documentato un incremento del rischio cardiovascolare precoce.

Deficit funzionale di lipasi lipoproteica (deficit di Apo C-II)

È dovuta a mancata attività di Apo C-II, cofattore essenziale della LPL della quale condiziona un deficit funzionale. Ciò comporta accumulo di chilomicroni e VLDL. Si può manifestare con il fenotipo I o V.

La concentrazione di trigliceridi nel plasma è molto elevata, nell'ordine di alcuni grammi. Clinicamente si esprime con episodi ricorrenti di pancreatite acuta, raramente con xantomi eruttivi.

Ipertrigliceridemia familiare

È una malattia a trasmissione autosomica dominante a fisiopatologia complessa, con prevalenza pari a 2-3/1.000.

È caratterizzata da ipertrigliceridemia da accumulo di VLDL (tipo IV di Frederickson) in un fenotipo meno grave, e da accumulo di VLDL e chilomicroni (tipo V) in una forma più severa.

I trigliceridi sono di norma compresi tra 200 e 500 mg/dL, mentre il colesterolo e i livelli di Apo B sono normali (colesterolo LDL inferiore a 160 mg/dL); nelle situazioni tipiche, i familiari di primo grado sono nel 50% ipertrigliceridemicici e hanno colesterolo normale.

L'espressione clinica è età-dipendente, massima tra il quinto e il sesto decennio di vita. Molti di questi pazienti sono obesi e hanno le caratteristiche cliniche della sindrome metabolica.

La concomitante presenza di altri fattori acquisiti (quali diabete mellito, ipotiroidismo, eccessivo consumo di alcol, assunzione di farmaci quali contraccettivi orali, beta bloccanti, inibitori delle proteasi) può amplificare l'ipertrigliceridemia fino a valori superiori a 1.000 mg/dL per contemporanea presenza in circolo di chilomicroni oltre, che di VLDL. Questa forma più grave – sia che costituisca l'esacerbazione di un fenotipo IV, sia che si presenti di per sé come tipo V – si associa a manifestazioni cliniche caratteristiche dell'iperchilomicro-nemia, con episodi di pancreatite acuta e xantomi eruttivi. Nel tipo V il plasma, lasciato in frigorifero per una notte, mostra uno strato cremoso soprastante (chilomicroni) e uno sottostante torbido (VLDL); nel tipo IV ha aspetto chiaro o poco torbido.

Iperlipemie miste primitive

Iperlipidemia familiare combinata

Ha una prevalenza del 2-6% ed è caratterizzata da incremento del colesterolo e/o dei trigliceridi in più componenti della stessa famiglia. Tipicamente vi è un'elevata variabilità intrafamiliarità del fenotipo lipidico: nella stessa famiglia, alcuni membri hanno incremento del colesterolo, altri dei trigliceridi, altri di entrambi (tipo IIa, tipo IV, o tipo IIb). Anche il fenotipo individuale può variare nel tempo e sporadicamente è possibile un pattern normolipemico transitorio.

Si associa a elevato rischio di coronaropatia precoce. Il difetto genetico di base non è noto; sembra che siano

implicati molteplici geni codificanti sia per le lipoproteine sia per i loro recettori. Il profilo lipidico si caratterizza per incremento delle VLDL, iperproduzione di Apo B-100, LDL piccole e dense, basso colesterolo HDL, ridotta clearance postprandiale dei chilomicroni. Tali alterazioni rendono ragione del significativo carico aterosclerotico di questa condizione. È comune la concomitanza di diabete mellito, obesità e ipertensione, condizioni che suggeriscono un link con l'iperinsulinismo.

I criteri diagnostici sono la presenza nel probando di colesterolo LDL maggiore di 160 mg/dL e/o di trigliceridi superiori a 200 mg/dL, associati a fenotipi multipli, diversi o uguali a quelli del probando nei familiari di primo grado. Livelli di Apo B superiori a 125 mg/dL in soggetti con familiarità cardiovascolare precoce sono stati proposti di recente come ulteriore criterio diagnostico.

Disbetalipoproteinemia

È anche definita iperlipoproteinemia di tipo III secondo Frederickson o malattia della larga banda beta. È una patologia ereditaria caratterizzata da ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia da accumulo di residui di VLDL e chilomicroni, ricchi in esteri di colesterolo.

