

ALESSANDRO FILIPPI

Medico Generale,
Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare,
Società Italiana di Medicina Generale

Nello scorso numero (al quale rimandiamo per chi desideri rivedere un preciso profilo di questo farmaco) si è analizzato l'utilizzo dei PUFA, di recente ammessi al rimborso SSN, come arma di prevenzione della morte cardiaca improvvisa. In questo articolo esaminiamo l'utilizzo degli Omega-3 per il trattamento delle ipertrigliceridemie, i cui rapporti con il rischio cardiovascolare sono, almeno per la Medicina Generale, meno conosciuti rispetto a quanto si sa sul colesterolo.

IPERTRIGLICERIDEMIA

I problemi del Medico Generale:

- quali sono i livelli d'ipertrigliceridemia meritevoli di attenzione in relazione ai contesti clinici in cui vengono a collocarsi;
- quali sono le misure dietetiche (e di stile di vita) che debbono essere utilizzate prima della prescrizione del farmaco e, comunque, continuate anche successivamente;
- esistono altre misure farmacologiche alternative.

LE IPERTRIGLICERIDEMIE

Tutte le lipoproteine contengono trigliceridi, anche se in misura differente tra loro. Solo alcune sono però correlate all'aterosclerosi e, di conseguenza, solo le frazioni di trigliceridi riferibili a quelle lipoproteine hanno rilevanza per il rischio CV; in particolare risultano importanti le piccole VLDL (*very low density lipoproteins*) e le IDL (*intermediate density lipoproteins*). Attualmente queste frazioni lipoproteiche non vengono rilevate nei normali laboratori e non sono quindi disponibili nell'ambito della normale pratica clinica. È però noto che i soggetti con iperlipidemia combinata familiare e con sindrome metabolica sono caratterizzati da livelli elevati di IDL e piccole VLDL.

I trigliceridi legati alle grandi VLDL ed ai chilomicroni non hanno sostanziale rilevanza per i processi aterosclerotici, ma possono favorire la comparsa di pancreatite; le forme familiari relativamente più comuni in questi casi sono l'ipertrigliceridemia familiare e il deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo CII.

La riduzione dell'ipertrigliceridemia ha quindi lo scopo di diminuire gli eventi cardiovascolari o il rischio di pancreatite. I soggetti a rischio per un problema o per l'altro

costituiscono gruppi differenti tra loro, identificabili con ragionevole accuratezza in base alle alterazioni del quadro lipidico.

COSA DICONO LE LINEE GUIDA

Le linee guida Europee per la prevenzione cardiovascolare (Wood et al. Eur Heart J 1998;19:1434-503) affermano che livelli di trigliceridi superiori a 2 mMol/dl (180 mg/dl) rappresentano un marker di aumentato rischio coronarico. Questo parametro non viene però utilizzato direttamente nella valutazione del rischio coronarico e non vengono posti per esso obiettivi terapeutici, anche se si afferma che, nella scelta del farmaco ipolipemizzante, si dovrà tener conto dei livelli di trigliceridi.

Molto più dettagliate sono le indicazioni contenute nelle linee guida USA (NCEP ATP III 2001) e quanto riportato in seguito è pertanto ricavato principalmente da questo documento.

Può essere utile rivedere rapidamente le caratteristiche cliniche delle varie dislipidemie familiari sopra menzionate e il loro significato in termini di rischio coronarico o di pancreatite.

L'iperlipidemia combinata familiare è la più comune forma genetica di dislipidemia (circa 1/200), a distribuzione familiare. Il rischio di coronaropatia è aumentato.

Nell'ipertrigliceridemia familiare esiste un aumentato rischio di pancreatite e, forse, anche di malattie cardiovascolari.

Il documento NCEP ATP III identifica una situazione clinica, denominata "sindrome metabolica" caratterizzata da un rischio particolarmente elevato per eventi coronarici. Si tratta di una situazione molto più frequente rispetto alle sindromi familiari sopra riportate ed è in costante

TABELLA I
Classificazione dell'ipertrigliceridemia.

| | |
|------------------------------|--------------|
| • Trigliceridi normali | < 150mg/dl |
| • Trigliceridi border-line | 150-199mg/dl |
| • Trigliceridi elevati | 200-499mg/dl |
| • Trigliceridi molto elevati | ≥ 500mg/dl |

TABELLA II
Cause principali di ipertrigliceridemia.

