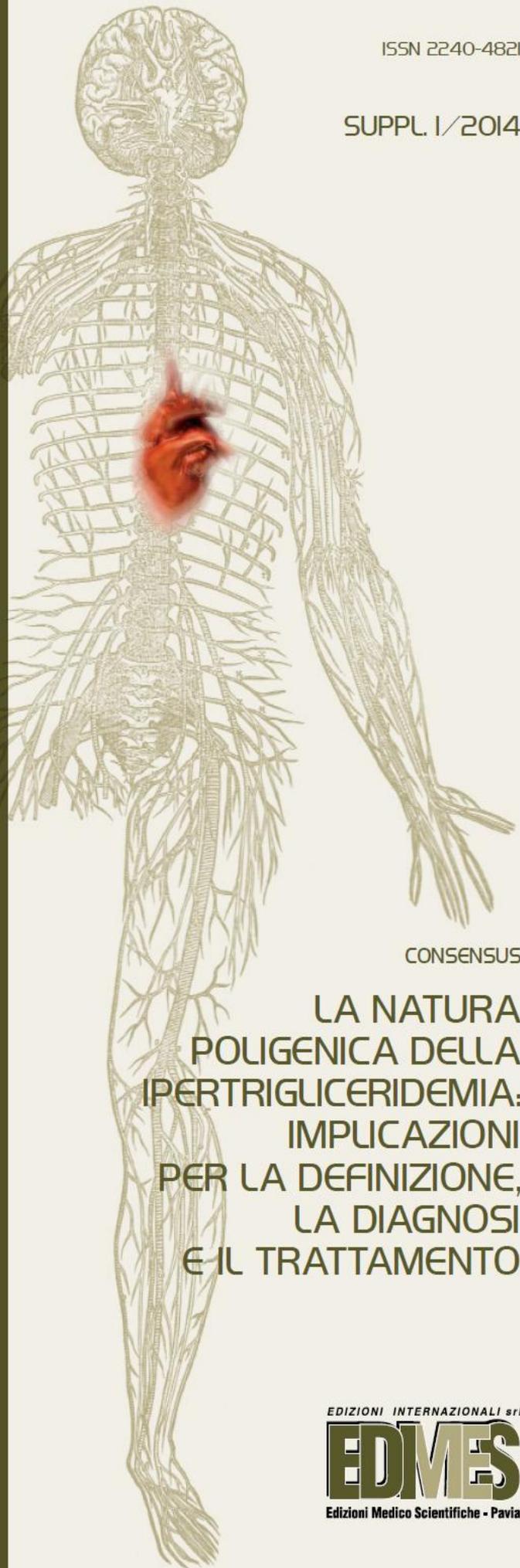


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

SUPPL. 1/2014



CONSENSUS

LA NATURA
POLIGENICA DELLA
IPERTRIGLICERIDEMIA:
IMPLICAZIONI
PER LA DEFINIZIONE,
LA DIAGNOSI
E IL TRATTAMENTO

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

A. Ventura
G. Crepaldi
R. Fellin
E. Mannarino
A. Mezzetti
G.F. Salvioli

Direttore responsabile

M. Averna (Palermo)

Redattori capo

S. Calandra (Modena)
R. Fellin (Ferrara)

Comitato di Redazione

P. Abete (Napoli)
M. Averna (Palermo)
F. Bernini (Parma)
L. Cattin (Trieste)
C. Cortese (Roma)
M. Di Bari (Firenze)
S. Panico (Napoli)
A. Poli (Milano)
G. Schillaci (Perugia)
F. Sofi (Firenze)
G. Zuliani (Ferrara)

Segreteria editoriale

Roberto Zecca
Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

SOMMARIO

Consensus

LA NATURA POLIGENICA DELLA IPERTRIGLICERIDEMIA: IMPLICAZIONI PER LA DEFINIZIONE, LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO

Versione in italiano a cura di
**MARCELLO ARCA, OVIDIO BRIGNOLI,
SEBASTIANO CALANDRA, RENATO FELLIN,
ALESSANDRO FILIPPI, GERARDO MEDEA,
MASSIMO UGUCCIONI
PER ANMCO, SIMG E SISA**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - PAVIA