Consegue a una condizione di omozigosi per l'Apo E-2, una forma di Apo E che ostacola il catabolismo dei chilomicroni e dei residui di VLDL con loro accumulo in circolo.

Il genotipo permissivo è relativamente frequente (1/100), ma la malattia è molto più rara (1/10.000) poiché l'espressione clinica richiede altre condizioni concomitanti – come l'ipotiroidismo, l'obesità, la gravidanza, il consumo di alcol, il diabete mellito – che promuovono l'accumulo delle particelle "remnant" e amplificano l'alterazione lipidica.

Sul piano clinico si possono rilevare alterazioni cutanee proprie dell'ipercolesterolemia e dell'ipertrigliceridemia concomitanti: xantomi tubererosi e tendinei, xantomi striati palmari patognomonici (strie giallastre nelle pieghe interdigitali e sui palmi, *fig. 2*), xantelasmi, arco corneale. Comporta aterosclerosi precoce che si può manifestare clinicamente con infarto del miocardio, stroke o arteriopatia periferica a esordio giovanile ma in genere non infantile [5]. L'assetto lipidico è caratterizzato da incremento combinato di colesterolo e trigliceridi della stessa entità, entrambi pari a circa 400 mg/dL con rapporto 1/1; la ricerca dell'omozigosi per Apo E-2 supporta la diagnosi di certezza.



Figura 2 Strie palmari.

Forme secondarie di ipertrigliceridemia

In molti casi (10-20%) l'incremento dei trigliceridi è secondario ad altre condizioni, il cui riconoscimento e trattamento è il primo obiettivo per la correzione dell'alterazione lipidica.

Le cause delle forme secondarie di ipertrigliceridemia comprendono scorrette abitudini alimentari (eccessivo consumo di alcol, dieta a elevato contenuto di carboidrati), sindrome metabolica, diabete mellito di tipo II, gravidanza, obesità, ipotiroidismo, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, sindrome di Cushing e assunzione di vari farmaci quali corticosteroidi, tiazidici, beta-bloccanti, tamoxifene, estrogeni e contraccettivi orali, ciclosporina, acido valproico, antipsicotici recenti, inibitori delle proteasi usati nella terapia dell'infezione da HIV.

Di fronte a un paziente con ipertrigliceridemia confermata è necessario porsi due problemi clinici:

- esiste il rischio di pancreatite acuta?
- esiste il rischio di aterosclerosi?

Ipertrigliceridemia e rischio di pancreatite acuta

Quando i trigliceridi superano i 1.000 mg/dL il paziente è a rischio di pancreatite acuta, mentre valori superiori a 2.000 mg/dL devono essere considerati e trattati come un'urgenza medica.

In realtà livelli tanto elevati non sono comuni e inducono a pensare a una dislipidemia genetica. Le forme genetiche con i più alti livelli di trigliceridi e il più consistente rischio di pancreatite acuta sono l'iperchilomicronemia familiare e l'ipertrigliceridemia familiare monogenica quando assume fenotipo V.

Ipertrigliceridemia e rischio aterosclerotico

Nonostante anni di studi epidemiologici, il ruolo dell'ipertrigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare indipendente è controverso [6] e non è chiaro se provochi coronaropatia di per sé o sia soltanto un marker di altre alterazioni lipoproteiche direttamente causa di coronaropatia. In particolare, l'ipertrigliceridemia moderata correla fortemente con la presenza di LDL piccole e dense e con ridotti livelli di colesterolo HDL, spesso si associa a un aumento di VLDL grandi e aterogene ed è considerata un marker di dislipidemia aterogena e di sindrome metabolica.

È certo che alcune forme genetiche di dislipidemia con ipertrigliceridemia comportano un alto rischio di coronaropatia precoce, e il principale esempio è costituito dalla dislipidemia familiare combinata.

È d'altra parte vero che livelli molto elevati di trigliceridi secondari esclusivamente a difetto genetico nel catabolismo (per esempio deficit di LPL o di Apo C-II) non comportano di norma incremento del rischio cardiovascolare se non sono presenti altri fattori aterogeni. Alcune lipoproteine ricche di trigliceridi sono quindi verosimilmente più aterogene. Si tratta delle lipoproteine "remnant", che comprendono chilomicroni remnant, VLDL e IDL (*Intermediate-Density Lipoproteins*).