Ipertrigliceridemia border-line: 150-199 mg/dl

- Soprappeso ed obesità
- Inattività fisica
- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcolici
- Diete molto ricche in carboidrati (> 60% dell'energia totale)
- Altre malattie: diabete, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- Alcuni farmaci: corticosteroidi, inibitori delle proteasi (terapia per HIV), beta-bloccanti, estrogeni per via orale, tamoxifene, retinoidi
- Fattori genetici (vari polimorfismi genetici)

Ipertrigliceridemia elevata: 200-499 mg/dl

- Come per ipertrigliceridemia border-line tranne che per fattori genetici*
- Iperlipidemia familiare combinata
- Ipertrigliceridemia familiare
- Disbetalipoproteinemia familiare

Ipertrigliceridemia molto elevata: ≥ 500 mg/dl

- Come per ipertrigliceridemia elevata, spesso con associazione tra le componenti genetiche sopra menzionate e fattori legati a terapie, malattie concomitanti e abitudini di vita errate
- Deficit familiare di lipoproteinlipasi
- Deficit familiare di apolipoproteina CII

* = Tanto maggiori sono i livelli di trigliceridi, tanto più rilevante è la componente genetica.

aumento, anche a causa del mutare delle abitudini alimentari e degli stili di vita non salutari. I pazienti che presentano questo problema hanno una probabilità di eventi maggiore rispetto a quella prevedibile utilizzando gli usuali parametri di rischio (età, sesso, fumo, diabete, colesterolo totale e HDL, PA). In particolare il rischio rimane superiore anche a parità di livelli di colesterolo LDL, parametro che mostra migliore correlazione con il rischio coronarico rispetto al colesterolo totale. Per le caratteristiche della sindrome vedi Tabella III.

Pur in assenza di una definizione "perfetta" di questa sindrome, i soggetti che la presentano possono essere identificati con ragionevole accuratezza in base ai seguenti criteri:

Obesità addominale

- ➡ Uomini circonferenza vita >102 cm
- ➡ Donne circonferenza vita > 88 cm

Trigliceridi ≥ 150 mg/dl

HDL

- ➡ Uomini < 40 mg/dl
- ➡ Donne < 50 mg/dl

Pressione arteriosa ≥ 130/85 mmHg

Glicemia a digiuno 110-125 mg/dl

Il livello di trigliceridi insieme alla caratterizzazione del paziente (tipo di dislipidemia familiare, presenza di sindrome metabolica, ecc.) consente quindi di esprimere un giudizio in merito al rischio di eventi cardiovascolari o alla probabilità di comparsa di pancreatite.

Il significato clinico e le priorità dell'intervento terapeutico in relazione al livello di trigliceridi ed alla condizione

TABELLA III
Sindrome metabolica: caratteristiche.

- Obesità addominale
- Dislipidemia aterogenetica*
- Aumentata PA
- Resistenza all'insulina +/- intolleranza al glucosio
- Stato pro-trombotico
- Stato pro-infiammatorio

* = La dislipidemia aterogenetica è caratterizzata da aumento di trigliceridi, IDL e piccole VLDL e ridotte HDL. Non necessariamente il quadro lipidico determinabile con i comuni esami di laboratorio risulta notevolmente alterato e questa situazione può essere presente anche con alterazioni apparentemente minori.

TABELLA IV
Ipertrigliceridemia: significato clinico e priorità terapeutiche.

