

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2019 • Volume 18 • N. 2 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Trigliceridi, rischio cardiovascolare e acidi grassi omega 3

Triglycerides, cardiovascular risk and omega 3 fatty acids

Sciarra Antonio¹, Anastasiadis Emmanouil², Soccio Manola², Di Marco Antonio²
Ricci Fabrizio³, Staffilano Amalia⁴

¹Cardiologia, Casa di Cura Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

²Casa di Cura Privata Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

³Fondazione Villa Serena per la Ricerca, Città Sant'Angelo, Italy
Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

⁴ASL Pescara PO di Pescara Ambulatorio di Endocrinologia, Pescara

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISSETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

MEDIZIONI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 17/19
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
tel. 06.81153040/06.40413168 - fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it

Vol. 18 - n. 2/2019 - maggio-agosto
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di giugno 2019

Trigliceridi, rischio cardiovascolare e acidi grassi omega 3

Triglycerides, cardiovascular risk and omega 3 fatty acids

Sciarra Antonio¹, Anastasiadis Emmanouil², Soccio Manola², Di Marco Antonio², Ricci Fabrizio³, Staffilano Amalia⁴

¹Cardiologia, Casa di Cura Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

²Casa di Cura Privata Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

³Fondazione Villa Serena per la Ricerca, Città Sant'Angelo, Italy - Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

⁴ASL Pescara PO di Pescara Ambulatorio di Endocrinologia, Pescara

Abstract

Hypertriglyceridemia can result from a variety of factors (unhealthy diet or lifestyle, hypothyroidism, hepatosteatosi, nephrotic syndrome, use of some drugs such as glucocorticoids or old-generation oral estrogens and pregnancy). It can occur as part of the metabolic syndrome and/or of type 2 diabetes mellitus. It has usually a genetic basis and the two most common types of hypertriglyceridemia are familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. Pharmacological treatment is based on statins, fibrates and omega-3 fatty acids. REDUCE-IT trial results have been recently presented. A total of 8.179 patients were enrolled in this randomised, double blind trial, of whom 70% with established cardiovascular disease and 30% with diabetes and at least another cardiovascular risk factor. Patients with hypertriglyceridemia despite statin therapy were randomly assigned to receive 2 g of a product containing highly purified omega-3 fatty acids twice a day or placebo and were followed up for an average of 4.9 years. The results of the treatment group showed a highly significant 25% reduction of the primary endpoint of the trial (a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularization or unstable angina) and the NNT to prevent one event only in 21 patients.

Riassunto

L'ipertrigliceridemia può essere causata da diversi fattori (dieta o stile di vita non salutari, ipotiroidismo, epatosteatosi, sindrome nefrosica, uso di alcuni farmaci come glucocorticoidi o estrogeni orali di vecchia generazione, gravidanza). Può presentarsi come componente della sindrome metabolica e/o di diabete mellito di tipo 2, è generalmente di natura genetica e le due forme più conosciute sono l'iperlipidemia familiare combinata e l'ipertrigliceridemia familiare. Come terapia farmacologica sono previste le statine, i fibrati e gli acidi grassi omega 3. Recentemente sono stati presentati i risultati del REDUCE-IT, studio randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato 8.179 pazienti: 70% con malattia cardiovascolare accertata e il 30% con diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. I pazienti, che nonostante fossero già in terapia con statine, mantenevano alti livelli di trigliceridi, sono stati assegnati in modo casuale a 2 g di un prodotto a base di acidi grassi omega-3 altamente purificato due volte al giorno o placebo e, sono stati seguiti, per una media di 4,9 anni. I risultati hanno mostrato, nel gruppo in terapia, riduzioni ampiamente significative del 25% nell'endpoint primario dello studio (un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile) e un NNT per prevenire un evento solamente di 21 pazienti.

Metabolismo dei trigliceridi

Le lipoproteine ricche di trigliceridi (chilomicroni, VLDL ed LDL) contengono sia trigliceridi esogeni che endogeni.

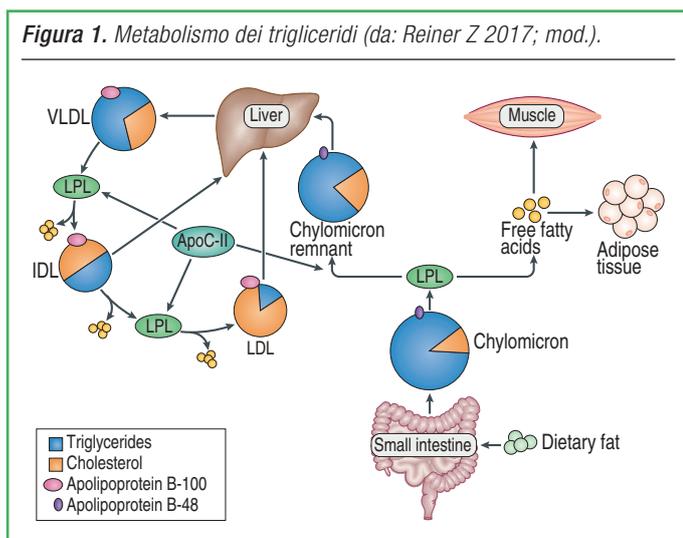
I trigliceridi che hanno origine da grassi alimentari vengono assorbiti dagli enterociti dopo l'ingestione di un pasto. Negli enterociti i trigliceridi si combinano con l'apolipoproteina (apo) B-48 per formare i chilomicroni, le particelle più grandi di lipoproteine, composte per l'80-95% da trigliceridi. I chilomicroni sono trasportati dai vasi linfatici per via perimesenterica prima di entrare, attraverso il dotto toracico, nel sangue in circolazione. Durante questo percorso i chilomicroni acquisiscono apoC-II, apoC-III e apoE. Nel sangue i chilomicroni vengono rapidamente idrolizzati dalla lipoproteinlipasi (LPL) lungo la superficie luminale dei capillari, con conseguente produzione di acidi grassi liberi e chilomicroni remnant.