La stima del rischio aterosclerotico richiede una valutazione complessiva del paziente. Anamnesi ed esame obiettivo permettono di definire la presenza di familiarità, di

forme secondarie di ipertrigliceridemia e di altri fattori di rischio cardiovascolare associati.

La ricerca di familiarità e l'esclusione delle forme secondarie è fondamentale per la diagnosi, la ricerca dei fattori di rischio associati per la stratificazione prognostica ed entrambe guidano le decisioni terapeutiche.

Familiarità

Occorre ricercare nei familiari di primo grado una storia di cardiopatia ischemica (infarto del miocardio, angina, rivascolarizzazione miocardica) e/o di aterosclerosi manifesta, considerata un equivalente di cardiopatia ischemica (arteriopatia obliterante degli arti inferiori, ateromasia carotidea, aneurisma dell'aorta addominale), precoci, cioè insorte prima dei 55 anni nei maschi e dei 65 anni nelle femmine.

Inoltre occorre indagare la presenza di un'alterazione del profilo lipidico analoga a quella del probando nei familiari. La presenza di forte familiarità precoce e la ricorrenza del fenotipo lipidico nel genitizio indirizzano verso la diagnosi di ipertrigliceridemia genetica; tuttavia, anche in assenza di una forma familiare vera e propria la familiarità per eventi cardiovascolari ha un ruolo rilevante come fattore di rischio nella stratificazione prognostica [7].

Le principali ipertrigliceridemie genetiche con rischio aterosclerotico sono l'iperlipidemia familiare combinata, la disbetalipoproteinemia.

Ricerca dei fattori di rischio cardio-vascolari e stratificazione prognostica

Nella valutazione di un soggetto con ipertrigliceridemia da qualunque causa è necessario esplorare la presenza dei fattori di rischio cardiovascolari maggiori: fumo, ipertensione arteriosa (pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg o impiego di antipertensivi), età (≥ 45 anni nei maschi; ≥ 55 anni nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica precoce nei familiari di primo grado (< 55 anni nei maschi; < 65 anni nelle femmine), basso colesterolo HDL (< 40 mg/dL).

Il clinico deve rilevare se nel paziente vi è cardiopatia ischemica conclamata o uno dei suoi equivalenti, cioè aterosclerosi manifesta (arteriopatia obliterante degli arti inferiori, ateromasia carotidea, aneurisma dell'aorta addominale) e diabete mellito di tipo II. Ciò permette la stratificazione del rischio e la definizione degli obiettivi terapeutici primari e secondari per le diverse classi di rischio.

Orientamento diagnostico e terapeutico

Dal punto di vista pratico l'entità dell'ipertrigliceridemia è orientativa in senso diagnostico.

Trigliceridi borderline (150-199 mg/dL)

Nella maggior parte dei casi, livelli borderline di trigliceridi sono secondari ad abitudini di vita scorrette (quali inattività fisica, eccessivo consumo di alcol, fumo, dieta ad alto tenore di carboidrati) e a fattori acquisiti (come sovrappeso e obesità). Un aumento dei trigliceridi in questo range è uno dei criteri diagnostici della sindrome metabolica.

I fattori genetici svolgono un ruolo decisamente secondario.

Il primo approccio terapeutico è sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari: calo ponderale, regolare attività fisica, sospensione del fumo, limitazione dell'alcol e dei carboidrati introdotti con la dieta. In questo range, il target principale della terapia è il colesterolo LDL e non i trigliceridi. Se dopo 3-6 mesi di dieta il profilo lipidico non migliora si possono considerare i farmaci, in particolare le statine. In presenza di ipertrigliceridemia borderline persistente dopo dieta, con colesterolo LDL già a target e basso colesterolo HDL, i fibrati rappresentano una valida opzione terapeutica.

Trigliceridi elevati (200-499 mg/dL)

Sono ascrivibili a cause acquisite, le stesse considerate per i trigliceridi borderline. Incrementi in questo range possono inoltre essere inquadrati come forme secondarie di ipertrigliceridemia, in particolare da diabete mellito di tipo II, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, sindrome di Cushing, gravidanza, e da vari farmaci (tamoxifene, corticosteroidi, estrogeni, tiazidici, acido valproico, beta-bloccanti, ciclosporina, tacrolimus, inibitori delle proteasi usati nella terapia dell'infezione da HIV, antipsicotici di seconda generazione quali clozapina, olanzapina, risperidone, inibitori del reuptake della serotonina.

Livelli di trigliceridi tra 200 e 500 mg/dL si osservano pure in alcune forme genetiche, come l'iperlipidemia familiare combinata, l'ipertrigliceridemia familiare, la disbetalipoproteinemia.

Per la terapia delle forme secondarie occorre correggere l'alterazione di base e poi rivalutare il profilo lipidico. Se la causa è un farmaco si rivalutano le indicazioni: se la riduzione posologica o la sostituzione con un'altra classe di farmaci non è possibile, l'ipertrigliceridemia deve essere trattata con dieta o farmaci.

Nell'ipertrigliceridemia familiare monogenica, in particolare, sono fondamentali il controllo e la rimozione di quelle condizioni che possono esacerbare l'ipertrigliceridemia, mediante la restrizione calorica, l'abolizione dell'alcol, la sospensione dei contraccettivi orali, il controllo del diabete e dell'ipotiroidismo se presenti.

Anche nei pazienti con trigliceridi elevati (200-499 mg/dL) il colesterolo LDL resta l'obiettivo primario della terapia; il colesterolo non HDL (inteso come colesterolo totale meno colesterolo HDL, che correla con i livelli delle lipoproteine aterogene nel loro insieme) è il target secondario.

La dieta, il calo ponderale e le modificazioni dello stile di vita costituiscono il primo livello di intervento, seguiti eventualmente da quello farmacologico. Le statine sono i farmaci più efficaci per ridurre il colesterolo LDL, in percentuale variabile dal 20 al 50% a seconda del dosaggio, e sono in genere la prima scelta.

I farmaci in grado di ridurre in modo specifico i trigliceridi sono i fibrati, gli acidi grassi omega-3, l'acido nicotinico.

Dislipidemia del diabete

Un discorso a parte, per la sua rilevanza clinica, merita il diabete. Lo scompenso glicometabolico è associato ad alterazione del profilo lipidico e il diabete è una delle principali

cause di ipertrigliceridemia secondaria; la correzione glicemica è quindi preliminare alla rivalutazione lipidica e alla definizione del rischio.

Il diabete è caratterizzato da quella che viene definita "dislipidemia aterogena", che si esprime con elevati livelli di lipoproteine aterogene ricche in trigliceridi (remnant), basse concentrazioni di colesterolo HDL, LDL piccole e dense, più ricche in trigliceridi rispetto a quelle dei non diabetici e più vulnerabili all'ossidazione. Il paziente diabetico è ad alto rischio, poiché il diabete è considerato un equivalente di cardiopatia ischemica. L'obiettivo terapeutico delle LDL nei diabetici è inferiore a 100 mg/dL in prevenzione primaria e inferiore a 70 mg/dL con malattia cardio-vascolare conclamata. Quando il colesterolo LDL è a target, rimane una quota di rischio residuo ascrivibile alla presenza di LDL piccole e dense, basso colesterolo HDL, elevati trigliceridi. Il controllo di tali alterazioni è un target secondario della terapia in grado di influire sulla progressione delle complicanze micro e macrovascolari del diabete. L'obiettivo terapeutico del colesterolo non HDL è inferiore a 100 mg/dL.

Dislipidemia nell'insufficienza renale cronica

I pazienti con insufficienza renale cronica sviluppano una dislipidemia secondaria caratterizzata da incremento dei trigliceridi, in particolare VLDL e IDL, e da ridotto colesterolo HDL, che comporta un aumento del rischio cardiovascolare. La mortalità per cause cardiovascolari è prevalente e rappresenta il 40-50% delle cause di morte in questa classe di pazienti.

Trigliceridi molto elevati (> 500 mg/dL)

Possono essere inquadrati nelle stesse cause secondarie dei trigliceridi elevati, anche se in genere i fattori genetici svolgono il ruolo maggiore. Livelli di trigliceridi superiori a 1.000 mg/dL orientano verso iperchilomicronemia familiare da deficit di LPL, deficit di Apo C-II o verso ipertrigliceridemie familiari di base moderate aggravate da fattori metabolici concomitanti.

Se i trigliceridi sono superiori a 1.000 mg/dL la terapia cronica ha lo scopo di ridurre nel lungo termine i livelli di trigliceridi e di prevenire le pancreatiti ricorrenti. Si fonda su dieta a contenuto di grassi estremamente ridotto (< 10% dell'introito calorico totale), abolizione dell'alcol, controllo glicemico stretto, supplementazione di trigliceridi a media catena che non formano chilomicroni dopo l'assorbimento, calo di peso se necessario, regolare attività fisica. Il calo di trigliceridi che ci si può aspettare dalla dieta è di circa il 25%, con ampie variazioni da paziente a paziente.

I farmaci più efficaci nel ridurre i trigliceridi sono i fibrati e l'acido nicotinico. Gli acidi grassi omega-3 come terapia di associazione forniscono un ulteriore vantaggio. Le resine sequestranti gli acidi biliari sono controindicate perché possono aggravare l'ipertrigliceridemia.

Le forme genetiche in cui vi è assenza di LPL o deficit di Apo C-II non rispondono ai farmaci classici e restano a elevato rischio di pancreatite acuta per tutta la vita. In queste forme la dieta a severa restrizione di grassi (5-10% dell'introito calorico totale) è il cardine della terapia; può essere necessaria la supplementazione di vitamine liposolubili. È in fase di studio la terapia genica.

In sintesi in presenza di un'ipertrigliceridemia senza rischio aterogeno la terapia è indicata solo per valori che esponano al rischio di pancreatite acuta. Quando la valutazione del paziente con ipertrigliceridemia attesta un rischio di aterosclerosi occorre decidere caso per caso quali sono gli obiettivi della terapia e i farmaci più indicati.

Farmaci efficaci nelle ipertrigliceridemie

Acido nicotinic

Se il colesterolo LDL non è particolarmente elevato, l'acido nicotinic (o niacina), ancora non disponibile in Italia, al dosaggio di 2-6 g/die riduce i trigliceridi del 20-50% e aumenta il colesterolo HDL del 15-35%. Il suo principale meccanismo d'azione consiste nella riduzione della sintesi e del rilascio epatico di VLDL; comprende, inoltre, l'inibizione della lipolisi negli adipociti e del catabolismo di Apo A-1. È l'unico farmaco ipolipemizzante in grado di influire significativamente sulla Lp(a).

La terapia con niacina si associa a riduzione delle LDL piccole e dense aterogene. Il principale effetto collaterale del farmaco è il flushing cutaneo, mediato dalle prostaglandine, che può essere marcato al punto da indurre ipotensione. È accompagnato da forte prurito. Si può minimizzare con le preparazioni a lento rilascio e iniziando la terapia con basse dosi (50 mg/die) assunte dopo i pasti.

Fibrati

I fibrati (gemfibrozil 600 mg 2 volte/die, fenofibrato 145 mg/die) riducono i trigliceridi del 20-50%, con incremento del colesterolo HDL fino al 20% ed effetto variabile sul colesterolo LDL; qualitativamente si riducono le LDL piccole e dense aterogene.

Hanno un complesso meccanismo d'azione che produce multipli effetti sulla via biosintetica e catabolica dei trigliceridi. Agiscono come attivatori del fattore di trascrizione nucleare PPAR-alfa (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α*), coinvolto nel controllo di svariate funzioni cellulari, compresi il metabolismo glucidico e lipidico, la funzione endoteliale e l'infiammazione.

I fibrati riducono la secrezione epatica di VLDL e incrementano la lipolisi plasmatica dei trigliceridi. L'aumento del colesterolo HDL dipende da aumentata espressione di Apo A-1 e 2.

Sono farmaci ben tollerati, di rado causano miosite o franca miopatia fino alla rabdomiolisi, in particolare se associati alle statine in pazienti con insufficienza renale. Possono favorire lo sviluppo di colediti per incremento della concentrazione biliare di colesterolo. Il fenofibrato è preferito per le minori interazioni con le statine.

Acidi grassi omega-3

La supplementazione con acidi grassi omega-3 alla dose di almeno 4 g/die contribuisce a un'ulteriore riduzione dei trigliceridi fino al 30% con diversi meccanismi d'azione: ridotta sintesi epatica di trigliceridi, aumento della loro ossidazione epatica, potenziamento dell'espressione tissutale

e dell'attività della LPL. Perché siano efficaci è necessaria una dose quotidiana alta, indicazione limitata in diversi pazienti dalla compliance terapeutica.

Considerazioni conclusive sul caso clinico

Anche se fluttuanti, i livelli molto elevati di trigliceridi della nostra paziente, refrattari alla terapia convenzionale, suggeriscono una forma grave di ipertrigliceridemia compatibile con l'ipotesi di un difetto genetico della cascata lipolitica. Dalla storia clinica non emergono forme secondarie di ipertrigliceridemia che configurino possibili diagnosi alternative.

Le principali ipotesi diagnostiche per un'ipertrigliceridemia isolata di tale entità si pongono tra deficit quantitativo di LPL, deficit di Apo C-II, ipertrigliceridemia familiare monogenica con fenotipo V.

La segnalazione costante da parte del laboratorio di siero lipemico a digiuno da 12 ore e la presenza di strato cremoso sulla superficie del plasma, dopo permanenza della provetta in frigorifero per una notte, con plasma sottostante limpido suggeriscono un eccesso di chilomicroni nel siero (tipo I di Frederickson) presumibilmente senza aumento di VLDL.

La mancata riduzione dei trigliceridi dopo dieta con severa restrizione lipidica, più volte tentata dalla paziente, orienta verso un'iperchilomicronemia familiare.

Viene eseguita un'indagine genetico-molecolare con riscontro di omozigosi per una mutazione puntiforme del gene della LPL e conseguente difetto grave dell'attività dell'enzima. Si conferma, pertanto, la diagnosi di iperchilomicronemia familiare da deficit di LPL.

Sul piano clinico, il maggior rischio per la paziente è quello di pancreatite acuta ed è singolare che non abbia mai presentato episodi pancreatici, nonostante le due gravidanze, (spesso la gravidanza aggrava l'ipertrigliceridemia secondaria al difetto genetico). Non vi sono fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi di cui considerare la correzione. Il rischio cardiovascolare calcolato è basso, inferiore al 5%, per cui non vi è indicazione a intervenire su questo aspetto. L'obiettivo del trattamento è essenzialmente la prevenzione della pancreatite acuta.

Dal punto di vista terapeutico, nel caso descritto è stato confermato il gemfibrozil, il dosaggio degli omega-3 è stato incrementato a 6 g/die ed è stata prescritta una dieta a bassissimo contenuto lipidico (5-10% dell'apporto calorico totale) supplementata di trigliceridi a media catena e di vitamine liposolubili. È stata inoltre sospesa la colestiramina. L'utilizzo delle resine sequestranti gli acidi biliari, infatti, è controindicato perché può peggiorare l'ipertrigliceridemia, verosimilmente mediante incremento della sintesi epatica di VLDL [8-12].

Le due figlie della paziente sono portatrici obbligate della mutazione: il loro livello ematico di trigliceridi è nella norma, ma potrebbe aumentare qualora si sovrapponevano altri fattori quali sovrappeso, diabete mellito, consumo di alcol, uso di contraccettivi orali, gravidanza.

Lo studio biochimico e genetico-molecolare delle gravi ipertrigliceridemie consente la loro "tipizzazione" e favorisce una corretta impostazione terapeutica. Il caso clinico descritto esemplifica bene come un'alterazione di

frequente osservazione debba sollecitare, nei pazienti con livelli elevati di trigliceridi, la sensibilità dell'internista nell'identificare la complessità e le implicazioni sistemiche di "patologie" che non possono essere gestite in modo frettoloso.

Conflitto d'interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143–421.
- [2] Ferns G, Ketvi V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol* 2008;61(11):1174–83.
- [3] Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357(10):1009–17.
- [4] Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176(8):1113–20.
- [5] Gotto AM. Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders. Newtown, PA: Handbooks in Health Care, 2004. Chapters 3–6.
- [6] Goldberg I. Hypertriglyceridemia: impact and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38:137–49.
- [7] Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101(24):2777–82.
- [8] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al., National Heart, Lung, Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227–39.
- [9] Broeders N, Knoop C, Abramowicz D. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341(26):2020–1.
- [10] Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia. *J Intern Med* 2008;263(4):353–65.
- [11] Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1512–24.
- [12] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C.