- *Ipertrigliceridemia border-line: 150-199 mg/dl*
 - Marker per dislipidemia aterogena e per sindrome metabolica
 - Obiettivo primario: raggiungere adeguati livelli di colesterolo (LDL) secondo linee guida
 - Adottare adeguati stili di vita (Tab. V)
 - Non indicata terapia farmacologica per la sola ipertrigliceridemia
- *Ipertrigliceridemia elevata: 200-500 mg/dl*
 - Marker per dislipidemia aterogena e sindrome metabolica
 - Marker per possibili forme genetiche
 - Obiettivo primario: raggiungere adeguati livelli di colesterolo (LDL) secondo linee guida, soprattutto in caso di forme familiari ad elevato rischio cardiovascolare, dislipidemia aterogena e sindrome metabolica
 - Obiettivo secondario: ridurre trigliceridemia, soprattutto in caso di forme familiari ad elevato rischio cardiovascolare, dislipidemia aterogena e sindrome metabolica
 - Adottare adeguati stili di vita (Tab. V) con massima attenzione a peso ed esercizio fisico
 - Terapia farmacologica per ipertrigliceridemia se l'approccio non farmacologico non risulta adeguato: fibrati, olio di pesce
- *Ipertrigliceridemia molto elevata: > 500mg/dl*
 - Marker di sindrome metabolica
 - Marker di diabete mellito tipo 2
 - Obiettivo primario: ridurre trigliceridi per evitare la pancreatite (quando si supera il valore di 1000 mg/dl il rischio diviene proporzionale all'incremento dei trigliceridi; valori \geq 2000 mg/dl costituiscono una situazione d'urgenza)
 - Obiettivo secondario: prevenzione della malattia coronarica, soprattutto in caso di sindrome metabolica
 - Misure non farmacologiche e, generalmente, farmacologiche
 - Se trigliceridi > 1000 mg/dl dieta con < 15% di calorie da lipidi e terapia farmacologica, anche in associazione

clinica sono sintetizzate nella Tabella IV.

L'intervento su dieta e stile di vita è considerato quindi sempre il fondamento nella terapia dell'ipertrigliceridemia. I punti di maggior importanza sono elencati in Tabella V.

CONCLUSIONI

L'utilizzo dei PUFA (sempre congiuntamente alle misure non farmacologiche) è da considerarsi in caso di:

- a) ipertrigliceridemie elevate con inadeguata risposta alla terapia non farmacologica;
- b) ipertrigliceridemie molto elevate con inadeguata risposta alla terapia non farmacologica.

Nell'*ipertrigliceridemia elevata* l'obiettivo primario è la prevenzione CV; in primo luogo dovranno essere implementati i provvedimenti già previsti dalle linee guida (misure non farmacologiche, controllo delle dislipidemie con statine quando indicato, controllo ipertensione arteriosa quando indicato) e, se persiste rischio elevato, si possono aggiungere i PUFA. In questo caso, in analogia a quanto già previsto per la prevenzione secondaria, il dosaggio dovrebbe essere di una capsula al giorno.

Nell'*ipertrigliceridemia molto elevata* l'obiettivo è la prevenzione primaria CV per i pazienti ad alto rischio (alcune forme familiari, diabete, sindrome metabolica, ecc.), con le stesse modalità sopra riportate. La prevenzione della pancreatite è invece l'obiettivo primario in presenza di trigliceridi > 1000 mg/dl e l'intervento prevede rigorose misure non farmacologiche e dosaggio di PUFA fino a 3 capsule al dì.

In tutte queste indicazioni, i fibrati possono rappresentare un'alternativa (con l'attenzione del caso se si considera l'associazione con statine) e sono generalmente il farmaco di prima scelta nelle linee guida americane; è possibile l'associazione fibrati-PUFA nelle forme d'ipertrigliceridemia molto elevata.

Può essere utile ricordare che aglio, farmaci "alternativi" o di erboristeria non hanno, attualmente, sufficienti prove di efficacia per essere utilizzati in questi casi.

PS NCEP: sito del *National Heart, Lung and Blood Institute* (<http://www.nhlbi.nih.gov/>)
 Linee guida europee: sito della *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/main.htm>)

TABELLA V
Interventi non farmacologici
fondamentali nel trattamento
dell'ipertrigliceridemia.