La LPL è sintetizzata principalmente nelle cellule parenchimali di tessuti, che richiedono acidi grassi liberi per il metabolismo energetico, prevalentemente cuore, tessuto adiposo e muscolo

scheletrico. La LPL è trasportata alla superficie delle cellule endoteliali e secreta nei vasi che irrorano questi tessuti, dove la LPL si lega a lipoproteine ad alta densità sulle superfici delle cellule endoteliali. Il fattore di maturazione della lipasi 1 è richiesto per la secrezione della LPL dagli adipociti e miociti e l'assenza del fattore di maturazione della lipasi 1 causa grave ipertrigliceridemia. La LPL richiede l'attivazione da parte di apoC-II e l'attività della LPL è regolata da varie proteine, tra cui apoC-III e apoA-V, così come proteine simili all'angiopoietina 3 e 4 (ANGPTL3 e ANGPTL4), che sono inibitori ben noti della LPL¹⁰. Gli acidi grassi liberi sono quindi ossidati da una varietà di tipi di cellule, come i miociti scheletrici e miocardici, o sono risintetizzati con glicerolo in trigliceridi e immagazzinati in questa forma nel tessuto adiposo. I chilomicroni, che sono ricchi di esteri di colesterolo e apoE, vengono rimossi dalla circolazione legandosi ai recettori LDL o proteine correlate al recettore LDL sugli epatociti (Fig. 1).

I trigliceridi sono anche sintetizzati negli epatociti da grassi liberi acidi e glicerolo a formare, insieme all'apoB, le particelle VLDL. La glicerolo-3-fosfato deidrogenasi è necessa-

Figura 1. Metabolismo dei trigliceridi (da: Reiner Z 2017; mod.).



ria per la sintesi dei trigliceridi. ApoC-I, apoC-II, apoC-III e apoE sono inglobati alla superficie delle particelle VLDL durante la secrezione dagli epatociti. Dopo la secrezione le particelle di VLDL vengono idrolizzate dalla LPL nel plasma, producendo progressivamente particelle VLDL più piccole e, infine, lipoproteine di densità intermedia (IDL).

Alcune particelle IDL sono catturate dagli epatociti e catabolizzate, mentre altre subiscono un ulteriore catabolismo nel sangue dalla LPL e dalla lipasi epatica (HTGL), per generare particelle LDL. Le VLDL e le LDL acquisiscono ulteriori esteri del colesterolo nel plasma attraverso l'azione della proteina di trasferimento dell'estere di colesterolo, che scambia trigliceridi nelle VLDL e LDL per gli esteri del colesterolo HDL.

Cause dell'ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia può avere diverse cause, tra cui la sua natura poligenica è la più importante in relazione alla prevenzione delle CVD. L'ipertrigliceridemia, da lieve a moderata, può dipendere: da una dieta o uno stile di vita non salutari (ad esempio, un uso eccessivo di alcool); da alcune patologie, come l'ipotiroidismo, l'epatosteatosi, la sindrome nefrosica; dall'uso di alcuni farmaci (come i glucocorticoidi o gli estrogeni orali di vecchia generazione), oppure da situazioni come la gravidanza. L'ipertrigliceridemia si può presentare più comunemente come componente della sindrome metabolica e/o di diabete mellito di tipo 2.

L'ipertrigliceridemia grave è una forma più rara ed è generalmente di natura genetica. Le due forme più conosciute di ipertrigliceridemia genetica sono l'iperlipidemia familiare combinata e l'ipertrigliceridemia familiare.

L'iperlipidemia familiare combinata è stata descritta la prima volta nel 1973 in famiglie di sopravvissuti a infarto miocardico e si presenta con varie alterazioni dei lipidi. La maggior parte dei pazienti con iperlipidemia familiare combinata ha livelli ematici elevati sia di LDL-C che di trigliceridi ma, frequentemente, i pazienti possono avere solo i trigliceridi o l'HDL-C elevati e, spesso, i valori elevati si riscontrano in modo alternato tra loro. L'iperlipidemia familiare combinata è caratterizzata da un aumento dei livelli di apoB e di particelle LDL piccole e dense, un fenotipo che è simile a quello che si riscontra nella sindrome metabolica e nel diabete di tipo 2. Tuttavia il fenotipo di questa malattia può variare anche tra i membri della stessa famiglia.