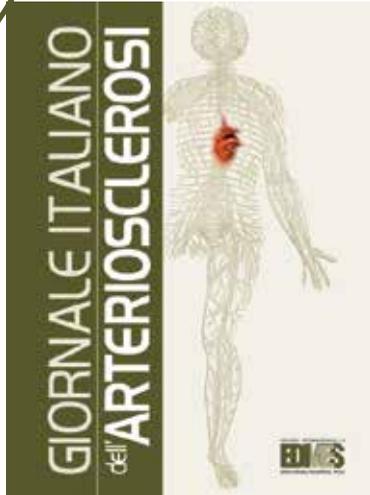
Via Riviera, 39 • 27100 Pavia
Tel. 0382 526253 r.a. • Fax 0382 423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Consiglio Direttivo SISA

M. Averna - *Presidente*
E. Arosio
F. Bernini
F. Cipollone
A. Corsini
G. Marotta
S. Muntoni
A. Solini
G. Vaudo
R. Fellin - *Past President*
M. Arca - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Abruzzo)
Raffaele Amoroso (Calabria)
Gennaro Marotta (Campania)
Patrizia Tarugi (Emilia Romagna)
Roberto Volpe (Lazio)
Livia Pisciotta (Liguria)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte)
Antonio Manca (Sardegna)
Francesco Purrello (Sicilia)
Maria Boddi (Toscana)
Enrico Arosio (Triveneto)
Leonella Pasqualini (Umbria)



Norme editoriali

Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382 526253 r.a. - Fax 0382 423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 45,00, per l'estero € 55,00. I versamenti possono essere eseguiti con assegno bancario o vaglia postale presso la Divisione Periodici dell'Editore.

Periodicità

Quadrimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIE DI ARTICOLI

a) Rassegne

Si tratta di articoli sollecitati ad esperti invitati

dal Comitato di redazione. La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

b) Opinioni di esperti

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, e riguardanti commenti ed opinioni su temi di particolare attualità.

c) Lavori originali

La rivista è disposta ad accogliere un numero limitato di lavori originali, particolarmente nell'ambito della ricerca sanitaria, che saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

d) Casi Clinici

Si tratta della presentazione di un caso clinico emblematico, preparato su richiesta da esperti, che ha lo scopo di rafforzare gli standard di comportamento clinico (diagnostici e terapeutici) basati sulle evidenze.

e) Il Forum dei Lettori

In questo spazio verranno discussi quesiti clinici e casi reali selezionati tra quelli proposti dai lettori e raccolti con modalità varie (sito web della SISA, e-mail del Giornale, ecc.).

STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

a) Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Il Sommario non dovrà superare le 250 parole. Parole chiave. Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

Testo: L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli. Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato. Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di compar-

sa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino ad un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al. (vedasi esempio a seguire).

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

b) Opinioni di esperti

Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10, e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

c) Lavori originali

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Sommario: dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.

Parole chiave: Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

Testo: Il corpo del testo dovrà comprendere:

- a) Introduzione
- b) Materiali e metodi
- c) Risultati
- d) Discussione
- e) Tavole
- f) Figure
- g) Bibliografia.

Bibliografia:

Citazione di articoli su riviste:
Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004.

Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri

Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

INTRODUZIONE

In questo numero del GIA viene pubblicato la versione italiana di un recente documento di Consensus redatto da Robert A. Hegele per conto del Panel di Esperti della European Atherosclerosis Society (EAS). Il documento dal titolo “La natura poligenica della ipertrigliceridemia: implicazioni per la definizione, la diagnosi e il trattamento” sta per essere pubblicato su *Lancet- Endocrinology and Diabetes*. Si tratta di una revisione originale e per molti aspetti innovativa della genetica e fisiopatologia della ipertrigliceridemia.