- Controllo del peso corporeo
- Attività fisica regolare
- Cessazione del fumo di sigaretta
- Riduzione del consumo di alcolici (se eccessivo; totale per ipertrigliceridemia > 1000mg/dl)
- Abbandono di diete ricche in carboidrati

Bibliografia

- de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. *Dietary prevention of sudden cardiac death.* Eur heart J 2002;23:277-285
- Fegan PG, Macleod KM, Tooke JE, Shore AC. *n-3 NEFA: vascular implication.* Eur Heart J 2002;23:185-187
- Franzosi MG, Brunetti M, Marchioli R, Marfisi RM, Tognoni G, Valagussa F. *Cost-effectiveness analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) after myocardial infarction: results from Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-Prevenzione Trial.* Pharmacoeconomics 2001;19:411-20.
- GISSI-Prevenzione. *Investigators Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial.* Lancet 1999;354:447-55.
- Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. *Intake of fish and omega-3 fatty acids and the risk of stroke in women.* JAMA 2001;285:304-12.
- Katan MB. *Fish and heart disease.* N Eng J Med 1995;332:1024-25.
- Mori TA, Beilin LJ. *Long-chain omega-3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction.* Curr Opin Lipidol 2001;12:11-7.
- National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III 2001.
- O'Keefe JH, Harris WS. *From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age.* Mayo Clin Proc 2000;75:607-14.
- Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, et al. *Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy and the Netherlands.* Am J Epidemiol 2000;151:999-1006.
- Schmidt EB, Skou HA, Christensen JH, Dyerberg J. *N-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implication for public health.* Public Health Nutr 2000;3:91-8.
- Task Force on Sudden Death of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2001;22:1374-450.
- Task force report on Prevention of coronary heart disease in clinical practice.* Eur Heart J 1998;19:1434-503.
- Ventriglia G, Bernini F, Poli A. *Dislipidemie.* Pisa: Pacini Editore 2001.

Il parere dell'esperto

Omega-3 e trigliceridi

La somministrazione di acidi grassi della serie *Omega-3* porta ad una riduzione significativa della trigliceridemia influenzando dunque i livelli di uno dei principali fattori di rischio lipidico per malattie vascolari. Dal punto di vista del farmacologo la comprensione del meccanismo attraverso il quale questo farmaco agisce è di grande rilevanza per potere individuare le condizioni di alterato metabolismo nelle quali il farmaco sarà più efficace e potere, quindi, suggerire al medico quali siano i pazienti che più beneficranno di questo trattamento.

Studi sperimentali e clinici hanno documentato che gli acidi grassi *Omega-3* sopprimono la produzione epatica di lipoproteine ricche in trigliceridi e ne accelerano, in parte, la rimozione. L'azione sulla produzione dei trigliceridi avviene in massima parte a livello dell'epatocita ed è legata ad una ridotta produzione di apolipoproteina B, la parte proteica delle VLDL. Ne consegue una ridotta immissione in circolo di trigliceridi.

Per quanto riguarda l'aumentata rimozione dei trigliceridi (quindi delle VLDL) è da correlarsi ad un incremento dell'attività della lipasi lipoproteica, enzima localizzato a livello dell'endotelio vascolare che risulta essere il principale determinante della rimozione dei trigliceridi dal circolo in periferia. Non a caso soggetti con deficit parziale di attività della lipasi lipoproteica sono ipertrigliceridemici.

Poiché l'ipertrigliceridemia che si osserva normalmente a digiuno si esplica attraverso alterazione o della secrezione o del catabolismo dei trigliceridi, gli acidi grassi *Omega-3* sono in grado di ridurre i livelli elevati di trigliceridi nella grande maggioranza dei casi di ipertrigliceridemia endogena. Tuttavia una popolazione specifica che beneficerà in modo particolare è quella rappresentata dai pazienti affetti da iperlipidemia familiare combinata, condizione di alto rischio cardiovascolare che è presente nella popolazione generale in circa un soggetto su 200. Questi pazienti hanno un fenotipo spesso caratterizzato da ipertrigliceridemia ed un profilo lipoproteico altamente aterogenico conseguente ad un marcato aumento della produzione di apo B epatica: sono quindi il bersaglio ideale per una terapia con acidi grassi della serie *Omega-3*.

Alberico L. Catapano

*Ordinario di Farmacologia, Università di Milano
 Direttore, Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi*