

# LA GESTIONE PERSONALIZZATA DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA: DALLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PRIMARIA AL CONTROLLO DEL RISCHIO RESIDUO

Massimo Volpe

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare  
Università di Roma La Sapienza e IRCCS San Raffaele, Roma*

Giovambattista Desideri

*Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica  
Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila*

Paolo Calabrò

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli  
AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta*

Arrigo F.G. Cicero

*Centro di Ricerca su Ipertensione e rischio cardiovascolare,  
Dipartimento di Scienze mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna  
IRCCS AOU S. Orsola di Bologna*

**INTRODUZIONE**

Prof. Massimo Volpe

**5**

---

**EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE SULL'IMPATTO  
DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE**

Prof. Giovambattista Desideri

**10**

---

**IL CONTROLLO DEL RISCHIO RESIDUO: IL RUOLO DEI TRIGLICERIDI**

Prof. Paolo Calabrò

**21**

---

**LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PERSONALIZZATA:  
GESTIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA**

Prof. Arrigo F.G. Cicero

**31**

---

**CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE – TRIGLICERIDI E RISCHIO RESIDUO**

Prof. Massimo Volpe

**40**

---

---

# INTRODUZIONE

Massimo Volpe

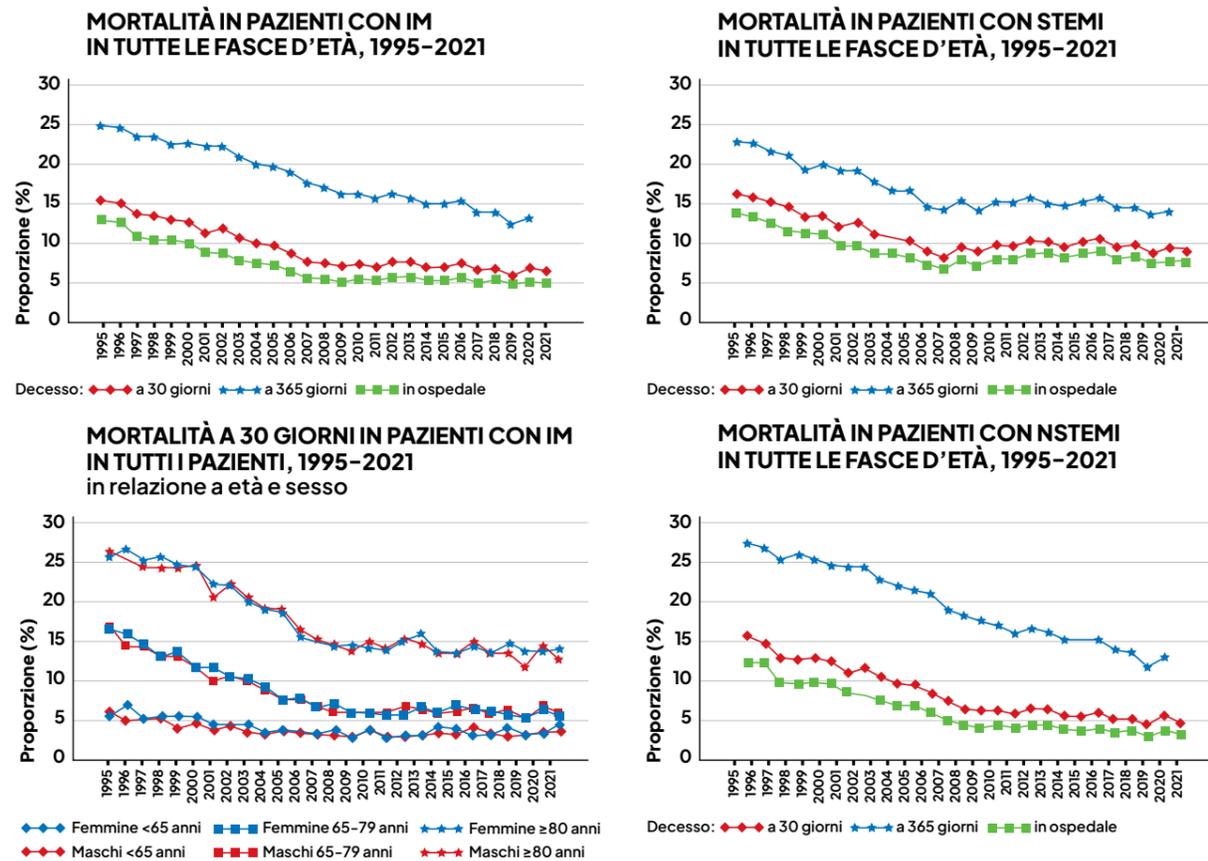
L'impatto delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica è ancora molto rilevante sia dal punto di vista sanitario sia da quello socioeconomico. Il carico di malattia legato a questa condizione sia dal punto di vista delle ospedalizzazioni sia per quanto riguarda la mortalità è ancora enorme.

Un recente esempio è fornito dall'analisi ultraventennale dello studio Swedeheart [1], che, come dimostrato nella **Figura 1**, illustra come, dopo un significativo calo tra il 1995 e il 2007 (molto probabilmente legato ai progressi della terapia farmacologica), la mortalità a seguito di uno STEMI tende a rimanere pressoché immutata negli anni successivi e fino al 2021, a dimostrazione di un rischio residuo ancora alto e resiliente per il quale occorre sviluppare nuove, efficaci strategie terapeutiche [1] e soprattutto agire sulle componenti del rischio residuo, che fino ad oggi non sono state identificate con certezza né affrontate in modo esaustivo. Anche il report 2023 dell'American Heart Association su "Heart Disease and Stroke Statistics" [2] riporta un inatteso incremento dei casi di infarto del miocardio e sindromi coronariche acute, malgrado vi sia stato indubbiamente un atteggiamento più stringente sui target di colesterolo LDL nei soggetti a rischio nelle successive edizioni delle linee guida internazionali e una maggiore disponibilità di nuovi approcci farmacologici, come ad esempio la combinazione in pillola singola di agenti ipocolesterolemizzanti diversi (statine ed ezetimibe) e ancora gli inibitori di PCSK9.

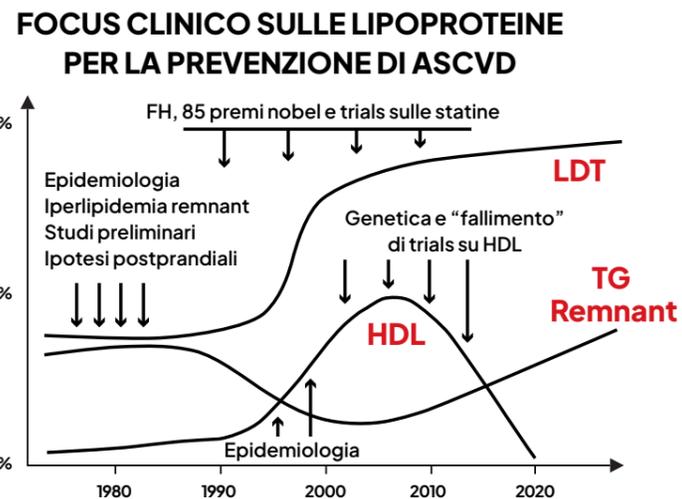
A tale riguardo, il ruolo patogenetico dell'ipertrigliceridemia nello sviluppo delle patologie cardiovascolari su base aterosclerotica si è andato sempre più consolidando negli ultimi decenni. Ciò in relazione a una crescente mole dei dati epidemiologici pubblicati, ma anche sulla base della disponibilità di presidi terapeutici che hanno dimostrato efficacia sia nel ridurre i livelli plasmatici di trigliceridi sia nell'esercitare un effetto benefico sullo sviluppo e sulla progressione della placca aterosclerotica e sugli eventi cardiovascolari a seguito dei risultati di vasti trial clinici randomizzati. L'ipertrigliceridemia è di fatto una condizione più frequente di quanto si ritenesse in passato. Nell'Update 2022 dell'Heart Disease and Stroke Disease Statistics dell'AHA viene riportato che livelli di trigliceridi superiore a 150 mg/dL si osservano nel 21,1% degli adulti [3].

La **Figura 2**, modificata da Nordestgaard [4], rappresenta in modo schematico le progressive modifiche nei trends di interesse scientifico verso le differenti componenti dell'assetto lipidico e, in particolare, illustra come il focus clinico sugli interventi terapeutici, impiegati in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria e mirati sulle diverse lipoproteine, sia stato fortemente condizionato dai dati epidemiologici, dalle scoperte scientifiche e soprattutto dai risultati di grandi trial clinici che si sono susseguiti negli ultimi decenni. Da questa illustrazione emerge una progressiva crescita dell'attenzione della comunità scientifica, soprattutto nei confronti del colesterolo LDL e dei trigliceridi.

L'interesse crescente verso i trigliceridi come target terapeutico importante per ridurre il rischio di malattia aterosclerotica e di eventi cardiovascolari correlati è stato ribadito nelle linee guida 2019 ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie [5]. In questo documento, sebbene non vengano precisati i goal terapeutici specifici di trigliceridemia da raggiungere, viene indicato con altrettanta chiarezza che livelli plasmatici <150 mg/dL indicano un più basso rischio cardiovascolare mentre livelli più alti



**Figura 1.** Estratto da SWEDEHEART Registry – Trends di sopravvivenza a seguito di infarto miocardico (STEMI).



**Figura 2.** Focus clinico sulle lipoproteine nella prevenzione delle malattie aterosclerotiche – Trends temporali. TG: trigliceridi. Da rif. [4]

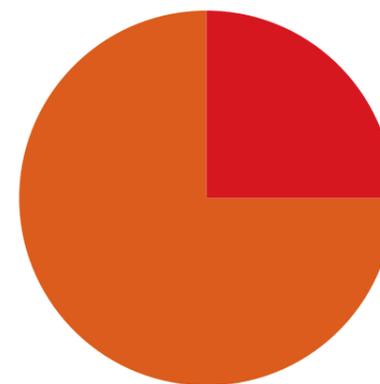
comportano la necessità di un approfondimento diagnostico [5]. In realtà, questo “statement” appare persino un po’ riduttivo se si esaminano alcune delle principali evidenze cliniche accumulate, in questi ultimi anni, a favore della necessità di considerare l’ipertrigliceridemia un fattore di rischio cardiovascolare e di raccomandarne il controllo terapeutico sia con misure non farmacologiche sia con interventi farmacologici specifici. Ad esempio, nello studio PROVE IT-TIMI 22 in soggetti valutati a seguito di una sindrome coronarica acuta, una trigliceridemia <150 mg/dL “on treatment” era indipendentemente associata a un rischio più basso di eventi ischemici coronarici ricorrenti, al di là del controllo intensivo dei livelli di colesterolo LDL plasmatico [6]. Coerentemente, in un altro studio condotto su pazienti con sindromi coronariche acute, trattati con statine, i livelli di trigliceridemia a digiuno erano in grado di predire eventi ricorrenti nonché il rischio a breve termine [7].

D’altra parte, anche in pazienti con cardiopatia ischemica stabile, un autorevole studio condotto con un follow-up di 22 anni ha dimostrato che elevati livelli di trigliceridi sono associati in modo indipendente a una mortalità più alta e che, persino nei pazienti che mostrano livelli di trigliceridi compresi tra 100 e 140 mg/dL, i pazienti nella fascia più bassa risultano più protetti, mentre livelli di ipertrigliceridemia denotano una popolazione a più alto rischio di mortalità [8].

Nella **Figura 3**, tratta da un’ampia analisi real-world di Lawler condotta su circa 200.000 individui, è possibile verificare come, in una popolazione con malattia aterosclerotica (ASCVD) e livelli di LDL controllato (tra 41 e 100 mg/dL) e potenzialmente eleggibile per trattamenti ipolipemizzanti, circa il 25% dei pazienti presentasse ipertrigliceridemia (valori compresi tra 135-499 mg/dL) e il rischio di eventi cardiovascolari crescesse proporzionalmente in rapporto al crescere di livelli di trigliceridi plasmatici [9].

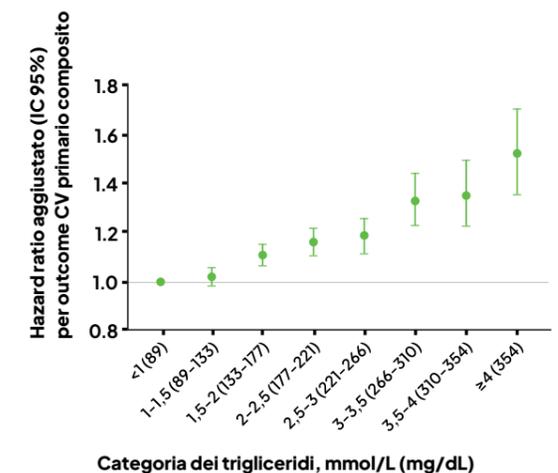
Anche in uno studio epidemiologico italiano pubblicato sul Journal of American Heart Association, “the TG-REAL retrospective cohort analysis” [10], si osserva in una popolazione di 2500 pazienti a basso rischio cardiovascolare un’inequivocabile relazione tra ipertrigliceridemia e mortalità per tutte

**NELLA POPOLAZIONE GENERALE, APPROSSIMATIVAMENTE 1 PAZIENTE SU 4 CON MALATTIA ATEROSCLEROTICA POTREBBE AVERE IPERTRIGLICERIDEMIA E LDL-C CONTROLLATO\***



\*Definiti come trigliceridi 1,52-5,63 mmol/L (135-449 mg/dL) e LDL-C 1,06-2,59 mmol/L (41-100 mg/dL)

**RISCHIO DI EVENTI DI ASCVD ASSOCIATO AL LIVELLO DI TRIGLICERIDI IN 196.717 PAZIENTI CON PREVALENTE ASCVD NELLA POPOLAZIONE**



**Figura 3.** Rischio “real-world” di eventi cardiovascolari associati a ipertrigliceridemia in soggetti con malattia aterosclerotica trattati a target di colesterolo LDL. Da rif. [9]

le cause ed eventi cardiovascolari. Ma la vera svolta nella collocazione terapeutica del trattamento dell'ipertrigliceridemia si è verificata con gli studi di intervento più recenti che hanno potuto testare i nuovi prodotti a base di acidi grassi polinsaturi omega-3 approvati, più specificamente acido eicosapentaenoico (EPA) oppure EPA + acido docosaesanoico (DHA), entrambi al dosaggio di 4 g/die [11]. I trial basati sull'impiego clinico di questi preparati con lo scopo di ridurre gli eventi cardiovascolari verranno descritti, in grande dettaglio, nei capitoli successivi. Tuttavia, non si può prescindere dal menzionare anche in questa sezione introduttiva i dati dello studio REDUCE-IT pubblicato da Deepak Bhatt e collaboratori, sul *New England Journal of Medicine* nel 2018, che hanno dimostrato una significativa e ampia riduzione dell'endpoint primario con l'EPA purificato icosapent etil fino al 25% vs placebo con un follow-up programmato di 5 anni in oltre 8000 pazienti [12]. Quindi, siamo di fronte a un trial clinico importante a sostegno di terapie basate sulla riduzione dei trigliceridi, a cui sono seguiti numerosi sottostudi, tra i quali sembra opportuno sottolineare quello condotto su pazienti con precedente infarto miocardico, che ha dimostrato una riduzione dell'endpoint primario composito del 35% (morte cardiovascolare, infarto miocardico fatale e non fatale, stroke fatale e non fatale, rivascolarizzazione e angina instabile) vs placebo in oltre 1800 pazienti per gruppo [13]. In realtà, molto lavoro resta da fare per chiarire le discrepanze tra alcuni grandi trial condotti con gli omega-3 PUFA e per identificare i principali meccanismi attraverso cui icosapent etil riduce in modo così marcato gli eventi cardiovascolari [14, 15].

In ogni caso questi studi hanno sicuramente determinato in tempi recenti un forte impatto sulle raccomandazioni e sulle linee guida internazionali. In uno "statement" della Science Advisory dell'American Heart Association, pubblicato nel 2018 su *Circulation*, nei pazienti con valori di trigliceridemia compresi tra 200 e 490 mg/dl al giorno viene raccomandata una dose di omega-3 PUFA di 4 g al giorno per ottenere una riduzione compresa tra il 20% e il 30% dei trigliceridi plasmatici [16]. Nelle linee guida dell'European Society of Cardiology del 2021 viene raccomandato nei soggetti in trattamento con statine e "a goal" di colesterolo LDL un trattamento farmacologico se il livello di trigliceridemia è superiore a 200 mg/dL. Nei pazienti ad alto rischio con livelli di trigliceridemia superiori a 135mg/dL, malgrado il trattamento con statine e appropriate modifiche dello stile di vita, si indica di prendere in considerazione la terapia con omega-3 PUFA (ad esempio icosapent etil 2x2 g/die) in combinazione con la statina. Entrambe queste raccomandazioni hanno un livello di evidenza classe IIB, livello B [17]. Si riscontra, in queste più recenti raccomandazioni, un focus sempre maggiore sul rischio cardiovascolare residuo, ben evidente anche nei trial in cui si raggiungono livelli soddisfacenti di colesterolo LDL, nell'ambito delle quali trova sempre più spazio e fondamento scientifico la terapia ipotrigliceridemizzante (**Figura 3** – rischio residuo).

In questo documento verranno affrontati gli aspetti clinici e terapeutici più rilevanti di questa nuova frontiera della prevenzione cardiovascolare, identificando nella riduzione terapeutica dei livelli di trigliceridi un importante "target", non soltanto per una riduzione del rischio cardiovascolare residuo, che, ancora oggi, malgrado tutti gli interventi intrapresi risulta molto elevato, ma anche per cercare di approfondire l'importante ruolo che può essere attribuito a un aumento dei livelli di trigliceridi in prevenzione primaria e in soggetti ad alto rischio che possono beneficiare di una riduzione della trigliceridemia. In sostanza, il management dei livelli di trigliceridi deve, oggi, essere preso in considerazione nella pratica clinica per mettere a punto una gestione sempre più personalizzata delle dislipidemie e del rischio cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

- Bäck M, Leosdottir M, Hagström E, Norhammar A, Hag E, Jernberg T, et al.; SWEDHEART study group. The SWEDHEART secondary prevention and cardiac rehabilitation registry (SWEDHEART CR registry). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(5):431-437.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-563.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 ;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-730.
- Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2267-75. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.544. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):334.
- Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, Goldenberg I, Fisman E, Kopel E, et al. Elevated Triglyceride Level Is Independently Associated With Increased All-Cause Mortality in Patients With Established Coronary Heart Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):100-8. doi: 10.1161/CIRC-OUTCOMES.115.002104. Erratum in: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(5):613.
- Lawler PR, Kotrri G, Koh M, Goodman SG, Farkouh ME, Lee DS, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(1):86-94.
- Arca M, Veronesi C, D'Erasmo L, Borghi C, Colivicchi F, De Ferrari GM, et al.; Local Health Units Group. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e015801. doi: 10.1161/JAHA.119.015801.
- Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(6):331-339.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
- Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al.; REDUCE-IT Investigators. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1660-1671.
- Volpe M, Patrono C. The REDUCE-IT verdict on eicosapentaenoic acid and cardiovascular outcome challenged with STRENGTH. *Eur Heart J*. 2021;42(5):370-371.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268-2280.
- Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djoussé L, Engler MB, Kris-Etherton PM, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(1):e35-e47. doi: 10.1161/CIR.0000000000000574.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.

# EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE SULL'IMPATTO DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Giovambattista Desideri

Il possibile coinvolgimento dei trigliceridi nel determinismo del rischio cardiovascolare era stato ipotizzato già 40 anni fa sulla base delle evidenze cliniche di un'associazione tra aumentati livelli circolanti di trigliceridi e severità della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Sulla base di queste evidenze Zilvermit si era spinto addirittura a ipotizzare che l'aterosclerosi potesse essere un fenomeno fisiopatologico prevalentemente postprandiale sostenuto ad aumento delle concentrazioni di trigliceridi e lipoproteine remnant [1]. Per lungo tempo i trigliceridi sono stati considerati un fattore di rischio cardiovascolare con dignità pari a quella del colesterolo totale e del colesterolo LDL [2-4]. Negli anni successivi, tuttavia, la scoperta delle mutazioni del recettore delle LDL come causa dell'ipercolesterolemia familiare [5], la formulazione dell'ipotesi dell'ossidazione delle LDL quale promotore del processo aterosclerotico [6] e, soprattutto, la scoperta di farmaci efficaci nel ridurre il colesterolo LDL, le statine [7], hanno determinato l'immediato spostamento dell'attenzione di medici e ricercatori sul colesterolo LDL relegando i trigliceridi in una posizione marginale. Nel corso degli ultimi anni, il ruolo centrale del colesterolo LDL nel determinismo degli eventi cardiovascolari si è andato progressivamente consolidando in ragione del progressivo accumularsi di evidenze sempre più robuste derivanti da studi epidemiologici, fisiopatologici e di intervento che hanno consentito di definirne un profilo di "fattore causale" più che di "fattore di rischio". I moderni studi di randomizzazione mendeliana hanno ulteriormente consolidato questo ruolo strategico del colesterolo LDL nel panorama dei fattori di rischio cardiovascolare tanto da spingere gli estensori delle linee guida a raccomandare target sempre più ambiziosi e stringenti [8]. Invero, le medesime linee di evidenza hanno portato anche a un'importante ridefinizione della posizione dei trigliceridi nel panorama dei fattori di rischio cardiovascolare, sempre più protagonisti di quella quota di rischio che residua dopo l'ottimizzazione del controllo del colesterolo LDL [9-12].

## Evidenze epidemiologiche

Per strano che possa sembrare, la presenza di livelli molto elevati di trigliceridi non necessariamente si associa a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Molti pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare (o deficit di lipasi lipoproteina), ad esempio, non sviluppano aterosclerosi ed eventi cardiovascolari [13], evidenza che ha inizialmente determinato un certo scetticismo circa l'importanza dei trigliceridi nelle malattie cardiovascolari. Questo apparente paradosso trova una sua interpretazione fisiopatologica nel fatto che in presenza di concentrazioni molto elevate di trigliceridi,

le lipoproteine circolanti assumono dimensioni troppo grandi per poter penetrare nella tonaca intima delle arterie e innescare i meccanismi sottesi allo sviluppo e alla progressione dell'aterosclerosi [9,14,15]. All'opposto, in presenza di livelli circolanti di trigliceridi solo moderatamente aumentati, le dimensioni delle lipoproteine ricche di trigliceridi sono adeguatamente piccole per poter penetrare nella parete vasale [9]. Queste evidenze rendono ragione del perché l'attenzione dei ricercatori si sia concentrata proprio sui livelli circolanti di trigliceridi moderatamente aumentati come possibile fattore di rischio cardiovascolare.

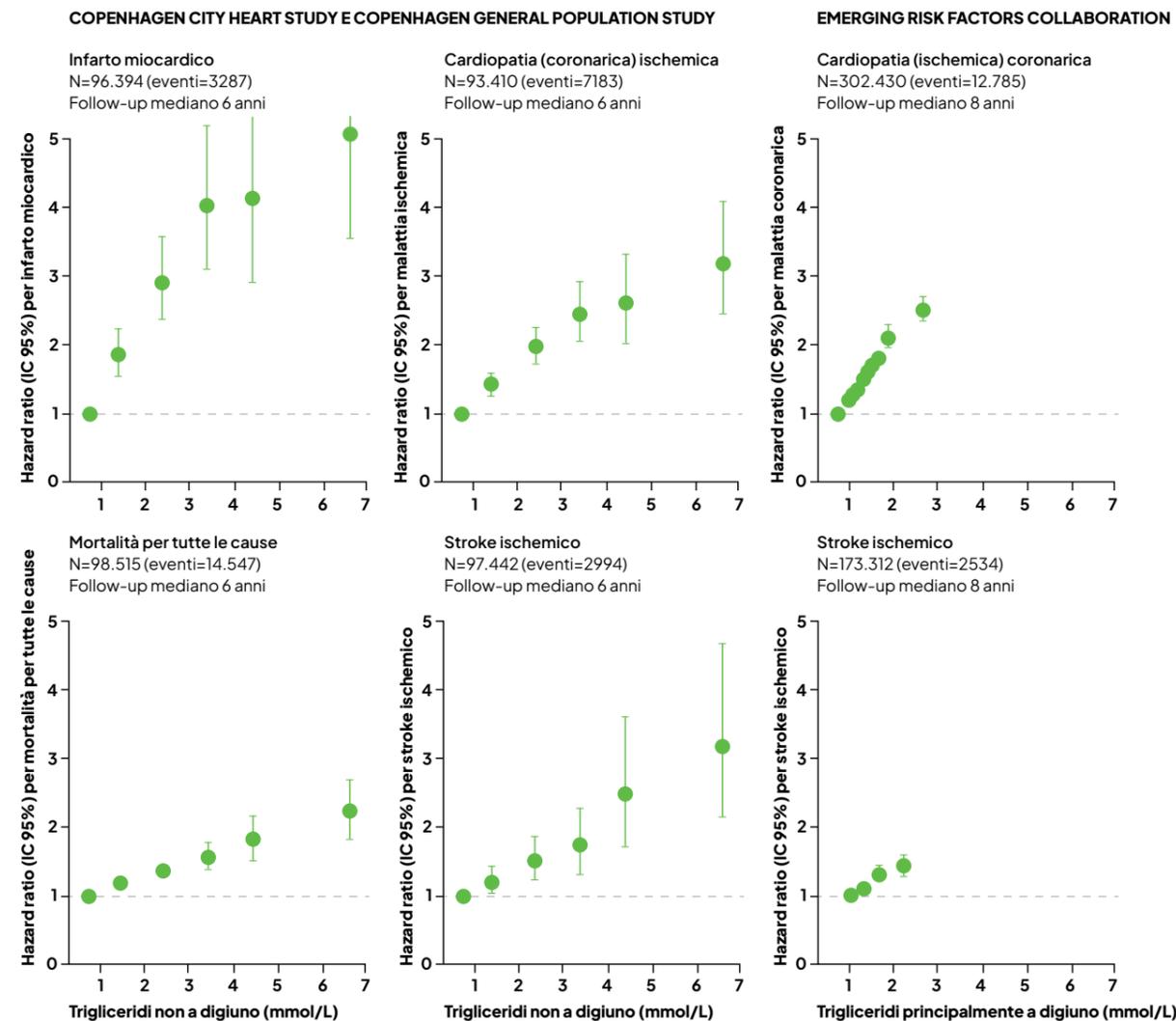
Nel corso degli anni numerosi studi epidemiologici e meta-analisi hanno dimostrato un'associazione tra elevati livelli circolanti di trigliceridi (a digiuno e non a digiuno) e aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Una prima meta-analisi pubblicata negli anni 90 aveva dimostrato che aumentati livelli circolanti di trigliceridi non a digiuno erano associati a un aumentato rischio di malattia coronarica anche dopo aggiustamento per i livelli di colesterolo HDL [16]. Una successiva meta-analisi, che aveva incluso 10.158 casi incidenti di malattia coronarica su una popolazione complessiva di 262.525 pazienti arruolati in 29 studi, aveva ulteriormente supportato queste evidenze dimostrando un rilevante aumento del rischio di malattia coronarica nei pazienti nel più alto terzile di trigliceridemia rispetto ai soggetti nel terzile più basso (odds ratio 1,72, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,56 e 1,90) [17].

Tra le pietre miliari delle evidenze epidemiologiche meritano menzione 3 studi osservazionali prospettici, derivati dal Copenhagen City Heart Study e dal Women's Health Study [18-20]. Nel Copenhagen City Heart Study gli aumentati livelli circolanti di trigliceridi erano risultati associati a un incremento del rischio di infarto miocardico, ischemia miocardica, ictus ed eventi fatali sia negli uomini sia nelle donne [18,20]. Nel Women's Health Study una simile associazione era stata rilevata per la trigliceridemia non a digiuno ma non per quella a digiuno [19]. In particolare, il rischio aggiustato per età, associato a concentrazioni di trigliceridi superiori a 5 mmol/L (443 mg/dL), nelle donne era risultato aumentato di 17 volte per l'infarto miocardico, 6 volte per la cardiopatia ischemica, 5 volte per l'ictus ischemico e 4 volte per la mortalità per tutte le cause nel corso di un follow-up di 27-30 anni. Negli uomini i corrispondenti incrementi del rischio erano risultati pari a 5 volte, 3 volte, 3 volte e 2 volte, rispettivamente [18,20].

Un paio di anni dopo, l'analisi Emerging Risk Factors Collaboration, che aveva incluso i dati di 302.430 individui da 68 studi prospettici di lunga durata e 12.785 eventi coronarici, sembrò mettere in dubbio il ruolo dei trigliceridi nel contesto del rischio cardiovascolare [21]. L'aumento del rischio di malattia coronarica del 37% associato agli aumentati livelli circolanti di trigliceridi risultava, infatti, considerevolmente attenuato dopo aggiustamento per i livelli di colesterolo HDL e completamente annullato dall'aggiustamento per i livelli di colesterolo non-HDL. Quest'osservazione induceva a ipotizzare che la misurazione della trigliceridemia non potesse garantire alcuna informazione addizionale nella definizione del rischio cardiovascolare in quanto il rischio associato ai trigliceridi poteva essere espressione, nella realtà dei fatti, del rischio legato al colesterolo contenuto nelle lipoproteine ricche di trigliceridi più che a questi ultimi. Invero, non appare inutile sottolineare come i livelli circolanti di trigliceridi mostrino nella generalità dei casi un comportamento speculare rispetto a quello del colesterolo HDL. Appare, dunque, evidente come la correzione dell'associazione tra livelli circolanti di trigliceridi ed eventi cardiovascolari, introducendo come variabile di aggiustamento il colesterolo

HDL, possa finire di fatto per eliderne completamente il significato prognostico. Invero, negli anni successivi nuove evidenze epidemiologiche hanno consolidato la posizione di rilievo dei trigliceridi nel complesso mosaico del rischio cardiovascolare. L'analisi combinata dei dati del Copenhagen City Heart Study e del Copenhagen General Population Study [18,20], con una potenza statistica comparabile a quella dell'Emerging Risk Factors Collaboration [21], ha dimostrato un aumentato rischio per 4 differenti endpoint cardiovascolari, ben più alto di quello osservato nell'Emerging Risk Factors Collaboration (Figura 1). Considerando globalmente uomini e donne, l'hazard ratio associato per livelli di trigliceridi 6,6 mmol/L (585 mg/dL) rispetto a livelli di 0,8 mmol/L (71 mg/dL), aggiustato per età e sesso, è risultato pari a 5,1 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 3,5 e 7,2) per l'infarto miocardico, 3,2 per la cardiopatia ischemica (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 2,2 e 4,7); 3,2 per l'ictus ischemico (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 2,2 e 4,7) e 2,2 per la mortalità per tutte le cause (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,8 e 2,7). In un'analisi complementare del Copenhagen General Population Study [22], gli individui in prevenzione primaria con livelli di trigliceridi  $\geq 3,00$  mmol/L (266 mg/dL), non eleggibili al trattamento con statine, il rischio a 10 anni di infarto miocardico è risultato triplicato rispetto ai soggetti con trigliceridemia  $< 3$  mmol/L.

Alcuni studi epidemiologici hanno anche analizzato la relazione tra il colesterolo contenuto nelle lipoproteine ricche di trigliceridi e gli eventi cardiovascolari. Negli studi condotti nella capitale danese l'aumento del colesterolo delle particelle remnant (calcolato sottraendo al colesterolo totale il colesterolo HDL e LDL) misurato non a digiuno è risultato associato al rischio di coronaropatia indipendentemente dai bassi livelli di colesterolo HDL [23]. Analogamente, il medesimo parametro lipidico (questa volta misurato con la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare) è risultato associato a un aumentato rischio di infarto miocardico e di stroke ischemico [24]. È interessante notare come quest'associazione sia trainata soprattutto dai trigliceridi. Nello studio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), infatti, nonostante l'evidenza di una diretta associazione tra aumento del colesterolo delle particelle remnant ed elevati livelli di trigliceridi, il rischio di eventi cardiovascolari è risultato condizionato dal contenuto in trigliceridi di queste particelle lipidiche, anche dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali [25]. Una limitazione di molti di questi studi epidemiologici è rappresentata dal fatto che la determinazione dei livelli di trigliceridi è stata effettuata una sola volta, problematica non irrilevante se si considerasse la fluttuazione nel tempo della trigliceridemia. Questa problematica è stata affrontata del tutto recentemente da uno studio che, utilizzando i dati dello studio ARIC e del Framingham Offspring Study, ha analizzato l'associazione tra diverse misurazioni della trigliceridemia nel corso del tempo e rischio di eventi cardiovascolari [26]. La media di varie misurazioni nel tempo ha consentito una migliore discriminazione del rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla singola determinazione, anche dopo aggiustamento per i fattori tipicamente associati sia al rischio di eventi cardiovascolari sia all'aumento dei livelli di trigliceridi, quali il colesterolo HDL e LDL e il diabete mellito. Invero, l'evidenza che tale associazione viene indebolita dopo correzione per il colesterolo non-HDL induce nuovamente a supporre che il rischio cardiovascolare connesso all'aumento dei trigliceridi possa essere ascritto in misura non trascurabile al colesterolo delle particelle remnant. In linea con quest'interpretazione delle evidenze, gli studi genetici suggeriscono che il rischio associato a un aumento dei trigliceridi possa essere quantificato in relazione all'associazione con elevati livelli di apoB [27].



**Figura 1.** Associazione tra livelli aumentati di trigliceridi circolanti e malattie cardiovascolari nel Copenhagen City Heart Study e nel Copenhagen General Population Study analizzati in combinazione (pannelli di sinistra e centrali) e nell'Emerging Risk Factors Collaboration (pannelli di destra). Modificata da rif. [9]

Del tutto recentemente il già citato studio TG-REAL ha ulteriormente rafforzato il concetto di un ruolo rilevante dei trigliceridi nel contesto del rischio cardiovascolare [28]. Lo studio, longitudinale retrospettivo, ha analizzato i dati di un database amministrativo italiano relativo a 158.042 pazienti con un livello di rischio cardiovascolare basso-moderato. La presenza di ipertrigliceridemia, definita da livelli circolanti di trigliceridi compresi tra 150 e 500 mg/dL, è risultata associata a un significativo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1,61 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,36 e 1,63) e di eventi cardiovascolari incidenti (hazard ratio 1,61 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,43 e 1,82). Ancor più recentemente, è stato dimostrato nella medesima coorte di pazienti un significativo aumento del rischio di progressione del danno renale nei pazienti ipertrigliceridemicici [29].

L'associazione tra livelli circolanti di trigliceridi e rischio di eventi cardiovascolari è risultata evidente anche nei pazienti in trattamento con statine. Nello studio 4S il livello di rischio cardiovascolare più elevato è stato osservato tra i pazienti assegnati a placebo nel quartile più alto di trigliceridemia (>159 mg/dL) e in quello più basso di colesterolo HDL (<39 mg/dL) [30]. Nello studio PROVE-IT i pazienti che in corso di trattamento con statina hanno mantenuto livelli circolanti di trigliceridi >150 mg/dL hanno mostrato una più alta ricorrenza di eventi [31]. Inoltre, i benefici legati a una riduzione della colesterolemia <70 mg/dL sono risultati particolarmente evidenti nei pazienti con una trigliceridemia <150 mg/dL [31]. Analogamente, un'analisi complessiva dei dati degli studi Treating to New Targets (TNT) e Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) ha dimostrato nei pazienti trattati con statine un'associazione dei livelli circolanti di trigliceridi >150 mg/dL con l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari [32]. Una meta-analisi di 8 studi pubblicati tra il 1994 e il 2008 ha dimostrato un incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 32% (hazard ratio 1,32 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,17 e 1,50) nei pazienti che raggiungevano il target di colesterolo LDL <100 mg/dL ma non quello di colesterolo non-HDL <130 mg/dL [33]. È interessante notare come questo rischio connesso al mancato raggiungimento del solo target del colesterolo non HDL sia risultato superiore a quello associato al mancato raggiungimento del solo target del colesterolo LDL (hazard ratio 1,02 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,92 e 1,12). Questi dati che dimostrano in modo evidente il rilevante ruolo dei trigliceridi nel contesto del rischio che residua a una ottimizzazione del controllo del colesterolo LDL. Al di là di queste evidenze derivate da sottoanalisi di trial di intervento, numerosi studi di popolazione hanno recentemente dimostrato un'associazione tra livelli di trigliceridi e rischio di eventi cardiovascolari in pazienti già in terapia ipolipemizzante con statine. Nei pazienti con malattia cardiovascolare della coorte Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team (CANHEART), ad esempio, l'aumento progressivo dei livelli di trigliceridi è risultato associato a un aumento progressivo del rischio di eventi cardiovascolari [34].

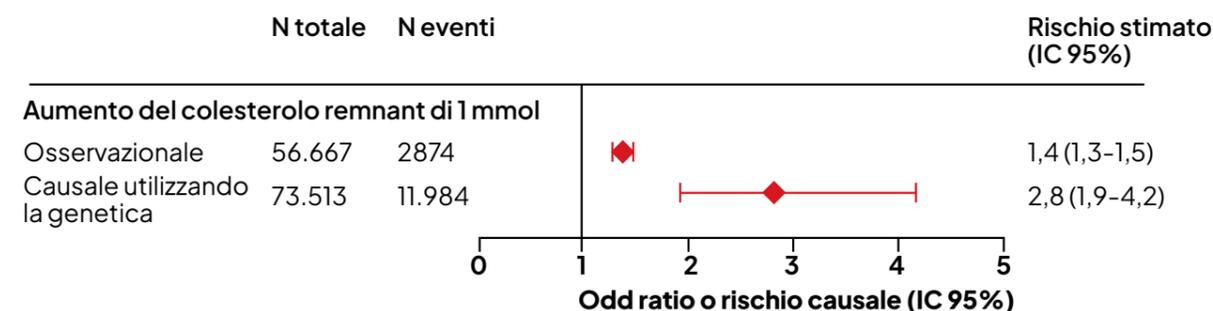
Le diverse evidenze epidemiologiche sopra discusse sono state ottenute in alcuni casi con determinazioni della trigliceridemia a digiuno e in altri casi non a digiuno. Invero, la concentrazione plasmatica dei trigliceridi aumenta di 0,2-0,4 mmol/L (18-35 mg/dL) dopo un pasto normale [35-37], incremento non significativo dal punto di vista clinico. In un contesto di mondo reale la trigliceridemia postprandiale è mediamente aumentata del 20-25% rispetto ai valori a digiuno, anche se l'entità di tale incremento è condizionata dai valori basali dei trigliceridi in circolo [9,12,38]. Peraltro, considerato che la maggioranza degli individui mangiano regolarmente nel corso della giornata e, conseguentemente, sono realmente a digiuno, definito da un intervallo temporale rispetto all'ultima assunzione di cibo di almeno 8 ore, solo per poche ore nel primo mattino, appare evidente come la trigliceridemia non a digiuno possa esprimere in modo più attendibile i valori medi nell'arco della giornata rispetto alla determinazione a digiuno. A tale riguardo non appare inutile sottolineare come sia la trigliceridemia a digiuno sia quella misurata in prossimità dei pasti siano fattori predittivi indipendenti di eventi cardiovascolari [9,12,38].

Le evidenze epidemiologiche, sia pur convincenti e biologicamente plausibili, non possono fornire la prova causale di un'associazione. I moderni studi genetici, tuttavia, forniscono un robusto supporto all'ipotesi di un nesso causale tra aumentati livelli di trigliceridi e malattie cardiovascolari.

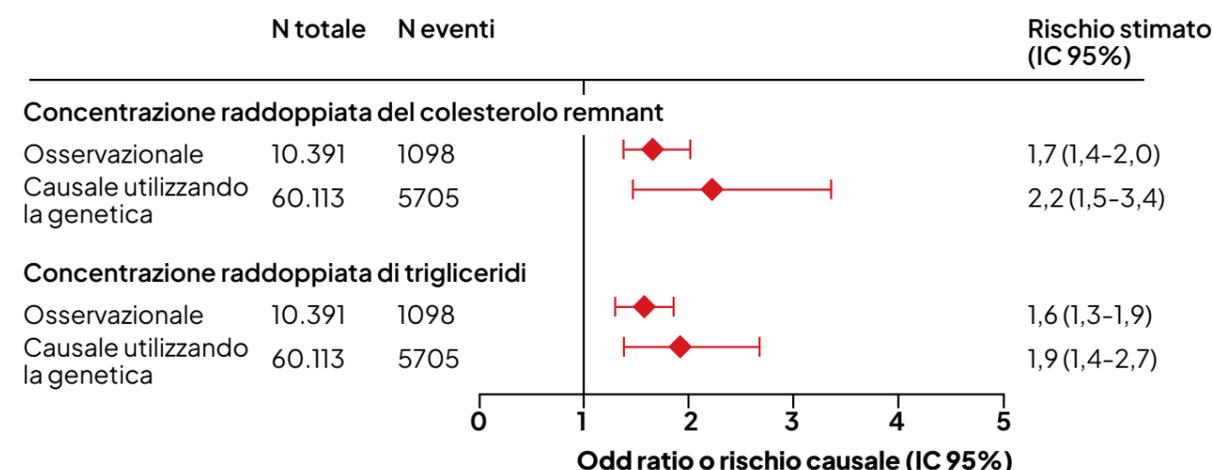
## Studi genetici

Le evidenze più solide e convincenti di un importante ruolo fisiopatologico dei trigliceridi nel determinismo del rischio cardiovascolare derivano dai recenti studi di genetica che hanno dimostrato un'associazione tra aumento dei livelli circolanti di trigliceridi e colesterolo remnant e rischio di ischemia miocardica, infarto miocardico e mortalità per tutte le cause (Figura 2) [9].

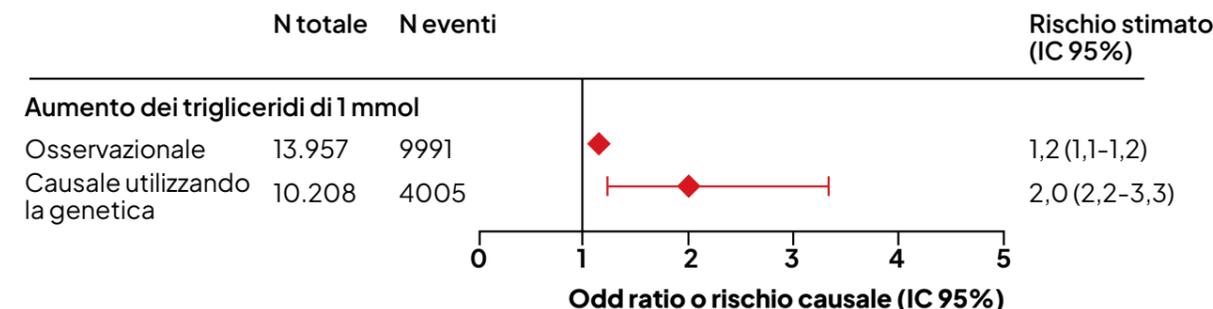
### CARDIOPATIA ISCHEMICA



### INFARTO MIOCARDICO



### MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE

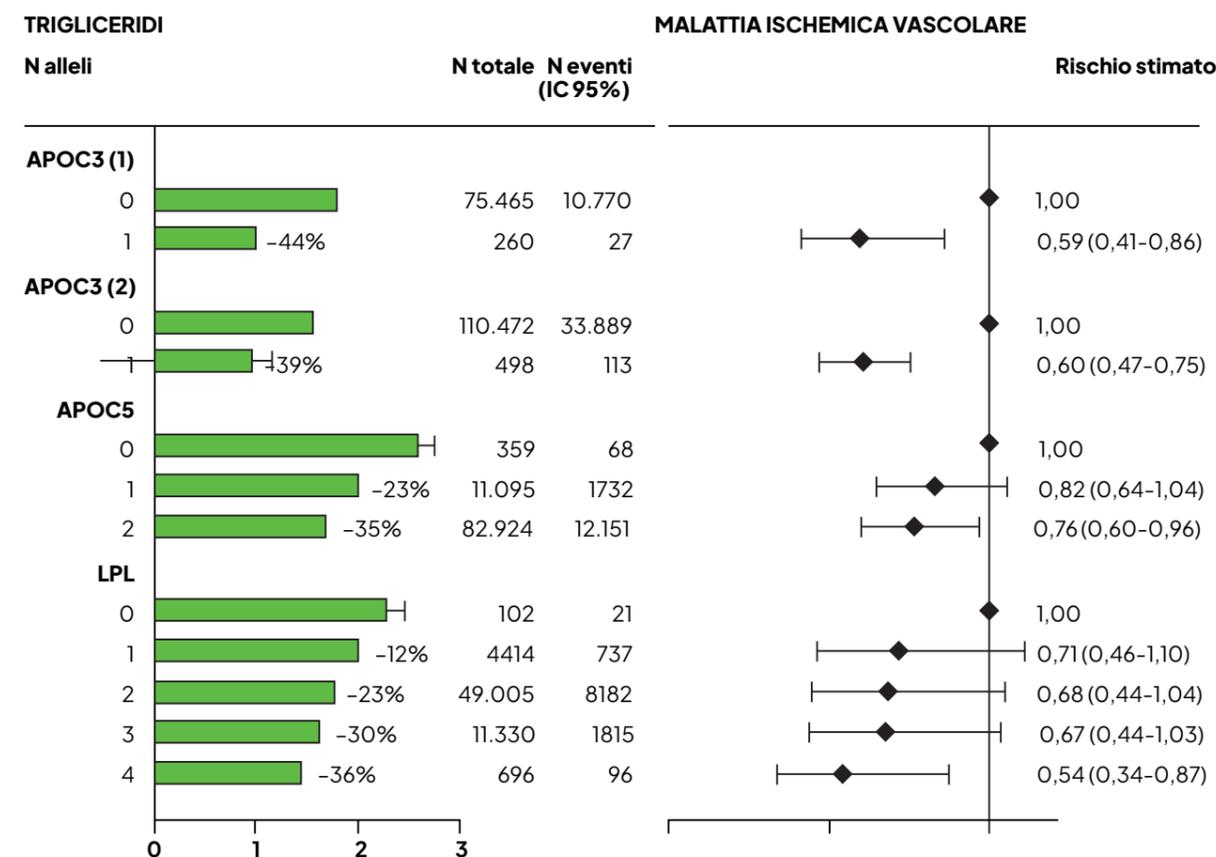


**Figura 2.** Associazione osservazionale e causale degli aumentati livelli circolanti di colesterolo remnant e di trigliceridi con il rischio di cardiopatia ischemica, infarto miocardico e morte per tutte le cause. Modificata da rif. [9]

Tra gli studi genetici merita menzione per rilevanza clinica e dimensioni epidemiologiche lo studio di Copenhagen che ha previsto la genotipizzazione di 73.513 individui, tra i quali 11.984 con diagnosi di malattia coronarica [23]. L'odds ratio per malattia ischemica coronarica correlato a un incremento su base genetica del colesterolo remnant non a digiuno di 1 mmol/L (39 mg/dL) è risultato pari a 2,8 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,9 e 4,2) con un corrispondente hazard ratio di 1,4 (intervallo di confidenza al 95% compresi tra 1,3 e 1,5). A conferma di queste evidenze, le varianti geniche della lipasi lipoproteica, enzima chiave nell'idrolisi dei trigliceridi veicolati in circolo dalle VLDL e dai chilomicroni, o dei suoi modulatori funzionali sono associate con le malattie cardiovascolari. I soggetti con varianti che codificano per una lipasi lipoproteica non funzionante sono associati, infatti, a un aumento dei livelli circolanti di trigliceridi e a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari [39]. Una variante genetica della apoA5, proteina che modula l'attività enzimatica della lipasi lipoproteica, che determina un incremento dei livelli circolanti di trigliceridi del 16%, è risultata associata a un aumento del 18% del rischio di malattia coronarica (odds ratio 1,18, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,11 e 1,26) [40]. Analogamente, il raddoppio delle concentrazioni del colesterolo delle particelle remnant legato a una mutazione di apoA5 è risultato associato nel Copenhagen City Heart study a un incremento di 2,2 volte del rischio di infarto miocardico [41]. Queste evidenze di una significativa associazione tra polimorfismi genetici codificanti per aumentati livelli di trigliceridi e incremento del rischio di eventi cardiovascolari supporta fortemente l'ipotesi di un importante coinvolgimento di questa frazione lipidica nel determinismo del rischio cardiovascolare.

La controprova della solidità di questa associazione viene fornita dagli studi di randomizzazione mendeliana che hanno analizzato polimorfismi codificanti per bassi livelli di trigliceridi in circolo (Figura 3) [9].

Nel Copenhagen City Heart Study, l'analisi dei dati individuali di 13.957 pazienti, in un disegno di randomizzazione mendeliana, ha dimostrato come varianti genetiche della lipasi lipoproteica codificanti per ridotti livelli di trigliceridi e colesterolo remnant fossero associate a una riduzione della mortalità per tutte le cause. In particolare, l'odds ratio per la mortalità per tutte le cause per una concentrazione di trigliceridi non a digiuno più bassa di 1 mmol/L (89 mg/dL) è risultato pari a 0,5 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,30 e 0,82) e quello per livelli di trigliceridi più bassi del 50% è risultato pari a 0,73 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,70 e 0,77) [42]. Più recentemente i ricercatori dell'European ancestry in the DiscovEHR human genetics study hanno dimostrato che i portatori della mutazione E40K di angiopoietin-like(ANGPLT)-4, inibitore endogeno della lipasi lipoproteica, presentano più bassi livelli di trigliceridi e un minore rischio di eventi coronarici rispetto agli individui non portatori di queste varianti genetiche (odds ratio pari a 0,81 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,70 e 0,92,  $p=0,002$ ) [43]. Utilizzando anticorpi monoclonali di derivazione umana specificamente diretti contro ANGPTL4 i ricercatori hanno anche dimostrato una significativa riduzione dei livelli di trigliceridi nell'animale da esperimento [43]. Risultati sostanzialmente sovrapponibili sono stati ottenuti anche dai ricercatori del Myocardial Infarction Genetics and CARDIOGRAM Exome Consortia Investigators che hanno dimostrato un'associazione tra varianti con perdita di funzione ANGPTL4, compresa E40K, bassi livelli di trigliceridi (-35%,  $p=0,003$ ) e ridotto rischio di infarto miocardico (odds ratio 0,47;  $p=0,04$ ) [44]. In linea con queste evidenze, anche le mutazioni con perdita di funzione di apoC3, inibitore della lipasi lipoproteica, sono risultate associate con una riduzione del 39% della trigliceridemia e del 40% del rischio di malattia coronarica [45].



**Figura 3.** Associazione tra varianti geniche codificanti per livelli circolanti di trigliceridi variamente ridotti e la corrispettiva riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Modificata da rif. [9]

Analogamente, nei portatori eterozigoti di mutazioni con perdita di funzione di un altro inibitore della lipasi lipoproteica, ANGPTL3, è stata descritta una riduzione del 17% dei livelli di trigliceridi in circolo e del 12% del colesterolo LDL e, parallelamente, una riduzione del 34% del rischio di malattia coronarica [46].

Queste evidenze hanno portato a ipotizzare possibili interventi terapeutici con oligonucleotidi anti-senso o con anticorpi specificamente diretti contro i diversi modulatori in senso inibitorio della lipasi lipoproteica. È interessante notare come vi sia un effetto protettivo addizionale delle varianti genetiche della lipasi lipoproteica che codificano per bassi livelli di trigliceridi e delle varianti genetiche del recettore delle LDL che codificano per bassi livelli circolanti di colesterolo LDL [27]. A parità di riduzione dei livelli di apoB, il rischio di eventi cardiovascolari associato a varianti genetiche della lipasi lipoproteica codificanti per bassi livelli di trigliceridi è sostanzialmente simile a quello associato a polimorfismi del recettore delle LDL codificanti per bassi livelli di colesterolo LDL [27]. Queste evidenze suggeriscono che il beneficio clinico derivante dalla riduzione dei livelli circolanti dei trigliceridi e del colesterolo LDL possa essere proporzionale alle variazioni dei livelli di apoB [27]. Alcuni studi di randomizzazione mendeliana suggeriscono che elevati livelli circolanti di trigliceridi possano essere associati anche con il rischio di stenosi aortica [47] e di aneurisma addominale [48].

## Conclusioni

Le evidenze epidemiologiche, cliniche e genetiche, che nel corso degli anni si sono andate accumulando, hanno ridefinito un ruolo rilevante per i trigliceridi nel contesto del rischio cardiovascolare globale [9,11,12]. Attualmente non abbiamo disponibilità di specifiche misure che intercettino il potenziale aterogeno indipendente dei trigliceridi. Il cut-off di 150 mg/dL per la definizione di ipertrigliceridemia proposto da linee guida e consensus fornisce al clinico un parametro di riferimento per intercettare i pazienti meritevoli di una specifica attenzione [3,49]. Tuttavia, considerando che la trigliceridemia non a digiuno ha un potere predittivo nei confronti degli eventi cardiovascolari comparabile, se non superiore, a quello dei trigliceridi a digiuno, è evidente che entrambe le determinazioni possono essere utilizzate per definire delle soglie di intervento [12]. A rigor di logica, se il meccanismo con cui le lipoproteine determinano lo sviluppo della placca è principalmente legato al loro contenuto in colesterolo, sia a digiuno sia non a digiuno, la determinazione di queste lipoproteine, diretta o stimata, probabilmente rappresenta la misura che meglio intercetta le loro potenzialità di rischio di eventi cardiovascolari. Il colesterolo non-HDL, che per definizione ingloba il colesterolo LDL, le lipoproteine remnant e la lipoproteina(a), è un indice semplice e robusto della quota di particelle potenzialmente aterogene in circolo e in quanto tale raccomandato dalle linee guida per la stratificazione del rischio cardiovascolare [49,50].

Indiscutibilmente, appare fondamentale tornare a porre una maggiore attenzione ai trigliceridi, fino a un recente passato considerati “fratelli poveri” del colesterolo LDL ma che probabilmente sono “meno poveri” di quanto possa sembrare, perché, se trascurati, possono esigere un “balzello” in termini di eventi cardiovascolari ben più grande di quanto, fino a un recente passato, si potesse immaginare.

## BIBLIOGRAFIA

- Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473–85.
- Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults. A joint statement of the Nutrition Committee and the Council on Arteriosclerosis of the American Heart Association. *Arteriosclerosis* 1984;4:443A-468A.
- Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987;8:77-88.
- The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988;9:571-600.
- Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill 2001;2863-2913.
- Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-1071.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-1582.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-635.
- Tada H, Nohara A, Kawashiri MA. Serum Triglycerides and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Nutrients*. 2018;10(11):1789. doi: 10.3390/nu10111789.
- Farnier M, Zeller M, Masson D, Cottin Y. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(2):132-139.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791-4806.

- Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, Apo C-II deficiency, and hepatic lipase Deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill 2001;2789-2816.
- Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 1988;8:421-428.
- Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 1988;29:1491-1500.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, 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;115:450-458.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-316.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-2152.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study. *Eur Heart J* 2018;39(7):610-619.
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-436. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026. Epub 2012 Dec 19. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 5;73(8):987-988.
- Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, Hill MR, Bennett DA, Boxall R, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):620-632.
- Saeed A, Feofanova EV, Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V, et al. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):156-169.
- Aberra T, Peterson ED, Pagidipati NJ, Mulder H, Wojdyla DM, Philip S, Granowitz C, Navar AM. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is «optimal»? *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):438-447.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.009.
- Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373.
- Arca M, Veronesi C, D'Erasmus L, Borghi C, Colivicchi F, De Ferrari GM, et al.; Local Health Units Group. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e015801. doi: 10.1161/JAHA.119.015801.
- Pontremoli R, Desideri G, Arca M, Temporelli PL, Perrone V, Dovizio M, et al.; Local Health Units Group. Hypertriglyceridemia is associated with decline of estimated glomerular filtration rate and risk of end-stage kidney disease in a real-world Italian cohort: Evidence from the TG-RENAL Study. *Eur J Intern Med*. 2023 Mar 10;S0953-6205(23)00059-6. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.019.
- Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*. 2001;104(25):3046-3051.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-730.
- Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al.; Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):459-463.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, 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(12):1302-1309.

34. Lawler PR, Kotri G, Koh M, Goodman SG, Farkouh ME, Lee DS, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(1):86-94.
35. 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: 2047-2056.
36. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011; 57: 482-489.
37. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2012;172:1707-1710.
38. Kolovou GD, Watts GF, Mikhailidis DP, Pérez-Martínez P, Mora S, Bilianou H, et al. Postprandial hypertriglyceridaemia revisited in the era of non-fasting lipid profile testing: a 2019 Expert Panel Statement, Main Text. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:498-514.
39. Khera AV, Won HH, Peloso GM, O'Dushlaine C, Liu D, Stitzel NO, et al.; Myocardial Infarction Genetics Consortium, DiscovEHR Study Group, CARDIoGRAM Exome Consortium, and Global Lipids Genetics Consortium. Association of Rare and Common Variation in the Lipoprotein Lipase Gene With Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2017;317(9):937-946.
40. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-1639.
41. 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(24):1826-1833.
42. 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(5):737-746.
43. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1123-1133.
44. Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Coding Variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the Risk of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(19): N Engl J Med 2016; 374:1134-1144.
45. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):22-31.
46. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al.; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2054-2063.
47. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2288-2299.
48. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, Sun YV, Teslovich TM, Honerlaw J, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat Genet*. 2018;50(11):1514-1523.
49. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454.
50. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.

## IL CONTROLLO DEL RISCHIO RESIDUO: IL RUOLO DEI TRIGLICERIDI

Paolo Calabrò

Nonostante gli enormi progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'aterosclerosi e il conseguente sviluppo di innovative terapie preventive, la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) continua a rappresentare la prima causa di morte e disabilità nel mondo [1]. Nel 2019 la Global Burden of Disease (GBD) Collaboration [1] ha fornito una fotografia terrificante relativa al burden della malattia cardiovascolare (CVD) sulla popolazione mondiale: globalmente, la CVD colpisce oltre 523 milioni di individui causando circa 1,8 milioni di morti ogni anno, delle quali oltre l'85% è dovuta ad ASCVD.

La ASCVD origina dall'accumulo nella parete arteriosa di lipoproteine contenenti l'apolipoproteina B (apoB) principalmente rappresentate dalle lipoproteine a bassa densità (LDL). Il colesterolo LDL (LDL-C) rappresenta, infatti, il principale fattore di rischio causale di ASCVD: si è passati dalla dimostrazione che elevati livelli di LDL-C sono una condizione necessaria per l'aterogenesi fino alla consapevolezza che «the lower the better» e «the earlier the better» [2] sottolineando l'importanza e la necessità della prevenzione secondaria ma soprattutto primaria per abbattere il burden aterosclerotico cumulativo.

### Il rischio cardiovascolare residuo

Tuttavia, nonostante i crescenti sforzi atti a identificare e trattare i noti fattori di rischio della ASCVD (LDL-C, ipertensione arteriosa, iperglicemia, sovrappeso, tabagismo), moltissimi pazienti continuano a sviluppare ASCVD o, ancor peggio, eventi CV. In particolare, la World Heart Federation stima che oltre il 25% degli eventi CV si realizza in soggetti con documentata ASCVD [3] e che i pazienti con già nota CVD hanno il 20-30% di rischio di sviluppare entro 5 anni infarto miocardico, stroke, scompenso cardiaco e morte cardiovascolare dimostrando una predisposizione verso tali eventi CV circa 5 volte maggiore rispetto ai pazienti ad alto rischio CV ma senza CVD nota [3]. Tali dati suggeriscono la chiara esistenza di un "rischio cardiovascolare residuo" ovvero la presenza di fattori di rischio CV noti non adeguatamente bersagliati dalla terapia farmacologica associata all'esistenza di fattori di rischio CV meno conosciuti per i quali ancora non esiste una specifica terapia medica o in cui non vi è un'adeguata consapevolezza relativa al loro impatto sulla progressione di ASCVD.

Al fine di intercettare tempestivamente il rischio CV residuo del singolo paziente, la European Society of Cardiology propone l'utilizzo dello SMART risk score [4], attualmente lo strumento globalmente più validato per la stima del rischio a 10 anni di ricorrenza di eventi CV in particolare di infarto miocardico, stroke e morte vascolare in pazienti con ASCVD già clinicamente manifesta ovvero pazienti già a rischio CV molto alto. Tale *tool*, basandosi sulle caratteristiche del singolo paziente, ne identifica

il profilo cardiovascolare per offrire una stima del suo rischio residuo [5]: infatti, considera il sottotipo di ASCVD di cui è affetto il paziente (malattia arteriosa coronarica, malattia cerebrovascolare, malattia arteriosa periferica, aneurisma aortico), fattori di rischio CV non modificabili (età, sesso, anni dal primo evento CV), fattori di rischio modificabili (colesterolo, ipertensione arteriosa, tabagismo) e comorbidità (diabete, creatinina, PCR).

Va però chiarito che esistono numerosi altri fattori non contemplati nello SMART risk score che contribuiscono fortemente a rafforzare il rischio residuo. *In primis*, la scarsa aderenza terapeutica e l'inerzia terapeutica rappresentano due elementi impattanti sul rischio di ricorrenza di eventi CV: i dati provenienti dallo studio DA VINCI [6, 7] evidenziano in maniera molto netta l'inadeguata ottimizzazione delle cure, in particolare mostrano un esteso sottoutilizzo delle terapie di combinazione ipolipemizzanti da cui deriva uno scarso raggiungimento degli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida europee ESC/EAS 2019 sulle dislipidemie: dallo studio emerge che solo 1/5 dei pazienti a rischio CV molto alto ottiene livelli di LDL-C <55 mg/dL e solo 1/2 dei pazienti a rischio CV alto raggiunge valori di LDL-C <70 mg/dL.

Altro aspetto cruciale da tener presente, è il concetto di valutazione multiparametrica del paziente con ASCVD per l'identificazione del rischio CV residuo considerando l'esistenza di molteplici pathway (lipidico, trombotico, metabolico, infiammatorio), tutti potenziali drivers di progressione di ASCVD. Infatti, il precoce riconoscimento di nuovi meccanismi fisiopatologici favorevoli la progressione della malattia aterosclerotica e la capacità di distinguere una placca aterosclerotica vulnerabile da una placca "stabile" rappresentano una delle più affascinanti sfide della cardiologia moderna.

### I trigliceridi come marker di rischio residuo

Nell'ambito del rischio lipidico residuo, i trigliceridi (TG), piuttosto che semplice bersaglio terapeutico, costituiscono un promettente marker di rischio CV che può orientare la corretta strategia di prevenzione CV del paziente. Infatti, il crescente aumento della prevalenza delle malattie cardiometaboliche come obesità e diabete mellito ha determinato il netto incremento di altre lipoproteine aterogene quali le lipoproteine apoB ricche di trigliceridi (TRL). I recenti progressi nella genetica umana, associati a un'ampia serie di risultati di studi epidemiologici, preclinici e clinici, supportano fortemente l'associazione causale tra TG, TRL e TRL remnant con l'incrementato rischio di infarto miocardico e stroke ischemico e stenosi aortica [8] (Figura 1).

### Il metabolismo dei trigliceridi

Per comprendere al meglio il ruolo fisiopatologico dei TG, è necessario conoscere la loro struttura, la loro funzione e il loro metabolismo.

I TG sono un efficace mezzo per immagazzinare l'energia in eccesso, principalmente nel tessuto adiposo. Nel sangue, i TG e gli esteri di colesterolo (CE) circolano all'interno del nucleo delle lipoproteine, ricoperti da un monostrato di fosfolipidi e colesterolo libero, con le apolipoproteine a stabilizzare l'intera struttura. L'apolipoproteina (apo) B è la principale proteina strutturale delle TRL: essa è presente come apoB100 nelle TRL assemblate nel fegato (very low density lipoproteins [VLDL] e loro remnant) e come apoB48 nelle TRL assemblate nell'intestino (chilomicroni e loro remnant) [9]. Alla formazione

### RISCHIO ASSOLUTO DI UN EVENTO DI ASCVD

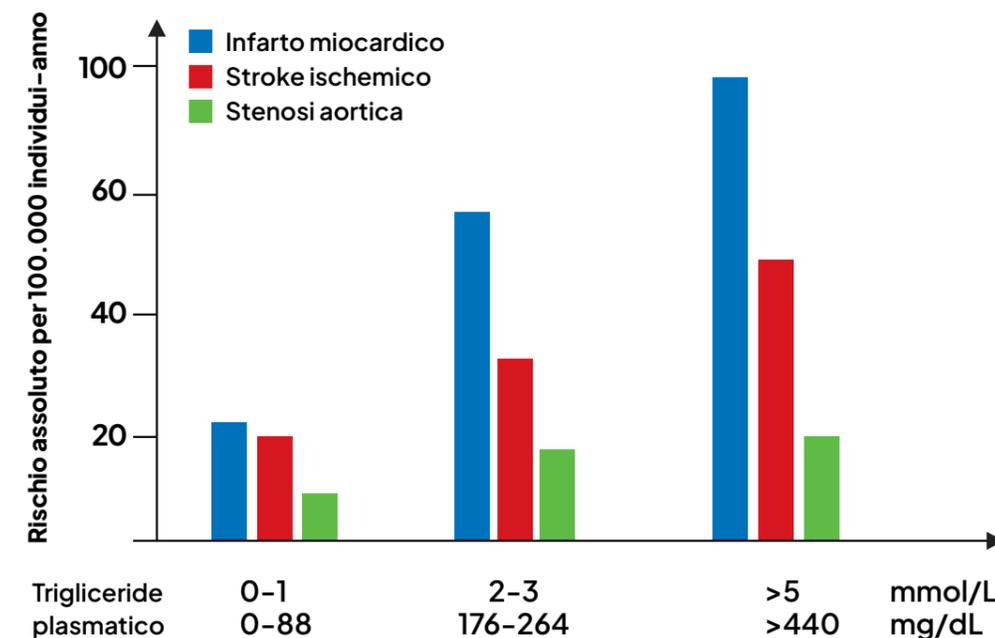


Figura 1. Rischio assoluto di morbilità CV in funzione dei livelli di trigliceridi plasmatici nella popolazione generale. Grafico basato su oltre 100.000 individui del Copenhagen General Population Study. Da rif. [8].

delle TRL segue un progressivo rimodellamento chimico ovvero tali lipoproteine, tramite l'azione della lipoprotein lipasi (LPL) che idrolizza i TG all'interno del loro core, riducono il proprio contenuto di TG e contemporaneamente diventano relativamente ricche in colesterolo grazie all'azione della cholesteryl ester transfer protein (CETP) che promuove il trasferimento degli CE dalle high density lipoprotein (HDL) verso le lipoproteine apoB; queste TRL parzialmente idrolizzate sono conosciute come colesterolo remnant (calcolabili tramite una semplice formula ovvero colesterolo totale HDL-C - LDL-C) [10]. In virtù di questo processamento biochimico, ogni particella di colesterolo remnant può contenere fino a 4 volte il contenuto di colesterolo di una lipoproteina LDL.

Ricapitolando, i livelli plasmatici di TRL sono determinati da 3 principali fattori ovvero dal tasso di produzione di tali lipoproteine in fegato e intestino, dall'efficienza della lipolisi nella rimozione dei TG dalle TRL e dalla clearance epatica; inoltre, la lipolisi e il metabolismo epatico delle TRL sono a loro volta influenzati da diversi enzimi, dalle proteine di trasferimento dei lipidi e dalla composizione in lipidi e proteine delle stesse TRL. Generalmente, la principale alterazione metabolica alla base dell'ipertrigliceridemia severa è la ridotta clearance delle TRL. Viceversa, la quantità di colesterolo remnant circolante (VLDL e chilomicroni remnant) varia in base ai livelli plasmatici di TG: a livelli ottimali (TG <100 mg/dL), un'efficace lipolisi esita in un accumulo limitato di particelle remnant; viceversa, a elevati livelli plasmatici di TG (>260 mg/dL), l'incrementata secrezione di lipoproteine e l'alterata lipolisi risultano in un sostanziale accumulo di VLDL e chilomicroni remnant [11].

## La definizione di valori “normali” e “alterati” di trigliceridi

Considerata l'estrema eterogeneità di TG, TRL e TRL remnant, risulta difficile definire quale caratteristica strutturale conferisca aterogenicità; pertanto, attualmente, la trigliceridemia è identificata come un ragionevole surrogato del rischio di ASCVD. Alla luce di tale considerazione, l'American Heart Association, tramite un documento di consenso [12,13], ha proposto una classificazione dei livelli di trigliceridemia (**Tabella 1**): una trigliceridemia moderatamente elevata identifica il valore soglia oltre cui il rischio di ASCVD diventa clinicamente rilevante, mentre una trigliceridemia estrema rappresenta una condizione fortemente predisponente lo sviluppo di pancreatite acuta.

Altro dato estremamente interessante è che l'ipertrigliceridemia, e il conseguente accumulo di TRL e TRL remnant, è associata ad aterosclerosi subclinica e infiammazione vascolare non solamente tra i pazienti apparentemente sani *naïve* da terapia statinica ma gioca un ruolo altrettanto impattante sul rischio residuo anche tra i pazienti già in terapia ipolipemizzante, soprattutto tra i diabetici [14,15].

**Tabella 1.** Definizione dei livelli di normotrigliceridemia e ipertrigliceridemia.

CATEGORIE	LIVELLI DI TRIGLICERIDI (MG/DL)
OTTIMALE	<100
BORDERLINE	100-150
MODERATAMENTE ELEVATA	150-500
SEVERA	500-880
ESTREMA	>880

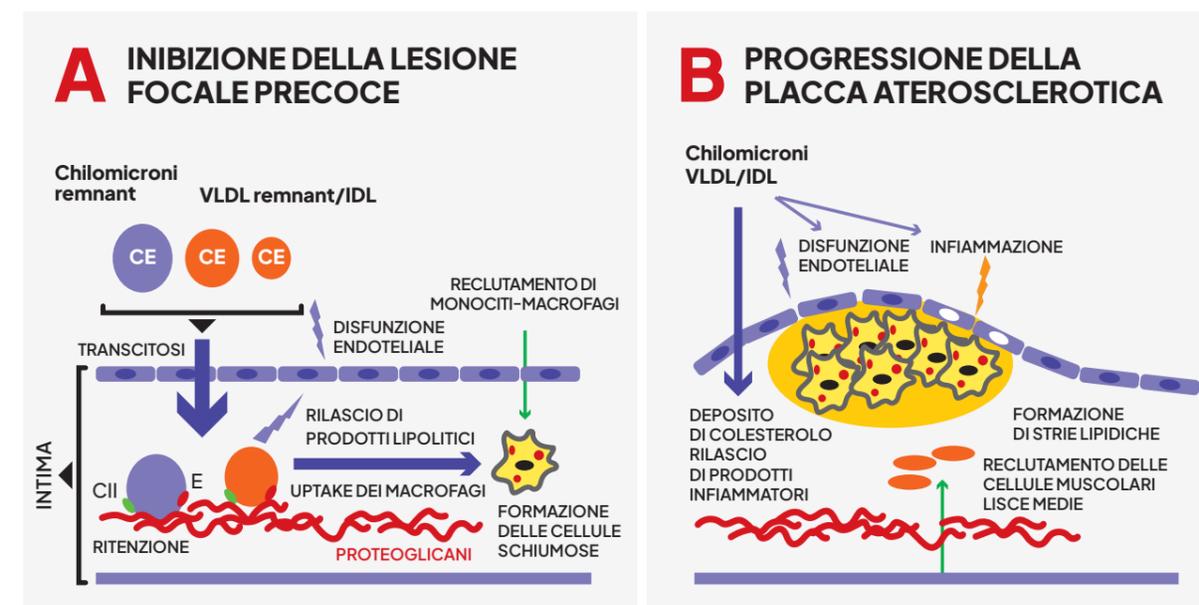
## Gli effetti aterogenici dei trigliceridi sulla parete arteriosa

Attualmente non vi sono chiare evidenze scientifiche a supporto dell'effetto aterogenico diretto dei TG, tuttavia, nel corso degli ultimi anni, numerosi studi hanno esaminato i presunti effetti delle TRL e TRL remnant sulla biologia della parete arteriosa confermando la loro rilevanza clinica nel processo aterotrombotico [8].

Anzitutto, Wang et al. [16] hanno dimostrato che il rialzo acuto postprandiale delle TRL e TRL remnant altera la vasodilatazione e favorisce il rilascio di citochine pro-infiammatorie stimolando una risposta endoteliale infiammatoria e l'attivazione dei monociti e della vascular cell adhesion molecule-1. Inoltre, il processo di lipolisi determina il rilascio plasmatico di acidi grassi saturi e fosfolipidi contenenti acidi grassi ossidati che attivano i toll-like receptors dei macrofagi subendoteliali con la conseguente produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e proteine infiammatorie [17, 18]. Numerosi autorevoli studi [19,20] hanno anche dimostrato che le TRL e le TRL remnant sono direttamente implicate nel processo di rottura di placca aterosclerotica e formazione del trombo tramite multipli pathway, tra cui i meccanismi di ossido-riduzione, la stimolazione dei monociti e la genera-

zione di trombina (fattore IIa della coagulazione); si è anche osservato che i fattori della coagulazione VII e X sono specificamente legati e trasportati dalle particelle VLDL e dai chilomicroni.

Basandosi su queste evidenze, la European Atherosclerosis Society (EAS) nel 2021 ha pubblicato un documento di consenso in cui viene magistralmente analizzato il ruolo delle TRL e TRL remnant nel processo di aterogenesi [8]: l'accumulo di tali particelle nella parete arteriosa è associato a una risposta maladattativa nella formazione e nella progressione della placca aterosclerotica; infatti, l'assorbimento di VLDL remnant e colesterolo remnant da parte dei macrofagi elicitano il rilascio di una risposta infiammatoria favorente la progressione della placca aterosclerotica. La **Figura 2** fornisce una descrizione fisiopatologica esemplificativa dell'impatto delle TRL remnant sull'aterogenesi.



**Figura 2.** Il ruolo delle TRL remnant nel processo di formazione della lesione focale precoce e la successiva progressione della placca aterosclerotica. Da rif. [8]

Analizzando nel dettaglio il processo di aterogenesi correlato ai TG ed alle TRL remnant, si osserva che i chilomicroni remnant, le VLDL remnant e le lipoproteine a densità intermedia (IDL), grazie alle loro dimensioni (>70 nm) possono entrare nella parete arteriosa per transitosi attraversando lo strato endoteliale. In condizioni di ipertrigliceridemia, la velocità d'ingresso delle TRL remnant supera la loro uscita determinando un accumulo di queste particelle nello spazio subendoteliale. Le particelle lipoproteiche, grazie alla presenza delle apolipoproteine apoE e apoCIII, possono aderire alla matrice extracellulare (in particolare ai proteoglicani). Il successivo rilascio di prodotti lipolitici (conseguente alla degradazione *in situ* delle lipoproteine) causa disfunzione endoteliale e infiammazione e stimola il reclutamento di monociti-macrofagi dal circolo ematico al fine di eliminare le lipoproteine depositate nello spazio subendoteliale. L'assorbimento del colesterolo remnant da parte dei macrofagi induce la formazione delle cosiddette “cellule schiumose” e della lesione focale aterosclerotica precoce [8].

La ripetizione ciclica di questo processo di ingresso lipoproteico e migrazione macrofagica genera

strie lipidiche. La progressione della placca aterosclerotica prevede, inoltre, ulteriori modifiche cellulari quali la migrazione di cellule muscolari lisce nell'area della lesione. Questo insieme di fenomeni biologici crea le condizioni ideali per la formazione di una placca aterosclerotica instabile, facilmente suscettibile a meccanismi di erosione e rottura predisponenti la trombosi acuta e l'estrinsecazione clinica della malattia [8].

### Identificazione del miglior marker di rischio residuo correlato ai trigliceridi

I livelli di trigliceridemia, come già accennato in precedenza, pur rappresentando un marker generico del potenziale rischio di ASCVD, sono attualmente considerati dalle linee guida europee [13] come il principale bersaglio terapeutico per il controllo dei TG. Tuttavia, le recenti conoscenze relative al ruolo delle TRL e TRL remnant nel processo aterogeno pone le basi per una quantificazione più dettagliata del rischio residuo associato ai TG. Ad esempio, in merito al dosaggio del VLDL-C, vari studi prospettici analizzanti la sua relazione col rischio di infarto miocardico, hanno dimostrato che la stima del VLDL-C influenza il rischio di ASCVD in modo simile al LDL-C [21]. Allo stesso modo, dal momento che le TRL promuovono lo sviluppo di placca e l'infiammazione principalmente attraverso il loro contenuto di colesterolo, si è dimostrato che la stima diretta o indiretta del colesterolo TRL potrebbe costituire un migliore indice di rischio di ASCVD [22, 23].

### Strategie di controllo dei trigliceridi per la lotta al rischio residuo

La gestione dell'ipertrigliceridemia si basa su un approccio a step in cui il primo passo prevede la modifica dello stile di vita, in particolare la perdita di peso corporeo e l'adozione di una dieta prevalentemente mediterranea; nel dettaglio, si raccomanda di evitare gli zuccheri raffinati e l'eccessivo introito di alcool, di incrementare il consumo di cibo ricco in fibre (frutta, verdura e cereali integrali) e di sostituire i grassi animali (carne) coi grassi di origine vegetale (olio EVO, frutta secca) [24, 25]. Attualmente, le linee guida europee [13] riconoscono un incrementato rischio di ASCVD per valori di TG >150 mg/dL ma raccomandano di iniziare una terapia di prevenzione farmacologica solo nei pazienti con TG >200 mg/dL dopo aver escluso l'eventuale esistenza di cause secondarie.

Tuttavia non sono stati ancora definiti specifici obiettivi terapeutici né per i TG plasmatici né per i livelli di TRL e TRL remnant, dal momento che tutti i trial clinici randomizzati nell'era post-statinica hanno fornito evidenze limitate in merito alla riduzione degli eventi CV tramite l'abbassamento di TG o TRL. Rifacendosi alle principali tappe del metabolismo dei TG, è possibile suggerire l'esistenza di 3 pathway metabolici potenzialmente aggredibili per contribuire alla riduzione del rischio residuo CV: l'inibizione della sintesi delle lipoproteine; la stimolazione della lipolisi; il miglioramento della clearance delle lipoproteine remnant.

### Inibizione della sintesi delle lipoproteine

Inibire la secrezione delle lipoproteine apoB100 e apoB48 costituisce un ottimo metodo per ottenere la riduzione delle lipoproteine aterogene. I farmaci Mipomersen (un oligonucleotide antisense [ASO] inibitore della traduzione di apoB100) e Lomitapide (un inibitore della microsomal triglyceride tran-

sfer protein [MTP]) bloccano entrambi la sintesi di lipoproteine apoB e in particolare Lomitapide interferisce con l'aggiunta di TG durante l'assemblaggio dei chilomicroni nell'intestino o delle VLDL nel fegato. Purtroppo, l'utilizzo di tali farmaci è limitato ai pazienti con ipercolesterolemia severa in quanto il loro meccanismo d'azione promuove l'accumulo intraepatico di TG e il rischio di sviluppare non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Altro approccio terapeutico per ridurre la sintesi delle lipoproteine aterogene è rappresentato dagli acidi grassi omega-3 ad alte dosi (in genere una combinazione di acido docosaesanoico [DHA] e acido eicosapentenoico [EPA] 4 g/die): tale molecola riduce la biodisponibilità dei TG per l'assemblaggio delle VLDL riducendo del 25-30% la secrezione di apoB e dei TG-VLDL. Vari trial hanno indagato gli effetti degli acidi grassi omega-3 ad alte dosi sugli outcome CV.

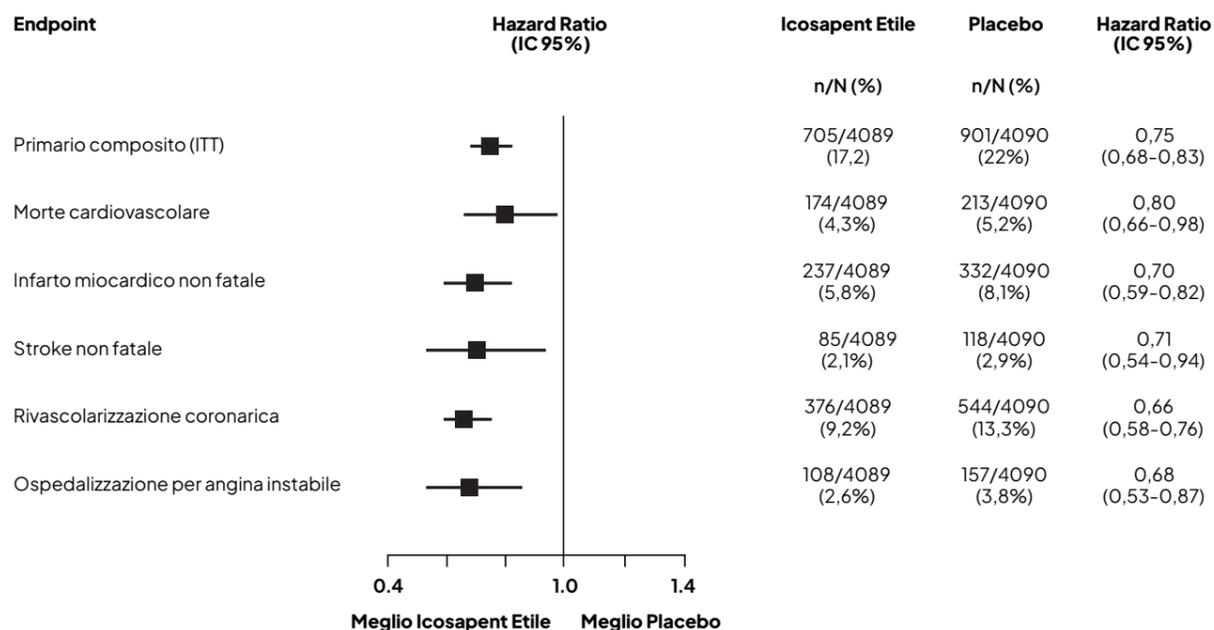
Lo studio JELIS [26] (the Japan EPA Lipid Intervention Study)(open-label, non controllato con placebo), arruolando oltre 18.000 pazienti giapponesi dislipidemici e con bassi livelli di trigliceridi, ha dimostrato che l'aggiunta di EPA alla terapia statinica induce una significativa riduzione degli eventi coronarici maggiori senza influire sulla riduzione dei livelli di LDL-C, suggerendo, in aggiunta alla riduzione dei livelli di trigliceridi, l'esistenza di altri meccanismi biologici.

Invece, nel trial REDUCE-IT [27, 28] (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) sono stati indagati gli effetti CV di una forma altamente purificata di EPA ovvero Icosapent Etile (IPE): sono stati arruolati più di 8000 pazienti in prevenzione secondaria con nota malattia cardiovascolare (CVD) o in prevenzione primaria con diabete mellito più un fattore di rischio CV e con ipertrigliceridemia lieve-moderata (tra 135 e 500 mg/dL). I pazienti, tutti con terapia statinica di fondo con un valore medio di LDL-C di circa 70 mg/dL, sono stati randomizzati a ricevere (in rapporto 1:1) IPE 4 g/die 2 g due volte al giorno (n = 4089) o un olio minerale placebo (n = 4090): sorprendentemente, dopo un follow-up mediano di 4,9 anni, il gruppo IPE ha mostrato di abbattere in modo significativo il rischio di eventi CV riducendo del 25% il rischio dell'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, riospedalizzazione per angina instabile e nuova rivascolarizzazione coronarica) (**Figura 3**) e del 26% il rischio dell'endpoint secondario (composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke) ottenendo una riduzione significativa del 20% del singolo endpoint della morte cardiovascolare, con un trend di riduzione della mortalità totale. L'aggiunta di IPE alla terapia statinica ha ridotto solo del 20% i trigliceridi e del 10% apoB, indicando anche in questo caso l'esistenza di pathway addizionali di beneficio CV (antitrombotici, antiaritmici, antiossidanti, antinfiammatori) indipendenti da quello ipolipemizzante.

### La stimolazione della lipolisi

I fibrati rappresentano i farmaci capostipite di questa strategia terapeutica il cui meccanismo d'azione prevede la promozione della lipolisi tramite l'incrementata attività della lipoprotein lipasi (LpL) e l'adeguata clearance delle VLDL remnant tramite la ridotta sintesi di apoCIII [29]. Nonostante ciò, i trial clinici sui fibrati hanno fallito nel dimostrare una chiara riduzione degli outcome CV.

Fortunatamente, vi sono nuove emergenti molecole innovative in grado di accelerare il processo di lipolisi. Volanesorsen, ad esempio, è un oligonucleotide antisense che bersaglia apoCIII ovvero un



**Figura 3.** Singole componenti dell'endpoint primario del trial REDUCE-IT analizzate come tempo dal primo evento di ogni singola componente dell'endpoint. Nella prima riga è mostrato l'hazard ratio (intervallo di confidenza 95%) per il verificarsi dell'endpoint primario composito (tempo dalla prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile). Dalla seconda riga in poi sono mostrati gli hazard ratio (intervallo di confidenza 95%) per tempo di insorgenza di ogni singola componente dell'endpoint primario. Da rif. [28].

noto inibitore della LpL: tale principio attivo è attualmente utilizzato per la prevenzione della pancreatite acuta nei pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare [30]. Purtroppo però, non vi sono ancora dati a supporto dell'inibizione di apoCIII come terapia in grado di ridurre significativamente il rischio CV. Analogamente ad apoCIII, anche ANGPTL3 (angiopoietin-like proteins 3) costituisce un inibitore dell'attività della LpL; pertanto, sono in corso numerose sperimentazioni sia con ASO sia anticorpi monoclonali diretti contro ANGPTL3 per testare se, e come, la riduzione dei livelli di TG indotta da tramite questo meccanismo d'azione si traduce in una riduzione degli eventi CV [31].

### Il miglioramento della clearance delle lipoproteine remnant

Anche l'aumentata efficienza dei processi di rimozione delle lipoproteine remnant dovrebbe teoricamente costituire un'efficace opzione terapeutica per ridurre il rischio residuo del paziente. Le statine, up-regolando l'espressione del recettore delle LDL (LDL-R), accelerano il catabolismo delle LDL riducendone la loro abbondanza nel circolo ematico; tuttavia, la loro capacità di abbassamento dei livelli di TG è limitato in condizioni di valori ottimali di TG plasmatici. Così come accennato nel paragrafo precedente, i farmaci inibitori di apoCIII e di ANGPTL3 si stanno dimostrando cruciali nella

clearance delle TRL tramite meccanismi non LpL-mediati. Allo stato attuale, però, sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia di tali farmaci nella lotta al rischio residuo e quindi nella riduzione degli eventi CV.

### Take home messages

- I TG sono un importante fattore di rischio lipidico residuo soprattutto nei pazienti diabetici e obesi.
- La regolazione del metabolismo di TG rappresenta un processo complesso. Le TRL e le TRL remnant svolgono un ruolo cruciale nei meccanismi di formazione e progressione della placca aterosclerotica e potrebbero iniziare a esser considerati come marker più specifici del rischio CV residuo associato ai TG.
- Il controllo del rischio residuo associato ai TG prevede 3 possibili strategie d'azione terapeutica ovvero l'inibizione della sintesi delle lipoproteine, la stimolazione della lipolisi e il miglioramento della clearance delle lipoproteine remnant.

### BIBLIOGRAFIA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Amirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(15):1958-1959.
2. Steinberg D, Grundy SM. The Case for Treating Hypercholesterolemia at an Earlier Age. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2640-2642.
3. Perel P, Avezum A, Huffman M, Pais P, Rodgers A, Vedanthan R, et al. Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People With Atherosclerotic Vascular Disease: The World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Glob Heart.* 2015;10(2):99. doi:10.1016/j.ghheart.2015.04.003.
4. Klooster CCV, Bhatt DL, Steg PG, Massaro JM, Dorrestijn JAN, Westerink J, et al; UCC-SMART study group. Predicting 10-year risk of recurrent cardiovascular events and cardiovascular interventions in patients with established cardiovascular disease: results from UCC-SMART and REACH. *Int J Cardiol.* 2021;325:140-148.
5. McKay AJ, Gunn LH, Ference BA, Dorrestijn JAN, Berkelmans GFN, Visseren FLJ, Ray KK. Is the SMART risk prediction model ready for real-world implementation? A validation study in a routine care setting of approximately 380 000 individuals. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(4):654-663.
6. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-1289.
7. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Józwiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis.* 2021;334:66-75.
8. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791-4806.
9. Björnson E, Packard CJ, Adiels M, Andersson L, Miettinen N, Söderlund S, et al. Investigation of human apoB48 metabolism using a new, integrated non-steady-state model of apoB48 and apoB100 kinetics. *J Intern Med.* 2019;285(5):562-577.
10. 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(23):2525-2540.
11. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(20):2292-2333.
12. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-563.

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
14. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes*. 2020;69(4):508-516.
15. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*. 2018;138(8):770-781.
16. Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res*. 2009;50(2):204-213.
17. Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. 2012;1821(5):858-866.
18. Higgins LJ, Rutledge JC. Inflammation associated with the postprandial lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(3):199-205.
19. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, et al. Remnant Lipoproteins Induce Proatherothrombogenic Molecules in Endothelial Cells Through a Redox-Sensitive Mechanism. *Circulation*. 2000;102(6):670-676.
20. de Sousa JC, Soria C, Ayrault-Jarrier M, Pastier D, Bruckert E, Amiral J, et al. Association between coagulation factors VII and X with triglyceride rich lipoproteins. *J Clin Pathol*. 1988;41(9):940-944.
21. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. VLDL Cholesterol Accounts for One-Half of the Risk of Myocardial Infarction Associated With apoB-Containing Lipoproteins. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2725-2735.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
23. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):540. doi:10.1001/jamacardio.2020.0013.
24. Lichtenstein AH, Van Horn L. Very Low Fat Diets. *Circulation*. 1998;98(9):935-939.
25. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12). doi:10.1161/CIR.0000000000000709.
26. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-1098.
27. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, et al.; REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial: Rationale and Design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial. *Clin Cardiol*. 2017;40(3):138-148.
28. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
29. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. PPARs, metabolic disease and atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 2001;44(5):345-352.
30. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531-542.
31. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, Chan KC, Bouzelmat A, Sasiela WJ, et al. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019;140(6):470-486.

## LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PERSONALIZZATA: GESTIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

Arrigo F.G. Cicero

L'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare incrementale e un target secondario della terapia ipolipemizzante finalizzata alla riduzione del rischio stesso. Quando si sia ottimizzato il livello di LDL-C in relazione ai target previsti dalle linee guida per prevenzione degli eventi cardiovascolari in funzione del rischio individuale, allora dovremmo intervenire con un trattamento specifico per ottimizzare anche la trigliceridemia, portandola almeno a un livello inferiore a 150 mg/dL.

L'intervento terapeutico sulla trigliceridemia poggia su alcuni caposalda:

- Impostazione e intensificazione di norme dietetico-comportamentali specifiche
- Gestione farmacologica del rischio cardiovascolare globale
- Impiego di farmaci ipotrigliceridemizzanti specifici.

### Impostazione e intensificazione di norme dietetico-comportamentali specifiche

Essendo l'ipertrigliceridemia una condizione fortemente multifattoriale con diverse componenti: una genetica, una comportamentale (legata a frequenza e intensità dell'attività fisica, 3,5-7 ore/settimana o 30-60 minuti al giorno di attività fisica di moderata intensità), una patologica (ad esempio sindrome nefrosica, diabete di tipo 2, obesità viscerale) e una iatrogena (farmaci ipertrigliceridemizzanti, come ad esempio diuretici tiazidici ad alta dose, corticosteroidi, ecc.), è molto complesso studiare l'impatto della dieta e delle sue componenti sui livelli plasmatici di trigliceridi [1]. Comunque, contrariamente a quanto avviene per l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia è profondamente influenzata dalle abitudini dietetico-comportamentali [2]. Il tema dell'effetto della dieta sul metabolismo dei trigliceridi è in realtà poco sviscerato dalla letteratura scientifica e i suggerimenti reperibili nelle linee guida sono per lo più generici [3].

Nei soggetti ipertrigliceridemici sovrappeso (o normopeso ma con obesità viscerale) si suggerisce spesso una restrizione calorica, confidando che questa, principalmente migliorando l'insulino-resistenza, possa portare a una riduzione della trigliceridemia. La restrizione calorica di per sé, tuttavia, ha un effetto molto variabile in funzione della modalità di restrizione, se globale, o maggiormente focalizzata su grassi o carboidrati, dove l'effetto ipotrigliceridemizzante sembra essere lievemente inferiore con l'approccio ipocalorico a basso contenuto in carboidrati [4]. La restrizione continua o a giorni alterni sembra impattare in modo simile sulla trigliceridemia [5], dato interessante perché potrebbe facilitare la compliance dei pazienti alla dieta. Anche l'eventuale restrizione calorica per fasce

orarie (digiuno intermittente) sembra avere effetto ipotrigliceridemizzante non dissimile per restrizione diurna (ore 8-17) o pomeridiano-serale (ore 12-21) [6]. Un effetto particolarmente evidente è stato quello indotto da una dieta mima-digiuno (in cui, con l'aiuto di alimenti precostituiti a basso impatto calorico, si consuma il 25% del carico energetico standard dal lunedì al venerdì, e il 125% il sabato e la domenica) [7].

Per quanto riguarda la restrizione lipidica rispetto alla trigliceridemia abbiamo risultati contrastanti. Da un lato, nel setting di una dieta a basso tenore in carboidrati le diete relativamente ricche in grassi, sia di origine animale sia di origine vegetale, sembrano associate a minori livelli di trigliceridemia rispetto a quelle ipolipidiche [8]. Tuttavia il miglioramento globale dello stile di vita, della qualità dei lipidi assunti (prevalentemente mono- e poli-insaturi) e il calo ponderale ottenuto sembrano essere più rilevanti sul controllo della trigliceridemia rispetto alla quantità assoluta di lipidi consumati [9, 10]. Il grasso di palma contribuisce all'aumento della colesterolemia totale e HDL, ma non sembra avere effetto significativo sulla trigliceridemia [11]. L'intake di acido alfa-linolenico (precursore degli acidi grassi polinsaturi omega-3, particolarmente concentrato nei semi) [12], di acido eicosapentaenoico e docosaesanoico (particolarmente concentrati nella parte grassa del pesce liscato) è inversamente proporzionale alla trigliceridemia [13].

La maggior parte dei trial che mostrano un effetto ipotrigliceridemizzante della restrizione carboidratica sono stati condotti in pazienti diabetici e/o obesi, presumibilmente via miglioramento dell'insulino-resistenza [14, 15]. Quando si riduce la quantità di carboidrati nella dieta, ma se ne migliora al contempo la qualità (preferendo carboidrati a basso indice glicemico ed eliminando alimenti superprocessati), l'effetto degli acidi grassi saturi sul livello dei trigliceridi plasmatici non diventa peggiorativo, ma addirittura leggermente migliorativo sul lungo termine (12 mesi), senza alcun impatto sulla colesterolemia LDL e totale [16]. Quindi il miglioramento qualitativo nella scelta dei carboidrati rispetto a quello quantitativo potrebbe al contrario essere più rilevante in soggetti magri o comunque euglicemici.

L'apporto proteico sembra essere inversamente proporzionale ai livelli di trigliceridemia a digiuno e postprandiale [17]. L'effetto può esser dovuto a riduzione della formazione di chilomicroni, secondaria a ridotto intake di grasso, accelerata clearance dei chilomicroni per stimolazione della lipoprotein-lipasi endoteliale, aumento dell'efficienza della beta-ossidazione degli acidi grassi da parte del fegato e ridotta sintesi lipidica per incremento dei livelli plasmatici di glucagon-like peptide-1 [18, 19]. L'effetto sembra comunque magnificato quando associato a forte restrizione calorica totale [20, 21].

Il modello dietetico mediterraneo rappresenta indubbiamente quello associato alla migliore prognosi cardiovascolare. Sulla base di quanto sopra detto, il modello ideale per il paziente ipertrigliceridemico deve quindi basarsi su di una dieta di tipo mediterraneo con un carico calorico totale e un apporto di carboidrati a basso indice glicemico calcolato sui reali consumi calorici dell'individuo e sulla necessità di ottimizzare il proprio peso corporeo (eventualmente favorendo leggermente l'intake proteico) [22].

La dieta mediterranea di per sé, infatti, se ben eseguita rispettando contenimento calorico e varietà degli alimenti assunti che essa prevederebbe, apporta anche molecole bioattive in grado di ridurre l'assorbimento intestinale e stimolare il metabolismo dei trigliceridi: fibre solubili e flavonoidi contenuti nei vegetali, fitosteroli e precursori degli acidi grassi polinsaturi omega-3 presenti in legumi e semi [23]. L'effetto della dieta corretta sulla trigliceridemia è peraltro magnificata dal training fisico,

le cui intensità e frequenza sembrano inversamente proporzionali al livello di trigliceridemia [24].

In ogni caso, è importante stressare su quali siano gli interventi dietetici prioritari in quanto è stato dimostrato che siano in grado di modificare in modo rilevante il rischio cardiovascolare del paziente (Tabella 1).

**Tabella 1.** Interventi dietetici utili a ridurre la trigliceridemia.

DIREZIONE DELL'INTERVENTO POSITIVO SULLA RIDUZIONE DELLA TRIGLICERIDEMIA	
CARICO CALORICO TOTALE	↓
INTAKE DI CARBOIDRATI	↓
- INTEGRALI	↑
- RAFFINATI	↓
INTAKE LIPIDICO	-
- ACIDI GRASSI INSATURI	↑
- ACIDI GRASSI SATURI	-
- ACIDI GRASSI TRANS-INSATURI	↓
INTAKE PROTEICO	↑
FIBRE ALIMENTARI	↑

Una recente meta-analisi che ha incluso 25 studio osservazionali, 10 studi clinici randomizzati in doppio cieco, 9 analisi combinate ha mostrato una serie di vantaggi derivati dalla dieta mediterranea, vegetariana o da pattern dietetici di alta qualità (compresi il nordico e il giapponese), dall'assunzione di quantità importanti di legumi, frutta secca e cioccolato [25].

Molti nutraceutici hanno dimostrato di ridurre significativamente la trigliceridemia [26], ma, in genere, vi è una riduzione minima da un punto di vista quantitativo [27].

### Gestione farmacologica del rischio cardiovascolare globale e impatto sulla trigliceridemia

La maggior parte dei farmaci moderni per la gestione del rischio cardiovascolare è metabolicamente neutra, inclusi i beta-bloccanti di nuova generazione [28]. Fra i farmaci antipertensivi, telmisartan è caratterizzato da una capacità di agire da agonista dei peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma), con un lieve impatto positivo anche sul metabolismo dei trigliceridi [29]. D'altro lato, l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici è ampiamente consolidato, ma questi farmaci tendono, in modo dose-dipendente, ad avere un effetto metabolico negativo sul metabolismo di glucosio e trigliceridi [30], dove un'alternativa metabolicamente neutra è l'impiego di un diuretico tiazidico-simile come indapamide [31]. Ovviamente i farmaci antidiabetici migliorano la trigliceridemia in proporzione a quanto sono in grado di ottimizzare il controllo glicemico.

Le statine rappresentano i farmaci di prima linea per la gestione del rischio cardiovascolare nel paziente dislipidemico [32]. Un'ampia letteratura clinica mostra chiaramente come le statine più potenti (atorvastatina e rosuvastatina) esercitano una lieve-moderata azione ipotrigliceridemizzante dose-

dipendente (-10-15%), quindi dovrebbero essere di prima scelta nella gestione del paziente ipertrigliceridemico, anche se non sono in genere in grado di ottimizzare la trigliceridemia [33]. L'associazione di ezetimibe incrementa ulteriormente questo effetto ipotrigliceridemizzante [34]. Anche i farmaci ipocolesterolemizzanti di secondo livello contribuiscono significativamente alla riduzione della colesterolemia, ma sempre con un effetto minimo da un punto di vista quantitativo [35, 36].

### Impiego di farmaci specificamente ipotrigliceridemizzanti

I farmaci specificamente ipotrigliceridemizzanti in uso pratico sono fibrati e acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 ad alto dosaggio (>2 g/die). I risultati dei principali studi di outcome ottenuti con questi farmaci sono riassunti in **Tabella 2**. Le indicazioni per l'impiego degli stessi dettate dalle linee guida delle Società Europee di Cardiologia e dell'Aterosclerosi [3] sono riportate in **Tabella 3**.

#### Tabella 2. Principali studi di outcome ottenuti con farmaci ipotrigliceridemizzanti.

Modificata da rif. [37]

	TRIAL	INCLUSIONE	PREVENZIONE	N.	TERAPIA DI BASE	FOLLOW-UP MEDIANO (ANNI)	OUTCOME PRINCIPALE	HR (95% CI)
FIBRATI	HHS	Non-HDL $\geq$ 200 mg/dL	I	4081	No	5	Malattie coronariche	0,66 (0,48-91,8)
	VA-HIT	CVD	II	2531	No	5,1	Morte o Infarto non fatale	0,68 (0,64-0,93)
	CCORD	DMT2	I	5518	Si	4,7	Infarto n.f., stroke n.f., morte CV	0,92 (0,79-1,08)
	FIELD	DMT2	I	9795	No	5,0	Morte coronarica o infarto n.f.	0,89 (0,75-1,05)
	PROMINENT	DMT2	I e II	10.497	Si	3,4	Infarto n.f., stroke, RC, morte CV	1,03 (0,91-1,15)
	ASCEND	DMT2, TG 200-499 mg/dL, HDL-C <41 mg/dL	I	15.480	Si	7,4	Infarto n.f. o stroke, TIA, morte CV	0,97 (0,87-1,08)
	VITAL	M>50 e F>55 anni	I	25.871	Si	5,3	Infarto, stroke o morte CV	0,92 (0,80-1,06)
	OMEMI	IMA recente (2-8 settimane)	II	1014	Si	2,0	Infarto n.f., RC, stroke, mortalità totale o ospedalizzazione per SC	1,00 (0,82-1,41)
PUFA OMEGA-3	JELIS	Ipercolesterolemia	I e II	18.645	Si	4,6	Morte improvvisa, Infarto, angina instabile, RC	0,81 (0,69-0,95)
	REDUCE-IT	MCV o DMT2 con almeno 1 FR e TG 135-500 mg/dL	I e II	8179	Si	4,9	Morte CV, Infarto n.f., Stroke n.f., RC o angina instabile	0,74 (0,65-0,83)
	STRENGTH	MCV, DMT2 con almeno 1 FR, M $\geq$ 50 e F $\geq$ 60 anni con almeno 1 FR e TG =180-500 mg/dL e HDL-C <43(M)/47(F) mg/dL	I e II	13.078	Si	1,2	Morte CV, Infarto, Stroke, RC o angina instabile	0,99 (0,90-1,09)
	RESPECT-EPA	Coronaropatia cronica	II	2506	Si	5	Morte CV, Infarto, Stroke, RC o angina instabile	0,79 (0,62-1,00)

DMT2= diabete mellito di tipo 2, FR= Fattore di rischio, MCV= Malattie cardiovascolari su base ateromica, n.f.= non fatale, RC= rivascolarizzazione coronarica, SC= scompenso cardiaco.

Tabella 3. Terapia ipotrigliceridemizzante suggerita dalle linee guida europee 2019.

RACCOMANDAZIONE	CLASSE	LIVELLI
Le statine sono farmaci di prima scelta per ridurre il rischio in pazienti ad alto rischio con TG >200 mg/dL	I	B
In soggetti con alto/altissimo rischio e TG compresi fra 135 e 499 mg/dL nonostante trattamento con statine si suggerisce trattamento con acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (icosapent etile 2+2 g/die) on top alla statina	IIa	B
In prevenzione primaria i pazienti con LDL-C a target e TG>200 mg/dL si può considerare fenofibrato o bezafibrato in associazione alle statine	IIb	B
In soggetti con alto/altissimo rischio con LDL-C a target e TG>200 mg/dL si può considerare fenofibrato o bezafibrato in associazione alle statine	IIb	C

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (acido eicosapentaenoico [EPA] e docosaesanoico [DHA]) sono nutrienti essenziali (non sintetizzabili dal nostro corpo) che riducono la trigliceridemia mediante la via d'inibizione della sintesi dell'apolipoproteina CIII e induzione della lipoprotein-lipasi endoteliale, oltre a svolgere azione antinfiammatoria. Le linee guida più recenti supportano prevalentemente l'impiego di icosapent etile ad alto dosaggio sulla base dei risultati dello studio REDUCE-IT [38].

È da notare che alcuni trial condotti con EPA e DHA non sono stati condotti con dosaggi ipotrigliceridemizzanti (<2 g/die), mentre in molti di questi trial l'ipertrigliceridemia non era un criterio di arruolamento. I dati più recenti suggeriscono un maggiore effetto di protezione cardiovascolare per l'impiego di formulazioni contenenti solo EPA rispetto alle formulazioni miste eicosapentaenoico/docosaesanoico, in particolare per quanto riguarda icosapent etile alla dose di 4 g/die. Inoltre, i tessuti extracardiaci possono avere necessità maggiori di acido docosaesanoico e la maggior parte dei trial condotti in area cardiovascolare hanno avuto durata relativamente breve, quindi è difficile tracciare un giudizio finale sulla formulazione maggiormente protettiva per la preservazione della salute globale [39].

L'effetto della supplementazione farmacologica con acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 in ogni caso esercita

un effetto globalmente positivo sul rischio di patologie cardiovascolari, come dimostrato da un'ampia meta-analisi condotta dalla Mayo Clinic su dati derivanti da 149.951 partecipanti a trial clinici controllati su outcome forti [37], i cui risultati sono riassunti in **Tabella 4**.

**Tabella 4.** Effetto della supplementazione farmacologica con acidi grassi polinsaturi della serie omega-3.

OUTCOME	RISCHIO RELATIVO E 95% INTERVALLI DI CONFIDENZA
Mortalità cardiovascolare	0,93 [0,88-0,98]; p = 0,01
Infarto miocardico non fatale	0,87 [0,81-0,93]; p = 0,0001
Eventi coronarici	0,91 [0,87-0,96]; p = 0,0002
Eventi cardiovascolari maggiori (MACE)	0,95 [0,92-0,98]; p = 0,002
Rivascolarizzazione coronarica	0,91 [0,87-0,95]; p = 0,0001

I principali vantaggi dell'impiego degli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 sono l'elevato profilo di tollerabilità e sicurezza, la percezione di sicurezza da parte di medici e pazienti, e l'associabilità ad ogni tipo di trattamento cardiopreventivo, i principali svantaggi sono legati alla necessità di pluri-somministrazione quotidiana e il relativo alto costo. Lo studio ha REDUCE-IT ha mostrato anche un aumento del rischio relativo di sviluppare fibrillazione atriale associato all'impiego di icosapent etile, la cui patogenesi non è ancora stata completamente chiarita [40].

I fibrati sono attivatori dei **peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR-alpha)**, che up-regolano la lipoprotein-lipasi endoteliale, inducono la sintesi dell'HDL e riducono la produzione epatica di apolipoproteina C [41]. Fra i fibrati, il fibrato di maggiore impiego è fenofibrato, per lo specifico profilo farmacodinamico che ne consente un più sicuro impiego in associazione alla maggior parte delle statine (e ad altri farmaci eventualmente co-assunti). Fenofibrato è un farmaco usualmente ben tollerato, assumibile in monosomministrazione quotidiana ed economico. In alcuni soggetti può causare mialgie (specie se co-prescritto con statine) e innalzamento reversibile della creatinemia (fenomeno usualmente benigno, ma da tenere monitorato nel tempo) [42]. I risultati dei trial maggiori ne mostrano efficacia preventiva specificamente in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con trigliceridemia elevata e bassi livelli di colesterolo HDL, confermata anche in setting di pratica clinica ove il farmaco sia utilizzato più ampiamente che nei Paesi occidentali [43].

L'acido nicotinico ad alto dosaggio non è approvato per l'impiego in Italia e in buona parte di Paesi del mondo, sia per lo scarso profilo di tollerabilità sia per il fallimento di due ampi trial randomizzati di lunga durata, l'AIM-HIGH [44] (N=3414, follow-up mediano 3 anni) e l'HSP2-THRIVE [45] (N=25673, follow-up mediano 3,9 anni). Volanesorsen, inibitore della sintesi di apoCIII, è un potente agente ipotrigliceridemizzante, la cui prescrizione è al momento riservata ai pazienti affetti da sindrome da iperchilomicronemia familiare già complicati da pancreatite. È molto costoso e non è stato testato in studi di outcome [46].

In conclusione, nel paziente affetto da ipertrigliceridemia è necessario passare da diversi step integrati fra loro:

- Identificazione e (quando possibile) rimozione di cause secondarie di ipertrigliceridemia
- Prescrizione di un'adeguata e personalizzata modificazione permanente dello stile di vita finalizzata all'ottimizzazione del peso corporeo e alla risoluzione di un'eventuale insulino-resistenza
- Impiegare (se necessari) farmaci cardiopreventivi metabolicamente neutri (o eventualmente con un impatto positivo sulla trigliceridemia)
- Favorire l'uso di statine ad alta efficacia più o meno associate a ezetimibe
- Gestire l'ipertrigliceridemia con acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 ad alto dosaggio e/o fenofibrato sulla base del profilo di rischio del paziente, di co-terapie e co-morbilità, e capacità di essere compliant al trattamento.

### Take home message

- Modificazioni dello stile di vita finalizzate all'ottimizzazione del peso corporeo (aumento dell'attività fisica, riduzione dell'apporto carboidratico) sono associate a miglioramento significativo della trigliceridemia
- Le statine più potenti esercitano un lieve ma significativo effetto ipotrigliceridemizzante, amplificato dall'impiego di ezetimibe. Quando indicati, anche acido bempedoico, gli inibitori di PCSK9, e inclisiran possono contribuire alla riduzione della trigliceridemia.
- La scelta di farmaci metabolicamente neutri per la gestione del rischio cardiovascolari (es.: telmisartan rispetto ad altri modulanti del RAS, indapamide rispetto ad altri tiazidici) o tendenzialmente positivi possono migliorare il controllo della trigliceridemia
- L'approccio terapeutico specifico della ipertrigliceridemia si deve basare sull'impiego di acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 purificati e ad alto dosaggio (>2 gr/die) e/o fenofibrato

### BIBLIOGRAFIA

1. Pulipati VP, Brinton EA, Hatipoglu B. Management of Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia. *Endocr Pract.* 2022;28(11):1187-1195.
2. Wierzbicki AS, Kim EJ, Esan O, Ramachandran R. Hypertriglyceridaemia: an update. *J Clin Pathol.* 2022;75(12):798-806.
3. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.
4. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS Jr, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2012;176 Suppl 7(Suppl 7):S44-S54.
5. Bowen J, Brindal E, James-Martin G, Noakes M. Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. *Nutrients.* 2018;10(9):1145. doi: 10.3390/nu10091145.
6. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, Heilbronn LK. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity.* 2019;27(5):724-732.
7. Tang F, Lin X. Effects of Fasting-Mimicking Diet and Specific Meal Replacement Foods on Blood Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6615295. doi: 10.1155/2020/6615295.
8. Petrisko M, Kloss R, Bradley P, Birrenkott E, Spindler A, Clayton ZS, Kern M. Biochemical, Anthropometric, and Physiological Responses to Carbohydrate-Restricted Diets Versus a Low-Fat Diet in Obese Adults: A Randomized Crossover Trial. *J Med Food.* 2020;23(3):206-214.

9. Veum VL, Laupsa-Borge J, Eng Ø, Rostrup E, Larsen TH, Nordrehaug JE, et al. Visceral adiposity and metabolic syndrome after very high-fat and low-fat isocaloric diets: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(1):85-99.
10. Le T, Flatt SW, Natarajan L, Pakiz B, Quintana EL, Heath DD, et al. Effects of Diet Composition and Insulin Resistance Status on Plasma Lipid Levels in a Weight Loss Intervention in Women. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002771. doi: 10.1161/JAHA.115.002771.
11. Hisham MDB, Aziz Z, Huin WK, Teoh CH, Jamil AHA. The effects of palm oil on serum lipid profiles: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(3):523-536.
12. Yue H, Qiu B, Jia M, Liu W, Guo XF, Li N, et al. Effects of  $\alpha$ -linolenic acid intake on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(17):2894-2910.
13. Cicero AF, Reggi A, Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):784-793.
14. Kondo-Ando M, Seino Y, Morikawa R, Negi K, Todoroki H, Kawakami T, et al. Low-carbohydrate diet by staple change attenuates postprandial GIP and CPR levels in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Complications.* 2019;33(11):107415. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107415.
15. Maki KC, Palacios OM, Lindner E, Nieman KM, Bell M, Sorce J. Replacement of Refined Starches and Added Sugars with Egg Protein and Unsaturated Fats Increases Insulin Sensitivity and Lowers Triglycerides in Overweight or Obese Adults with Elevated Triglycerides. *J Nutr.* 2017;147(7):1267-1274.
16. Shih CW, Hauser ME, Aronica L, Rigdon J, Gardner CD. Changes in blood lipid concentrations associated with changes in intake of dietary saturated fat in the context of a healthy low-carbohydrate weight-loss diet: a secondary analysis of the Diet Intervention Examining The Factors Interacting with Treatment Success (DIETFITS) trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(2):433-441.
17. Shah M, Adams-Huet B, Franklin B, Phillips M, Mitchell J. The Effects of High-Protein and High-Monounsaturated Fat Meals on Postprandial Lipids, Lipoprotein Particle Numbers, Cytokines, and Leptin Responses in Overweight/Obese Subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(3):150-158.
18. Shah M, Franklin B, Adams-Huet B, Mitchell J, Bouza B, Dart L, Phillips M. Effect of meal composition on postprandial glucagon-like peptide-1, insulin, glucagon, C-peptide, and glucose responses in overweight/obese subjects. *Eur J Nutr.* 2017;56(3):1053-1062.
19. El Khoury D, Anderson GH. Recent advances in dietary proteins and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(3):207-213.
20. Mateo-Gallego R, Marco-Benedí V, Perez-Calahorra S, Bea AM, Baila-Rueda L, Lamiquiz-Moneo I, et al. Energy-restricted, high-protein diets more effectively impact cardiometabolic profile in overweight and obese women than lower-protein diets. *Clin Nutr.* 2017;36(2):371-379.
21. Porter Starr KN, Connelly MA, Orenduff MC, McDonald SR, Sloane R, Huffman KM, et al. Impact on cardiometabolic risk of a weight loss intervention with higher protein from lean red meat: Combined results of 2 randomized controlled trials in obese middle-aged and older adults. *J Clin Lipidol.* 2019 Nov-Dec;13(6):920-931.
22. Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2021;13(5):1514. doi: 10.3390/nu13051514.
23. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. *Nutrients.* 2020;12(11):3342. doi: 10.3390/nu12113342.
24. Liang M, Pan Y, Zhong T, Zeng Y, Cheng ASK. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(4):1523-1533.
25. Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S. Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Nutrients.* 2020;12(4):1088. doi: 10.3390/nu12041088.
26. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75(9):731-767.
27. Patti AM, Al-Rasadi K, Giglio RV, Nikolic D, Mannina C, Castellino G, et al. Natural approaches in metabolic syndrome management. *Arch Med Sci.* 2018;14(2):422-441.
28. Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A Critical Review of Nebivolol and its Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension. *Drugs.* 2018;78(17):1783-1790. doi: 10.1007/s40265-018-0999-y.
29. Francischetti EA, Celoria BM, Francischetti A, Genelhu VA. Treatment of hypertension in individuals with the cardiometabolic syndrome: role of an angiotensin II receptor blocker, telmisartan. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):289-303.
30. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.
31. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-1165.
32. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.
33. Cicero AFG, Landolfo M, Ventura F, Borghi C. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1277-1288.
34. Ah YM, Jeong M, Choi HD. Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *PLoS One.* 2022;17(3):e0264437. doi: 10.1371/journal.pone.0264437.
35. Zhang Y, Suo Y, Yang L, Zhang X, Yu Q, Zeng M, et al. Effect of PCSK9 Inhibitor on Blood Lipid Levels in Patients with High and Very-High CVD Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2022;2022:8729003. doi: 10.1155/2022/8729003.
36. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A, Toth PP, Borghi C. Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies. *Am J Heart Plus.* 2022;13:10012. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100127.
37. Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2021;38:100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
38. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
39. Watanabe Y, Tatsuno I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids focusing on eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the prevention of cardiovascular diseases: a review of the state-of-the-art. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(1):79-93.
40. Bazarbashi N, Miller M. Icosapent ethyl: drug profile and evidence of reduced residual cardiovascular risk in patients with statin-managed LDL-C cholesterol. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(4):175-180.
41. Lin Y, Wang Y, Li PF. PPAR $\alpha$ : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol.* 2022;13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911.
42. Ling H, Luoma JT, Hilleman D. A Review of Currently Available Fenofibrate and Fenofibric Acid Formulations. *Cardiol Res.* 2013;4(2):47-55.
43. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels. *Metabolism.* 2022;137:155327. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155327.
44. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-2267.
45. 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;371(3):203-212.
46. Fogacci F, Norata GD, Toth PP, Arca M, Cicero AF. Efficacy and safety of volanesorsen (ISIS 304801): a systematic review and meta-analysis of phase 2 and 3 clinical studies. *Curr Ather Rep.* 2020; 22(5):18. doi: 10.1007/s11883-020-00836-w.

# CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE TRIGLICERIDI E RISCHIO RESIDUO

Massimo Volpe

Il concetto di “rischio cardiovascolare residuo” si identifica con quella quota persistente di eventi cardiovascolari che si realizzano a dispetto di un trattamento ottimale basato sulla miglior cura “evidence-based” contemporanea.

Facciamo un esempio estensivo di “rischio residuo”: 6 pazienti a rischio cardiovascolare alto hanno un colesterolo LDL superiore a 100 mg/dL, in questi la terapia con statine più ezetimibe determina un soddisfacente controllo del colesterolo LDL in due soggetti, per cui il beneficio della terapia in termini di riduzione del rischio è il 33%, per cui il **rischio residuo** di questa popolazione è: **rischio inerente** (100%) – beneficio della terapia (33%) = rischio residuo 67%. Un secondo paradigma collegato al significato di rischio residuo in questo gruppo esemplificativo è il seguente: se in uno dei pazienti del gruppo, malgrado il controllo ottimale a target del colesterolo LDL e degli altri fattori di rischio maggiori, si realizza un evento di sindrome coronarica acuta, ci si trova in presenza di **rischio residuo individuale** non controllato.

Certamente, molti fattori potenzialmente coinvolti nel determinare il rischio residuo sono stati chiamati in causa soprattutto, ma non solo, nel contesto delle sindromi coronariche acute: dalla quota di rischio geneticamente determinata al mancato raggiungimento di un livello particolarmente basso di colesterolo LDL, alla presenza di livelli elevati di lipoproteina (a), a un’iperattività piastrinica, all’iperomocisteinemia, a uno stato infiammatorio cronico, alla disfunzione endoteliale e a molti altri. Tuttavia, aumentati livelli di trigliceridemia si trovano nell’epicentro del rischio residuo, tant’è che in molti pazienti in cui i livelli elevati di colesterolo LDL sono controllati a target con le statine o con combinazioni di farmaci ipocolesterolemizzanti, una persistente ipertrigliceridemia aumenta il rischio di malattia aterosclerotica (ASCVD). Già nel 2018 le linee guida per il management dell’ipercolesterolemia dell’American Heart Association (AHA) identificavano un incremento dei trigliceridi con un “risk-enhancing factor” che deve far pensare a una quota di rischio residuo da utilizzare come bersaglio terapeutico.

È interessante sottolineare, nell’ambito di questa contestualizzazione del ruolo dell’ipertrigliceridemia nel rischio cardiovascolare residuo, i risultati ottenuti su una popolazione di circa 69.000 pazienti del Copenhagen General Population Study; Nordestgaard et al., attraverso l’applicazione di un approccio meta-analitico, hanno concluso che alti livelli di trigliceridi in due differenti coorti sono collegati in modo robusto a un rischio aumentato di ASCVD con un follow-up da 3 fino a 9 anni: in particolare nell’analisi di popolazione, un incremento di 9 mg/dL di trigliceridi era associato a un incremento oscillante dal 22 al 38% di ASCVD (26%), cardiopatia ischemica (27%), infarto miocardico

(28%), stroke ischemico (22%) e malattia vascolare periferica (38%). L’approccio meta-analitico di 18 studi, utilizzato per verificare i risultati e pubblicato nel 2023 su JACC, ha confermato questi risultati.

Fino ad oggi, uno dei punti più critici della posizione patogenetica dell’ipertrigliceridemia nell’incrementare il rischio cardiovascolare era legato alla mancata disponibilità di un trattamento efficace e tollerato.

Ora, come ampiamente discusso in questo nostro lavoro, gli studi JELIS e REDUCE-IT hanno colmato ampiamente questo “gap” dimostrando un significativo beneficio del 25% circa, in 5 anni, sugli eventi cardiovascolari anche in pazienti ipertrigliceridemicici con ASCVD o diabete con fattori di rischio addizionali e con livelli di colesterolo LDL contenuti al di sotto di 100 mg/dL, determinando anche significative conseguenze nelle linee guida internazionali, come ad esempio quelle dell’AHA. Le tre principali raccomandazioni di queste linee guida sono: **(1)** una ipertrigliceridemia persistente è definita come un livello di trigliceridi a digiuno superiore a 150 mg/dL dopo gli interventi sullo stile di vita e l’impiego di statine; **(2)** l’ipertrigliceridemia può risentire favorevolmente degli interventi sullo stile di vita con riduzioni fino al 20-50% e dovrebbero sempre costituire il primo approccio; **(3)** nei pazienti con ASCVD o diabete, particolarmente sopra i 50 anni, trattati con statine e altri farmaci ipocolesterolemizzanti, se i livelli di trigliceridi restano compresi tra  $\geq 150$  mg/dL e  $< 500$  mg/dL può essere ragionevole un trattamento con EPA in aggiunta alle modifiche dello stile di vita. Queste raccomandazioni sembrano oggi largamente condivisibili e non si può escludere che queste condotte possano avere in futuro un significativo impatto sul rischio cardiovascolare residuo.



**SIPREC**  
Società Italiana  
per la Prevenzione  
Cardiovascolare