Le recenti acquisizioni derivanti dai Genome-Wide Association Studies (GWAS) hanno portato ad un superamento delle distinzioni convenzionali tra le varie forme di ipertrigliceridemia: gli stati ipertrigliceridemici così rivisitati appaiono rappresentare un continuum in cui la gravità del fenotipo è dipendente dal peso relativo della componente monogenica rispetto al cosiddetto carico poligenico o “polygenic burden”.

Il pregio del Documento risiede a nostro avviso nella semplificazione della classificazione degli stati ipertrigliceridemici: da un lato le forme più severe con trigliceridi (TG) >885 mg/dL, dove è prevalente la etiologia monogenica con il coinvolgimento di uno dei 6 geni candidati - LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 e GPD1-, e dall'altra le forme moderate, TG da 175 mg/dL a 885 mg/dL in cui pre-

valente è il contributo poligenico. È interessante sottolineare come in quest'ultimo ambito vengano considerate come parte di uno spettro continuo forme una volta ritenute geneticamente differenti come la Iperlipidemia Familiare Combinata, la Ipertrigliceridemia isolata e la Ipertrigliceridemia Familiare: non ci sono differenze di risk score genetico tra queste forme. In altre parole il contributo poligenico è determinato dagli stessi geni ma quello che varia è il peso relativo di varianti con maggiore effetto sulla colesterolemia.

Il Documento inoltre ha il pregio di analizzare il ruolo dei TG come fattore di rischio indipendente e l'importanza della fase post-prandiale. La sezione relativa alla gestione della ipertrigliceridemia rappresenta uno strumento utilissimo soprattutto per la chiarezza dell'impostazione per la traslazione nella Medicina Clinica delle conoscenze genetiche e fisiopatologiche. La EAS promuovendo questo Documento di Consenso ha compiuto una operazione culturale di grande rilievo e siamo certi che in futuro tale interpretazione innovativa della Ipertrigliceridemia rappresenterà il nuovo “stato dell'arte”.

Il Presidente SISA

Prof. Maurizio Averna

Il Direttore Generale Fondazione SISA

Prof. Alberico L. Catapano

LA NATURA POLIGENICA DELLA IPERTRIGLICERIDEMIA: IMPLICAZIONI PER LA DEFINIZIONE, LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO

SUMMARY

Plasma triglyceride concentration is a biomarker of circulating triglyceride-rich lipoproteins and their metabolic remnants. Common mild-to-moderate hypertriglyceridaemia is typically multigenic, and determined by the cumulative burden of common and rare variants in >30 genes, as quantified by genetic risk scores. Rare autosomal recessive monogenic hypertriglyceridaemia can result from mutations of large effect in six different genes. Hypertriglyceridaemia is exacerbated by non-genetic factors. Based on recent genetic data, we re-define two hypertriglyceridaemic states:

- 1) severe (>10 mmol/L or >885 mg/dL), more likely to have a monogenic cause;
- 2) mild-to-moderate (2 to 10 mmol/L or 175 to 885 mg/dL).

Due to clustering of susceptibility alleles and secondary factors in families, biochemical screening and counselling of family members is essential, while routine genetic testing is not warranted. Treatment includes management of lifestyle and secondary factors, and pharmacotherapy. In severe hypertriglyceridaemia, intervention is indicated due to pancreatitis risk, and in mild-to-moderate hypertriglyceridaemia, is aimed at preventing cardiovascular disease, depending on triglyceride elevation, concomitant lipoprotein disturbances, and overall cardiovascular risk.

Keywords: *Genetics, Hypertriglyceridemia, Familial dyslipidemias, Non-HDL cholesterol, Lipid-lowering drugs.*

La complessità nell'eziologia e nella classificazione dell'ipertrigliceridemia (HTG) rende spesso la diagnosi e la gestione di questa patologia una sfida per molti medici di diverse specialità.