I cambiamenti delle lipoproteine si verificano in conseguenza di una sovrapproduzione epatica di VLDL a causa di un aumento della sintesi apoB in un contesto di disordine del metabolismo adiposo, di resistenza all'insulina e accumulo di grasso negli epatociti, ma anche a causa di alterazioni della clearance delle particelle contenenti apoB14. L'aumento della secrezione di VLDL deriva da livelli elevati di apoB e trigliceridi nel plasma. Il lungo tempo di permanenza in circolazione delle VLDL favorisce la formazione di LDL piccole dense, che sono considerate altamente aterogene. L'iperlipidemia familiare combinata è una malattia multigenica con l'insulino-resistenza sullo sfondo e le mutazioni genetiche sono state identificate o confermate in più studi. Anche l'ipertrigliceridemia familiare è una malattia ereditaria, ma senza schemi genetici definiti. La condizione si verifica a causa dell'aumentata sintesi di trigliceridi. I pazienti hanno livelli di VLDL elevati, ma livelli normali di LDL-C e HDL-C, e sono generalmente asintomatici a meno che si sviluppino livelli estremamente elevati di trigliceridi, che possono causare pancreatite acuta.

La disbetalipoproteinemia familiare (conosciuta anche come iperlipoproteinemia di tipo III) è una malattia rara. La maggior parte dei pazienti con questa condizione sono omozigoti per l'isoforma E2 di apoE, che è importante per la clearance epatica dei chilomicroni remnant. Pazienti con disbetalipoproteinemia familiare spesso sviluppano una sindrome clinica caratteristica, in cui i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi sono estremamente elevati, di solito entrambi nel range di 7-10 mmol/l, con un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. L'aumento dei livelli di trigliceridi può anche essere causato da effetti poligenici di più geni che influenzano la produzione e rimozione delle VLDL. Rare mutazioni geniche causano aumenti, da lievi a molto elevati, dei livelli sierici di trigliceridi a causa della distruzione delle vie di eliminazione dei chilomicroni.

Livelli plasmatici molto elevati di trigliceridi, definiti Linee guida 2014 dalle National Lipid Association come ≥ 500 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l),

non sono solo associati a un aumentato del rischio di malattie cardiovascolari, ma sono anche un fattore di rischio consolidato per la pancreatite acuta, che può essere pericolosa per la vita. Livelli plasmatici moderatamente elevati di trigliceridi aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, anche nei pazienti trattati con statine per ridurre i livelli di LDL-C.

Trigliceridi e rischio di malattia cardiovascolare

L'entità del contributo dei TG al rischio cardiovascolare e i meccanismi attraverso cui le lipoproteine ricche in TG esercitano i loro effetti sulla parete vascolare sono stati solo parzialmente stabiliti. Nonostante ciò, il ruolo dei livelli plasmatici elevati dei TG e delle lipoproteine ricche in TG nelle malattie cardiovascolari è stato recentemente rivisto e i trigliceridi sono da considerare un fattore di rischio indipendente associati ad un aumentato rischio di aterosclerosi e di malattia cardiovascolare (CVD) attraverso vari meccanismi.

Questi meccanismi includono la produzione di interleuchine e citochine proinfiammatorie, fibrinogeno, fattori della coagulazione e compromissione della fibrinolisi. È stato dimostrato che i remnant sovregolano l'espressione endoteliale delle molecole di adesione, con conseguente disfunzione endoteliale e potenziata risposta infiammatoria (Fig. 2). Da un au-

mento di 1 mmol/l nei TG plasmatici deriva un rischio relativo di malattia cardiovascolare, che varia da 1,14 a 1,80, a seconda di genere e razza, dopo aggiustamento per i fattori di rischio noti, tra cui il colesterolo HDL. Altri studi in varie coorti hanno confrontato i terzili o i quintili superiori vs inferiori per livelli di TG, riportando un odds ratio aggiustato compreso tra 1,2 e 4,0 per un aumento del rischio di CVD. Livelli plasmatici molto elevati di trigliceridi, definiti dalle Linee guida 2014 dalla National Lipid Association come ≥ 500 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l), non sono solo associati a un aumentato del rischio di malattie cardiovascolari, ma sono anche un fattore di rischio consolidato per la pancreatite acuta, che può essere pericolosa per la vita. Livelli plasmatici moderatamente elevati di trigliceridi aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, anche nei pazienti trattati con statine per ridurre i livelli di LDL-C.

Recenti ampi studi prospettici a lungo termine nella popolazione generale hanno dimostrato che i livelli di TG non a digiuno sono rilevanti per il rischio di malattia cardiovascolare, avvalorando così l'ipotesi che l'aterosclerosi è, almeno in parte, un fenomeno postprandiale. Infatti, mentre i chilomicroni nascenti e le VLDL molto grandi hanno dimensioni troppo elevate per poter entrare all'interno della parete arteriosa, le lipoproteine ricche in TG a densità intermedia, come le IDL, e a densità molto bassa, come le VLDL, possono più facilmente venire intrappolate all'interno della parete arteriosa (Fig. 3).

Figura 2. Possibili meccanismi di aterogenesi con particelle di lipoproteine ricche di trigliceridi (da: Reiner Z 2017; mod.).

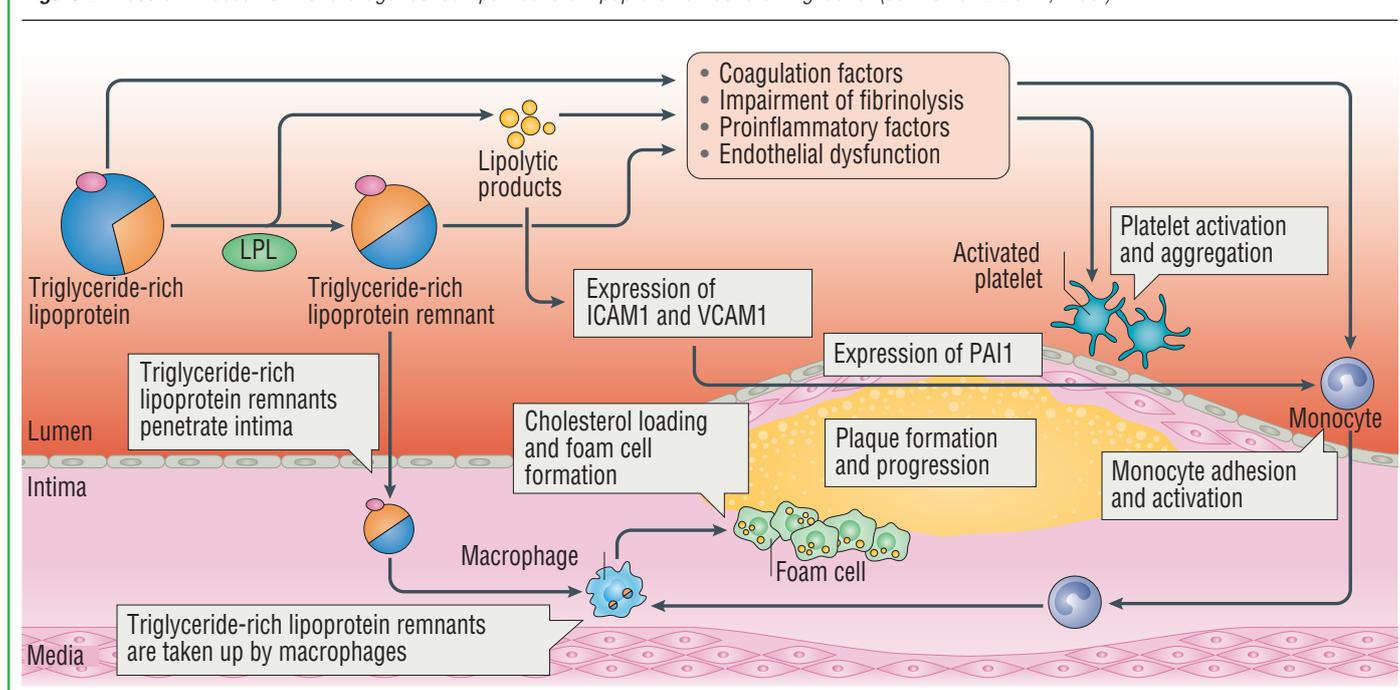
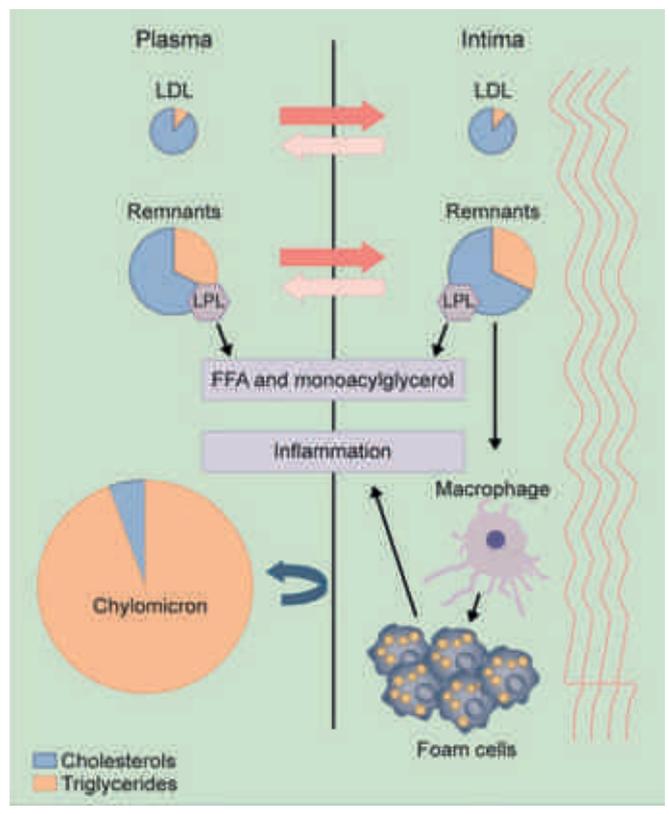


Figura 3. Meccanismi con cui TG e colesterolo residuo possono portare ad aterosclerosi (da: Karalis DG 2017; mod.).

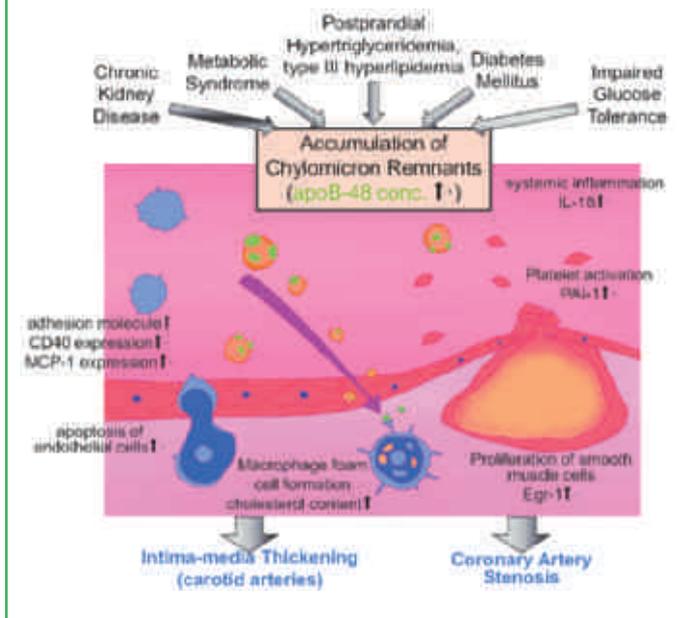


Questo concetto è stato confermato da recenti studi, che hanno evidenziato come la presenza di elevati livelli plasmatici di lipoproteine ricche in TG e/o dei loro remnants per lunghi periodi di vita siano associati a un aumentato rischio di cardiopatia ischemica, indipendentemente dalla presenza di livelli di colesterolo HDL al di sotto della norma.

Molti disordini metabolici: ipertrigliceridemia postprandiale, iperlipidemia di tipo III, sindrome metabolica, diabete mellito, ridotta tolleranza al glucosio e malattia renale cronica sono correlati all'accumulo di chilomicroni remnants e all'elevata concentrazione di apolipoproteina (apo) B-48.

I chilomicroni remnants nel siero possono penetrare direttamente nella parete arteriosa e infiltrarsi nello spazio sub-endoteliale. I chilomicroni remnants aumentano l'infiammazione sistemica, l'attivazione piastrinica indotta, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'adesione dei monociti, l'apoptosi delle cellule endoteliali e la formazione delle cellule schiumose dai macrofagi (Fig. 4). I chilomicroni remnants nel siero possono penetrare direttamente nella parete arteriosa e infiltrarsi nello spazio sub-endoteliale. I chilomicroni remnants aumentano l'infiammazione sistemica,

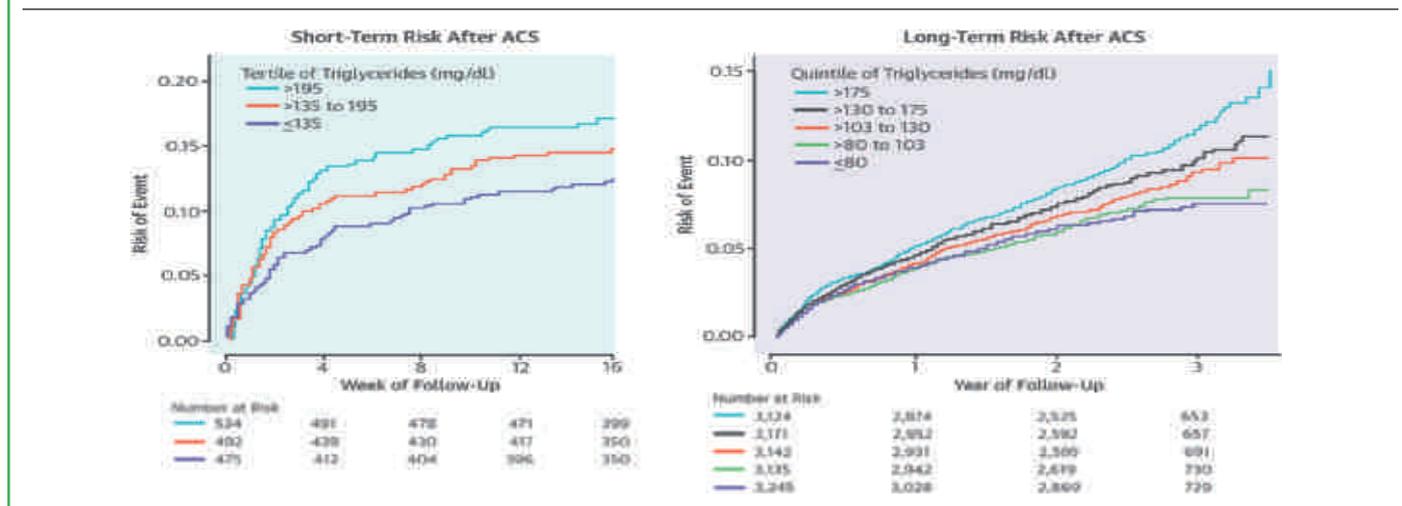
Figura 4. I chilomicroni remnants sono accumulati in molti disordini metabolici e contribuiscono alla formazione della placca aterosclerotica (da: Masuda D 2016; mod.).



l'attivazione piastrinica indotta, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'adesione dei monociti, l'apoptosi delle cellule endoteliali e la formazione delle cellule schiumose dai macrofagi. Questi cambiamenti inducono l'instabilità e la progressione della placca aterosclerotica. L'alta concentrazione di apoB-48 è correlata con l'ispessimento delle arterie carotidi e la prevalenza della stenosi dell'arteria coronaria.

Le Linee Guida congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi per la gestione delle dislipidemie riportano che sebbene il ruolo dei TG, come fattore di rischio per CVD, è stato fortemente discusso, recenti dati sono a favore del ruolo delle lipoproteine ricche di TG come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Ampi studi prospettici riportano che i TG non a digiuno predicono il rischio di malattia cardiovascolare più coerentemente dei TG a digiuno. Dati recenti da studi genetici che utilizzano una randomizzazione mendeliana hanno collegato costantemente sia i livelli di TG non a digiuno sia i livelli di colesterolo remnants, con l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. Il colesterolo remnants è un parametro calcolato in questi studi ed equivale al colesterolo totale TC = HDL-C + LDL-C. Questi dati genetici hanno rafforzato il ruolo del colesterolo remnants come causa di aterosclerosi ed eventi cardiovascolari. Recentemente il colesterolo remnants si è rivelato essere un buon indicatore surrogato di TG e remnants. Il peso dell'ipertrigliceridi-

Figura 5. Trigliceridi e rischio dopo la sindrome coronarica acuta: analisi di Kaplan-Meier, cardiopatia coronarica, morte, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico, arresto cardiaco con rianimazione od ospedalizzazione dopo sindrome coronarica acuta (da: Schwartz GS 2015; mod.).



demia come fattore di rischio CVD è evidenziato dal fatto che circa un terzo degli individui adulti ha livelli di TG >1,7 mmol/l (150 mg/dL).

Livelli plasmatici moderatamente elevati di trigliceridi aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, anche nei pazienti trattati con statine per ridurre i livelli di LDL-C (Fig. 5). Un recente studio ha dimostrato, in pazienti che avevano avuto una sindrome coronarica acuta trattati efficacemente con le statine, che i trigliceridi a digiuno predicono il rischio cardiovascolare sia a breve termine che a lungo termine.

Trattamento dell'ipertrigliceridemia

Interventi sullo stile di vita

I livelli elevati di trigliceridi possono essere ridotti molto più efficacemente da interventi sullo stile di vita rispetto agli elevati livelli di LDL-C. La perdita di peso è uno degli approcci più importanti ed efficaci per l'abbassamento di elevati livelli di trigliceridi, indipendentemente dal metodo utilizzato per raggiungerlo. La riduzione dell'assunzione di monosaccaridi e disaccaridi e l'astinenza o l'assunzione di quantità minima di alcol, in particolare quando bevuto con un pasto, sono cruciali. È essenziale ridurre l'assunzione di carboidrati, saccarosio e/o sostanze ad alto contenuto di fruttosio, assieme all'aumento dell'attività fisica. Il consumo di fruttosio stimola la lipogenesi epatica e determina livelli elevati di trigliceridi. È stato anche dimostrato che il consumo di bevande analcoliche ad alto contenuto zuccherino aumenta il carico glicemico e i livelli sierici di trigliceridi e

potrebbe aumentare la resistenza all'insulina, aumentando di conseguenza il rischio di malattia coronarica.

Terapia farmacologica

Statine

Le statine sono indiscutibilmente efficaci nell'abbassare i livelli elevati di LDL-C, ma i risultati della meta-analisi VOYAGER mostrano che nonostante terapie ad alta intensità con alte dosi di statine, circa il 50% dei pazienti con ipertrigliceridemia non raggiunge i livelli target di trigliceridi (<1,7 mmol/l o <150 mg/dl). In effetti le statine sono farmaci utilizzati principalmente per ridurre i livelli di LDL-C, ma i loro effetti sui livelli di trigliceridi sono molto più modesti. L'atorvastatina, tuttavia, può ridurre significativamente i livelli di lipoproteine remnant ricche di trigliceridi, che favoriscono l'incremento delle dimensioni delle LDL quando i livelli di trigliceridi sono alti.

Fibrati

Gli effetti dei fibrati sui lipidi sono mediati principalmente tramite l'interazione con i peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs o recettori attivati da proliferatori perossisomiali).

Nel Helsinki Heart Study il gemfibrozil (che strutturalmente non è un fibrato, ma ha un effetto di riduzione dei trigliceridi come i fibrati) ha prodotto una riduzione dell'infarto miocardico non fatale e delle rivascolarizzazioni, senza effetti significativi su ictus, morte cardiovascolare o mortalità per tutte le cause. Nel FIELD Study il fenofibrato non ha ridotto significativamente l'endpoint primario di eventi coronarici (morte cardiaca o infarto miocardico non fatale), ma ha ri-

dotto gli eventi cardiovascolari totali, principalmente a causa di una riduzione dell'infarto miocardico non fatale e delle rivascolarizzazioni.

Nel Veterans Affairs HDL Intervention Trial, che era principalmente indirizzato verso l'aumento dei livelli di HDL-C con gemfibrozil, solo l'aumento del livello di HDL-C durante il trattamento era in grado di prevedere, in modo significativo, la riduzione del rischio di eventi coronarici per l'analisi multivariata; né i livelli di trigliceridi né quelli del LDL-C al basale o durante lo studio erano in grado di predire gli eventi coronarici. Questi risultati sono stati successivamente confermati in una meta-analisi. Tuttavia studi angiografici hanno mostrato che la terapia con fibrati può attenuare la progressione dell'aterosclerosi, anche se l'effetto sulla progressione di ispessimento intima-media non è stato costante. Il Bezafibrate Infarction Prevention study, un grande trial randomizzato, non ha mostrato alcun beneficio significativo di bezafibrato per l'endpoint primario (un composito di infarto miocardico fatale e non fatale più morte improvvisa) in pazienti ad alto rischio per un precedente evento cardiaco. I fibrati non vengono quasi mai usati come monoterapia per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, ma sono per lo più combinati con statine. Tale combinazione è raccomandata per i pazienti che hanno elevati livelli di trigliceridi più bassi livelli di HDL-C. Nello studio ACCORD il beneficio del trattamento combinato con fenofibrato e simvastatina era limitato al sottogruppo di pazienti con dislipidemia aterogena (livelli elevati di trigliceridi e basse concentrazioni plasmatiche di HDL-C). Una meta-analisi dei principali trial con fibrati ha confermato questo risultato, ma era un dato indicativo e non definitivo. Da notare che tutti i trial con fibrati sono stati focalizzati sulla popolazione generale e non su soggetti con ipertrigliceridemia.

Dato che fibrati e statine sono entrambi associati a un aumentato rischio di miopatia, il rischio di questo effetto negativo potrebbe essere aumentato quando questi farmaci sono co-somministrati, in particolare se la dose di statina è alta. Tuttavia, nell'ACCORD Trial e altri studi, la combinazione di fenofibrato e simvastatina non ha aumentato l'incidenza di miopatia, miosite o rhabdomiolisi.

Gemfibrozil non dovrebbe essere usato in associazione con statine, perché il rischio di miopatia con questa combinazione è di 15 volte più alto, in conseguenza della maggiore esposizione a entrambi i farmaci e della ridotta clearance renale di statine a causa dell'inibizione della glucuronidazione delle statine.

Acidi grassi omega 3

Gli acidi grassi omega tre sono stati testati in numerosi

trial farmacologici con l'obiettivo di verificarne l'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Sono state condotte anche alcune metanalisi che hanno dato risultati a volte discordanti, anche in conseguenza della difformità degli studi utilizzati. L'utilizzo di omega tre, alla dose da 1 a 1,8 g/die in soggetti in prevenzione secondaria ha dimostrato la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari sia fatali che non fatali e anche della mortalità per tutte le cause.

Lo studio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) su di una popolazione giapponese composta da oltre 18.600 soggetti, di cui circa 15.000 in prevenzione primaria e i restanti in prevenzione secondaria, ha dimostrato che l'utilizzo di 1,8 g/die di omega tre aggiunti a una statina è in grado di ridurre del 19% gli eventi cardiovascolari. Interessante notare come in questo studio, nella sottopopolazione con elevati livelli di trigliceridi e basse HDL, la riduzione degli eventi sale al 53%.

Recentemente sono stati presentati i risultati del REDUCE-IT, studio randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato 8.179 pazienti (70% con malattia cardiovascolare accertata e il 30% con diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare) che, nonostante fossero già in terapia con statine, avevano alti livelli di trigliceridi (da 150 a 499 mg/dL) e con LDL-C da 41 a 100 mg/dl con un valore mediano di 74 mg/dl. Sono stati assegnati in modo casuale a 2 g di un prodotto a base di acidi grassi omega-3 altamente purificato due volte al giorno o placebo e sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I risultati hanno mostrato riduzioni ampiamente significative del 25% nell'endpoint primario dello studio (un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile) e un NNT per prevenire un evento solamente di 21 (Fig. 6). Anche nell'endpoint secondario di

Figura 6. Studio REDUCE-IT: endpoint primario. Morte CV, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile (da: Bhatt DL 2019; mod.).

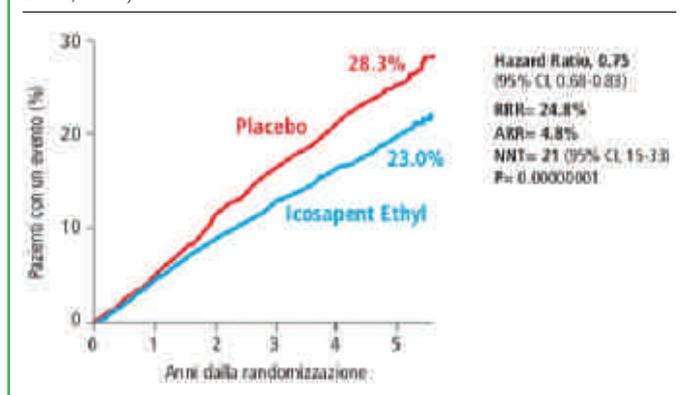
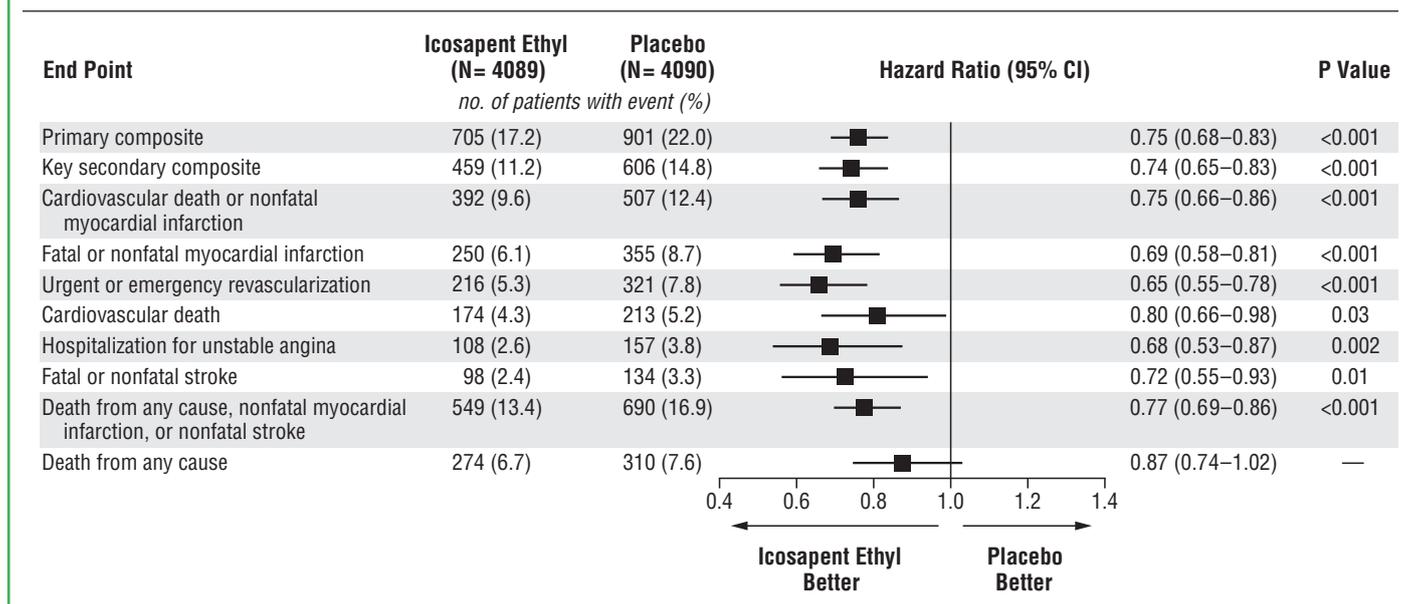


Figura 7. Test gerarchico degli endpoint. Viene mostrato il piano prestabilito per il test gerarchico degli endpoint. I tassi di tutti gli endpoint fino alla morte per qualsiasi causa erano significativamente inferiori nel gruppo degli icosapenti etilici rispetto al gruppo placebo (da: Bhatt DL 2019; mod.).



morte, infarto del miocardio o ictus si è avuta una riduzione significativa del 26% con un NNT di 28 per prevenire un evento. La solidità dei risultati dello studio REDUCE-IT è confermata dal fatto che le percentuali di tutti gli endpoint predefiniti dello studio, sia singoli che compositi, sono risultati significativamente inferiori nel gruppo in trattamento rispetto al gruppo placebo (Fig. 7). Inoltre, anche tutti i sottogruppi predefiniti si sono dimostrati a favore del gruppo in trattamento. Gli Autori hanno affermato che il risultato ottenuto nello studio REDUCE-IT è andato ben oltre alle loro aspettative e che la riduzione dei trigliceridi non può spiegare da sola l'entità del risultato ma entrano in gioco altri effetti degli acidi grassi omega 3, tra cui l'azione antiinfiammatoria, evidenziata con la riduzione della Proteina C Reattiva (hsCRP) dopo due anni di trattamento. Dopo che precedenti studi (Risk and Prevention Trial, ORI-

GIN) non erano riusciti a dimostrare l'efficacia dell'utilizzo di omega 3 sugli eventi cardiovascolari in prevenzione primaria, recentemente lo studio VITAL ha invece evidenziato l'efficacia degli omega-3 nella prevenzione primaria dell'infarto del miocardio. Lo studio VITAL è stato condotto su una popolazione di 25.871 americani adulti (età media 50 anni per gli uomini, 55 per le donne), senza storia di malattia cardiovascolare pregressa. I soggetti sono stati trattati con 1 g/die di omega-3 o placebo (e/o con Vitamina D3) per una durata di 5,3 anni. Dallo studio è emersa una riduzione del rischio di infarto del miocardio pari al 28% e del rischio di infarti fatali addirittura del 50%. L'effetto è stato maggiore tra i partecipanti che consumavano poco pesce (meno di 1,5 porzioni la settimana), tra i quali anche la riduzione degli eventi cardiovascolari totali è risultata significativa e pari al 19%.

Bibliografia

- Arca M, Borghi C, Pontremoli R et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: Their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(3):197-205.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016;37:2999-3058.
- D'Addato S, Palmisano S, Borghi C. How important are triglycerides as risk factors? *J Cardiovasc Med* 2017;18(suppl 1):e7-e12.
- Karalis DG. A Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertriglyceridemia: A Focus on High Dose Omega-3 Fatty Acids. *Adv Ther* 2017;34:300-323.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(1):23-32.
- Masuda D, Shizuya Y. Enhanced Intestinal Absorption of Cholesterol along with Increased Chylomicron Remnants for De novo Progression of Coronary Stenosis. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:1-15.
- Reiner Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(7):401-411.
- Schwartz GS, Abt M, Bao W et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2267-2275.

