

Ipertrigliceridemia e Nota 13 AIFA

Damiano Parretti¹, Giorgia Dogà², Margherita Rocchi³

¹ Referente Nazionale Area Cardiovascolare SIMG; ² SIMG, Mestre; ³ SIMG, Perugia

Hypertriglyceridemia and AIFA note 13

Summary. Hepatitis C virus infection (HCV) affects predominantly the liver, but may also influence other organs and systems. The prevalence of infection increases with age, reaching particularly high levels after the age of 60 especially in southern Italy. At least seven different genotypes of viruses are recognized; the most common in Italy is 1b genotype. The natural history of infection shows that around 20-30% of patients develop liver cirrhosis and subsequent complications such as hepatic failure, digestive hemorrhage and hepatocellular carcinoma. Early identification of the subject with viral hepatitis, staging of the disease, and early personalized therapy intervention are essential actions for optimal care of these patients and to ensure the economic sustainability of healthcare interventions. AIFA has recently expanded the categories of patients for whom the antiviral treatment for HCV is reimbursable, allowing the possibility of curing all infected adult subjects using the latest generation of drugs. The goal is to get rid of the infection in just a few years. Involvement of MMGs is essential not only in the follow-up of treatment and post-treatment patients, but also in case finding of new patients, especially in at-risk categories.

Da molto tempo si discute su quale ruolo rivesta l'ipertrigliceridemia nell'insorgenza di eventi cardiovascolari (CV), e se questa condizione debba essere considerata un fattore di rischio CV indipendente.

Cosa intendiamo per ipertrigliceridemia?

La diagnosi di ipertrigliceridemia si basa sull'analisi dei livelli di trigliceridi nel sangue, misurati a digiuno. Esistono molte classificazioni sui diversi livelli di trigliceridemia, non sempre coincidenti, riportate in varie linee guida. Tra queste inseriamo la classificazione del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) secondo cui i livelli di trigliceridi possono essere:

- nella norma se < 150 mg/dl;
- borderline se tra 150 e 199 mg/dl;
- elevati se tra 200 e 499 mg/dl;
- molto elevati se ≥ 500 mg/dl.

Livelli > 1000 mg/dl si correlano con un alto rischio di pancreatite acuta, mentre livelli superiori a 2000 mg/dl sono da considerarsi un'emergenza medica.

L'ipertrigliceridemia è da considerare a tutti gli effetti sempre un marker di rischio CV, anche nelle forme lievi o moderate.

Il documento di consensus ANMCO-SIMG-SISA 2014, pubblicato nel *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*, specifica che livelli di tri-

gliceridemia fino a 10 mmol/L (885 mg/dl) sono generalmente presenti in soggetti con alterazioni poligeniche intersecati con fattori secondari (stili di vita), mentre livelli superiori a 885 mg/dl sono generalmente espressione di alterazioni monogeniche, associate o meno a scorretti stili di vita ¹.

Ipertrigliceridemia come fattore di rischio CV

Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra aumento dei livelli di trigliceridi a digiuno e incidenza di eventi CV, che tuttavia viene a essere mitigata dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, in particolare il colesterolo HDL (C-HDL) ².

I livelli di trigliceridemia postprandiale sembrano essere maggiormente correlati con il rischio CV indipendentemente dall'impatto del C-HDL, perché i processi aterogenetici sarebbero attivati dai picchi post prandiali di trigliceridemia ³. Questo dato pone alcune considerazioni che coinvolgono gli stili di vita, in particolare le abitudini alimentari: per evitare picchi post prandiali di trigliceridemia difficilmente valutabili, è raccomandabile una alimentazione con pasti frazionati (5 al giorno), e in ogni caso sono da sconsigliare pasti con abbondanti assunzioni di carboidrati e alcolici, soprattutto in soggetti con predisposizione mono- o poligenica a questa condizione.

I diversi tipi di ipertrigliceridemia

Si possono avere ipertrigliceridemie correlate ad altre patologie (forme secondarie), a specifiche mutazioni (forme familiari) o ancora dovute all'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali ⁴. Le iperlipoproteinemie primitive possono essere determinate da condizioni direttamente conseguenti a difetti primari nella sintesi o nel catabolismo delle lipoproteine dovute a disordini monogenici, o a disordini poligenici, attribuibili al contributo di più difetti a carico di vari geni candidati con il concorso di fattori ambientali ⁵. L'ipertrigliceridemia può essere quindi riscontrata in alcune dislipidemie familiari, tra le quali le più prevalenti sono l'iperlipemia familiare combinata e l'ipertrigliceridemia familiare, imputabili a un solo gene, ma può anche essere il risultato di molti fattori genetici, e in molti soggetti queste condizioni possono essere aggravate da fattori non genetici (alimentazione, alcol, obesità). Le condizioni poligeniche sono di gran lunga più frequenti rispetto alle monogeniche, e l'intervento sugli stili di vita rappresenta una priorità assoluta, a prescindere dall'utilizzo o meno di farmaci specifici.

È utile ricordare che l'ipertrigliceridemia può essere spesso associata ad altre condizioni che aumentano in modo indipendente i livelli di trigliceridemia, come il diabete tipo 2

TABELLA I.**Cause secondarie di Ipertrigliceridemia.**

Obesità
Sindrome metabolica
Dieta con bilancio energetico positivo e contenuto di grassi o indice glicemico elevati
Aumentato consumo di alcool
Diabete mellito (soprattutto tipo 2)
Ipotiroidismo
Malattia renale avanzata
Gravidanza (soprattutto nel terzo trimestre)
Paraproteinemia
Lupus eritematoso sistemico
Farmaci (corticosteroidi, estrogeni orali, tamoxifene, tiazidi, betabloccanti non cardioselettivi, sequestranti degli acidi biliari, ciclofosfamide, L-asparaginasi, inibitori delle proteasi, antipsicotici di seconda generazione come clozapina e olanzapina)

(DMT2), l'obesità, l'abuso di alcool, l'ipotiroidismo, la gravidanza, l'epatosteatosi, l'insufficienza renale avanzata o l'uso concomitante di farmaci, come risulta dalla Tabella I⁵.

Stili di vita e misure non farmacologiche

Con valori di ipertrigliceridemia compresi tra 150 e 500 mg/dl, è importante cercare di mettere in atto le opportune strategie atte a ridurre il rischio CV globale. Il primo step è quello di proporre cambiamenti nella dieta e nello stile di vita. Come sempre, quindi, è utile suggerire di fare attività fisica e di ridurre il peso corporeo, accorgimenti utili anche per migliorare l'insulino-resistenza, di limitare l'assunzione di alcolici e di smettere di fumare. Accanto a questo, alcune norme dietetiche possono essere adottate per abbassare i livelli plasmatici di trigliceridi: ridurre l'assunzione di cibi grassi (< 30 g/die), e in particolare dei grassi saturi a favore dei monoinsaturi, ridurre l'apporto di carboidrati, e in particolare dei carboidrati raffinati, assumere alimenti a basso indice glicemico e ricchi di fibre. Ciò è vero soprattutto per i pazienti diabetici e in quelli che presentano una sindrome metabolica, dal momento che il metabolismo di carboidrati e dei trigliceridi sono strettamente connessi⁶. È stato visto inoltre che anche l'assunzione di fruttosio, monosaccaride contenuto ad esempio nel saccarosio, se assunto in quantitativi importanti ma comunque non fuori dall'ordinario (10-20% del fattore energetico giornaliero) può aumentare i livelli di trigliceridi anche del 30-40%⁷.

Quando prescrivere i farmaci?

Ipertrigliceridemia grave

Di fronte a un ipertrigliceridemia grave (> 1000 mg/dl, o secondo altre fonti > 885 mg/dl) è necessario ridurre rapidamente i livelli di trigliceridi allo scopo di limitare il rischio di pancreatite acuta, oltre che di ridurre il rischio CV. È quindi in questo caso utile iniziare, contemporaneamente alla terapia non farmacologica, anche il trattamento farmacologico.

Ipertrigliceridemia lieve-moderata

Nel caso in cui le strategie non farmacologiche non siano efficaci, avendo escluso cause secondarie di dislipidemia oppure nel caso in cui l'ipertrigliceridemia si associ ad alto rischio CV⁵, è necessario intraprendere una terapia mirata alla riduzione del rischio CV. Per questo motivo la prima scelta verte sull'impiego di statine, che tuttavia spesso non bastano a ridurre i livelli di trigliceridi a valori inferiori a 200 mg/dl. La scelta a questo punto può ricadere o sugli acidi grassi omega-3 o sui fibrati.

I farmaci: acidi grassi omega 3 (PUFA N3)

Le formulazioni di acidi grassi omega 3, costituiti da miscele di acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), somministrate a dosaggi di 2-4 g/die, agiscono sul profilo lipidico riducendo le VLDL e i trigliceridi plasmatici in quantità dose-dipendente, anche del 40%. Il loro meccanismo di azione

è tuttora incerto, anche se sembra collegato all'interazione con i recettori PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor*) e alla riduzione della secrezione dell'apo-B⁵.

È stato visto che, anche in soggetti con ipertrigliceridemia severa, i PUFA N3 migliorano notevolmente il profilo lipidico, riducendo sia i livelli di trigliceridemia sia di colesterolo non-HDL¹. Una recente meta-analisi ha mostrato che l'uso di omega-3 non è significativamente associato a riduzioni di mortalità per qualsiasi causa, infarto miocardico, o ictus⁸. Hanno un buon profilo di sicurezza, nonostante sia stato evidenziato un lieve effetto antitrombotico, da considerare per il rischio di sanguinamento soprattutto nei pazienti già in terapia con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti⁵.

I farmaci: fibrati

Questa classe di farmaci agisce legandosi al PPAR- α promuovendo l'uptake e l'ossidazione degli acidi grassi, l'aumento della sintesi della lipoproteina-lipasi, stimolando la clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi (chilomicroni e VLDL); in questa classe di farmaci il bezafibrato è il più efficace e il fenofibrato il meno efficace nel migliorare i livelli di HDL, mentre il fenofibrato è efficace nella riduzione delle complicanze microvascolari del diabete mellito, quali retinopatia e nefropatia⁹. Inoltre è stato visto che il bezafibrato riduce l'insulino-resistenza, la glicemia e l'emoglobina glicata e riduce l'incidenza del DMT2 se confrontato con placebo o con gli altri fibrati, effetto contrastante sull'azione potenzialmente pro-diabetica delle statine⁹. In una meta-analisi è stato valutato l'effetto sulle malattie CV di questa classe di farmaci, evidenziando che questi riducono di molto il rischio dei maggiori eventi CV e degli eventi coronarici, anche se non hanno beneficio sulla riduzione dell'incidenza di ictus o della mortalità per tutte le cause, della mortalità CV o della morte improvvisa¹⁰. Per quanto riguarda i possibili eventi avversi legati all'associazione fibrato/statina, quali dolori muscolari e miopatia, è stato visto che questi sono molto più frequenti quando viene somministrato il gemfibrozil. Le associazioni con fenofibrato risultano invece meglio tollerate, sebbene si renda comunque necessario uno stretto monitoraggio della creatinofosfochinasi e delle transaminasi. Hanno una lieve attività antitrombotica, come nel caso

TABELLA II.**Raccomandazioni LG ESC/EAS 2016 sulla terapia per l'ipertrigliceridemia.**

Raccomandazione	Classe	Livello
Dovrebbe essere considerato un trattamento farmacologico in pazienti con alto rischio CV con TG > 200 mg/dl	II a	B
Il trattamento con statine può essere considerato come prima scelta per ridurre il rischio CV in pazienti ad alto rischio CV e ipertrigliceridemia	II b	B
Nei pazienti con alto rischio CV e TG > 200 mg/dl in trattamento con statina, può essere considerata l'aggiunta del fenofibrato	II b	C

dei PUFA-N3, e possono indurre una lieve anemia. Sono controindicati in caso di insufficienza renale (richiedono un'attenzione particolare nei pazienti anziani) e di disfunzione epatica, in gravidanza e nei bambini.

A integrazione di queste note, riportiamo nella Tabella II le raccomandazioni secondo le linee guida ESC/EAS del 2016 per la gestione delle dislipidemie ⁵.

La nota 13

A questo punto vediamo come la nota 13 regola la prescrizione dei farmaci attivi sulla ipertrigliceridemia, in riferimento alla rimborsabilità. Riportiamo nella Tabella III e nella Tabella IV le diverse condizioni considerate.

Iperlipidemia combinata familiare o FCH

È la forma familiare più frequente e rappresenta un'importante causa di malattie CV, anche se spesso è misconosciuta, con prevalenza nel nostro Paese intorno a 1-2:100 (un medico di medicina generale dovrebbe prevedere almeno 10 soggetti affetti per 1000 assistiti). È caratterizzata dall'aumento del colesterolo LDL (C-LDL) o dei trigliceridi o di entrambi. Il fenotipo presenta considerevoli sovrapposizioni con il DMT2 e con la sindrome metabolica; inoltre è variabile tra i membri della stessa famiglia e anche all'interno dello stesso individuo nel tempo a parità di condizioni cliniche. Secondo la nota 13 dell'AIFA, i criteri diagnostici sono:

- concentrazioni di C-LDL > 160 mg/dl e/o trigliceridemia > 200 mg/dl;
- associati alla documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia a ipertrigliceridemia, o a forme miste);
- in assenza di documentazione sui

familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza di una diagnosi anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

Tale patologia determina un importante rischio di insorgenza prematura di arteriosclerosi, con aumentata incidenza di IMA in entrambi i sessi, ed è presente nel 10% di tutti i pazienti con pregresso IMA ¹.

Ipertrigliceridemia familiare

Patologia autosomica dominante relativa-

mente comune, prevalenza di 1:500. La diagnosi è suggerita dalla triade ¹¹:

- livelli elevati di trigliceridemia, compresa tra 250-1000 mg/dl;
- livelli di colesterolemia totale normali o lievemente incrementati (< 250 mg/dl);
- ridotti livelli di HDL.

L'identificazione di altri parenti di primo grado è utile nel formulare la diagnosi.

Disbetalipoproteinemia familiare

È una patologia molto rara, con prevalenza nel nostro Paese intorno a 1:10.000. La disbetalipoproteinemia familiare comporta un rischio elevato di arteriosclerosi che richiede un trattamento intensivo.

I criteri diagnostici includono.

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl;
- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno dei seguenti fattori aumenta la validità della diagnosi: xantomi tuberosi, xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

TABELLA III.**Nota 13 – Rimborsabilità per dislipidemie familiari comprendenti ipertrigliceridemia.**

Dislipidemia	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento I livello	Trattamento II livello	Trattamento III livello
Iperlipidemia familiare combinata	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina	Rosuvastatina PUFA-N3 Ezetimibe + statine	Aggiunta di resine sequestranti i sali biliari
Disbetalipoproteinemia	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina Fibrati	Rosuvastatina Ezetimibe + statine	
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Fibrati PUFA-N3	Fibrati in associazione a PUFA-N3	

TABELLA IV.**Nota 13 – Rimborsabilità per dislipidemie nel paziente con insufficienza renale.**

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Per trigliceridemia ≥ 500 mg/dl	PUFA-N3
Per LDL-C ≥ 130 mg/dl	I scelta: simvastatina + ezetimibe II scelta: statine a bassa escrezione renale

Il percorso diagnostico e il trattamento, per questa forma di dislipidemia, così come per altre rare condizioni come il deficit familiare di lipoprotein lipasi e il deficit familiare di apoproteina C-II, richiedono competenze di pertinenza di centri specializzati. Ricordiamo che queste forme familiari, a causa dei livelli di trigliceridemia particolarmente elevati, espongono a rischio di pancreatite acuta.

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Tale patologia si associa a un aumento del rischio di sviluppare patologia CV in relazione a un aumento in circolo dei valori di trigliceridemia con riduzione dell'HDL-C e variabili valori di LDL-C³. La dislipidemia tende a peggiorare in relazione al peggioramento della funzionalità renale.

Possono essere presenti sia ipertrigliceridemia che ipercolesterolemia: nel primo caso, per valori di trigliceridemia ≥ 500 mg/dl, sono rimborsabili in nota 13 AIFA i PUFA-N3, che devono essere assunti alla dose di 3 gr al giorno; nel secondo caso, per valori di LDL-C ≥ 130 mg/dl, la nota 13 indica come prima scelta la associazione simvastatina + ezetimibe (grazie alle evidenze dello studio SHARP), come seconda scelta una statina a bassa escrezione renale. Più controverso è se trattare con statine la dislipidemia nei casi di insufficienza renale avanzata.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recente risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato a una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte CV³.

Sintesi operativa per la medicina generale

Una buona gestione del rischio CV non deve limitarsi alla stratificazione secondo le carte (Progetto Cuore, SCORE), ma deve anche essere rivolta a indagare sulla presenza di altri fattori di rischio (oltre naturalmente a eventuali danni d'organo) che presentano

TABELLA V.

Rimborsabilità dei PUFA-n3 secondo la nota 13.

Iperlipidemia familiare combinata già in terapia con statine
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie
Pazienti con insufficienza renale moderata e grave con trigliceridi > 500 mg/dl

TABELLA VI.

Rimborsabilità dei fibrati secondo la nota 13.

Pazienti già in trattamento con statine ma con HDL basse e/o trigliceridi > 200 mg/dl
Disbetalipoproteinemia
Ipocholesterolemie e ipertrigliceridemie gravi

crescenti evidenze di predittività di eventi. Tra questi l'ipertrigliceridemia riveste una notevole importanza, anche per la possibilità di interventi specifici, sia farmacologici che non farmacologici. Per quanto riguarda i farmaci, riportiamo nella Tabella V e nella Tabella VI una sintesi sui criteri di rimborsabilità secondo la nota 13.

Dovendo riassumere le azioni e le decisioni che il medico di medicina generale deve intraprendere nell'inquadramento del soggetto con ipertrigliceridemia, possiamo sintetizzare alcuni punti:

1. in ogni soggetto deve essere calcolato il rischio CV globale con una adeguata valutazione anamnestica, clinica, di laboratorio e strumentale;
2. deve essere valutata comunque la presenza di altri fattori di rischio non presenti nelle carte e negli algoritmi, tra cui particolare importanza riveste la valutazione della trigliceridemia;
3. nel caso di ipertrigliceridemia, deve essere valutata la eventuale presenza di forme familiari o secondarie, che di caso in caso devono essere adeguatamente trattate, sia con la correzione degli stili di vita che con i farmaci specifici.

Bibliografia

- 1 Arca M, Brignoli O, Calandra O, et al. La natura poligenica della ipertrigliceridemia: implicazioni per la definizione, la diagnosi e il trattamento. *Giornale Italiano dell'Aterosclerosi* 2014;4(Suppl 1).
- 2 Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
- 3 Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-3.

4 Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotti M, et al. La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie. *Documento di consenso di Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica-Medicina di Laboratorio (SIBioC), Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)*. *SIMG* 2016;(3):12-9.

5 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.

6 Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94-106.

7 Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-334.

8 Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.

9 Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:125.

10 Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.

11 Harrison, *Principi di Medicina Interna*. 16ª edn. Capitolo 335: Alterazioni del Metabolismo delle Lipoproteine (pp. 2585-7). McGraw-Hill Education 2007.