La HTG è di solito diagnosticata quando la concentrazione plasmatica dei trigliceridi (TG) a digiuno supera un valore soglia, ad esempio di 150 mg/dL (1,7 mmol/L). Spesso si definisce HTG grave quando la concentrazione plasmatica di TG è >885 mg/dL (>10 mmol/L) (1-7). Le definizioni proposte sono varie (*Tabella 1*) e nessuna di esse prevale nell'uso clinico. Gli schemi di classificazione tradizionali della HTG hanno utilizzato termini come "HTG familiare" e "iperlipidemia combinata familiare", implicando un singolo gene o un'eziologia monogenica. Tuttavia, la maggior

parte dei casi di HTG è il risultato di molteplici fattori genetici, è cioè di natura poligenica, coinvolgendo la presenza contemporanea di varianti comuni del DNA con effetto piccolo e varianti rare del DNA con effetto ampio (4). Il rischio di HTG in soggetti suscettibili è ulteriormente aggravato dall'esposizione a fattori secondari non genetici (4), tra cui fattori relativi allo stile di vita, come il sovrappeso e l'uso di alcol.

Anche se gli studi prospettici e caso-controllo hanno indicato l'elevata concentrazione plasmatica di TG come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare (CVD), resta qualche incertezza sul ruolo specifico delle lipoproteine ricche di TG nell'aterogenesi (1-7). Inoltre, trial con interventi volti a ridurre i livelli di TG hanno riportato effetti contra-

Tabella I - Ipertrigliceridemia: definizioni cliniche.

Linee guida ESC/EAS 2011 (6, 7)	Linee guida NCEP ATP III 2001 (5)	Linee guida della Endocrine Society 2012 (1)			
Categoria	TG plasmatici	Categoria	TG plasmatici	Categoria	TG plasmatici
Normale	<150 mg/dL (<1,7 mmol/L)	Normale	<150 mg/dL (<1,7 mmol/L)	Normale	<150 mg/dL (<1,7 mmol/L)
Ipertrigliceridemia	150-885 mg/dL (1,7-10 mmol/L)	Alta/ borderline	150-199 mg/dL (1,7-2,3 mmol/L)	Lieve	150-199 mg/dL (1,7-2,3 mmol/L)
				Moderata	200-999 mg/dL (2,3-11,2 mmol/L)
Ipertrigliceridemia grave	>885 mg/dL (>10 mmol/L)	Alta	200-499 mg/dL (2,3-5,6 mmol/L)	Grave	1000-1999 mg/dL (11,2-22,4 mmol/L)
		Molto alta	≥500 mg/dL (≥5,6 mmol/L)	Molto grave	≥2000 mg/dL (≥22,4 mmol/L)

EAS: European Atherosclerosis Society; ESC European Society of Cardiology; NCEP ATP III National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; TG trigliceridi.

stanti sugli esiti cardiovascolari e nessun effetto su ictus e mortalità per tutte le cause (3). Pertanto, la HTG lieve-moderata è spesso vista come un semplice marker di rischio cardiovascolare, mentre la HTG grave rimane un fattore di rischio ben noto per la pancreatite acuta (4). Sebbene sia indiscutibile la necessità di intervenire in un individuo con HTG grave, è meno chiara la risposta appropriata a una HTG lieve-moderata. Questo documento consiglia di ridefinire la HTG utilizzando una classificazione in due gruppi, per semplificarne la diagnosi e la gestione clinica.

Strategia di ricerca e criteri di selezione

I dati per questa review sono stati identificati tramite ricerca in MEDLINE, Current Contents, PubMed e nelle referenze rilevanti, utilizzando i seguenti termini di ricerca: trigliceridi, ipertrigliceridemia, iperlipidemia, familiare, monogenica, poligenica, polimorfismo, mutazione e farmacogenetica. Sono stati inclusi i principali articoli pubblicati in lingua inglese tra il

2000 e il 2013. I risultati derivano dagli incontri di discussione del Consensus Panel della European Atherosclerosis Society (EAS), organizzati e presieduti da MJC e HNG, dove sono state valutate criticamente la letteratura e le bozze di questo manoscritto: la maggior parte del documento deriva dal consenso delle opinioni di esperti.

Considerazioni sulla misurazione delle concentrazioni di trigliceridi

Nella maggior parte dei Paesi, i livelli di TG sono determinati direttamente da analisi di laboratorio sul plasma (di solito) o sul siero, dopo un periodo di digiuno di 10-12 ore. I clinici misurano ordinariamente i TG plasmatici, poiché questo è necessario per il calcolo della concentrazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) tramite la formula di Friedewald. I moderni metodi di misurazione dei TG nel plasma determinano il livello di glicerolo libero dopo azione di una lipasi specifica, cioè la somma del glicerolo formata dai TG più il glicerolo libero originale. Tut-

tavia, quest'ultimo valore è generalmente ignorato a causa della sua bassa concentrazione. Pertanto, la HTG può essere diagnosticata erroneamente in pazienti rari con deficienza della glicerolo chinasi, che hanno elevate concentrazioni di glicerolo plasmatico al basale (8). L'unica procedura che differenzia in modo affidabile le specifiche lipoproteine ricche di TG è la ultracentrifugazione seguita da elettroforesi, un metodo che viene eseguito solo in alcuni centri lipidici specializzati.

La maggior parte degli uomini - certamente nel mondo occidentale - è in uno stato di non digiuno o postprandiale per gran parte della giornata. Mentre le recenti linee guida raccomandano in modo inequivocabile la misura delle concentrazioni di TG a digiuno (1-3, 5-7), l'importanza della misurazione non a digiuno dei TG e delle altre frazioni del colesterolo è un aspetto emergente nella stratificazione del rischio CV, in quanto questi valori riflettono in parte la capacità dell'individuo di eliminare i lipidi postprandiali. Recenti studi hanno mostrato che, nonostante l'aumento postprandiale dei TG, le variazioni quantitative in altri lipidi, lipoproteine e apolipoproteine appaiono minime in risposta all'assunzione di un pasto medio nella maggior parte degli individui (9, 10). Al contrario, nei soggetti dislipidemicici con o senza insulino-resistenza, l'area sotto la curva in condizione postprandiale per le lipoproteine ricche di TG può essere aumentata di quattro volte o più, con modifiche consistenti nel rimodellamento delle lipoproteine, portando ad un aumento del carico di colesterolo potenzialmente aterogeno in queste particelle (10).

Gli elevati livelli di TG non a digiuno sono anche fortemente associati ad un aumentato rischio di infarto miocardico, ictus ischemico e morte precoce (11-12). Le evidenze recenti suggeriscono che

i livelli non a digiuno delle lipoproteine ricche in TG o dei loro remnant sono fattori causali per la cardiopatia ischemica e l'infarto miocardico (13, 14). I livelli non a digiuno di colesterolo totale, TG, lipoproteine ad alta densità (HDL), colesterolo non-HDL, colesterolo LDL, apolipoproteina B (apoB), apoA-I, rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL e rapporto apoB/apoA-I sono anche associati a un aumento del rischio di CVD (9). Questi risultati suggeriscono che, rispetto ai lipidi a digiuno, i profili lipidici non a digiuno non solo sono utili, ma forse altrettanto o più informativi per la previsione del rischio di CVD, semplificando il processo di campionamento. Questo approccio è già stato adottato clinicamente in alcuni Paesi scandinavi.

Trigliceridi e rischio di CVD

Il ruolo dei livelli plasmatici elevati dei TG e delle lipoproteine ricche in TG nelle CVD è stato recentemente rivisto (1-3). L'entità del contributo dei TG al rischio CV e il meccanismo esatto (o i meccanismi) attraverso cui le lipoproteine ricche in TG esercitano il loro effetto (o effetti) sulla parete vascolare sono stati solo parzialmente stabiliti. Che i livelli di TG non a digiuno siano rilevanti per il rischio di CVD è evidente da recenti ampi studi prospettici a lungo termine nella popolazione generale (11), avvalorando così l'ipotesi di Zilversmit che l'aterosclerosi è, almeno in parte, un fenomeno postprandiale (15). Infatti, le lipoproteine ricche in TG, come le lipoproteine a densità intermedia (IDL) e le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), possono essere particolarmente suscettibili di intrappolamento all'interno della parete arteriosa, mentre i chilomicroni nascenti e le VLDL molto grandi hanno dimensioni troppo elevate (15-19). In linea con questo concetto, recenti studi

di randomizzazione mendeliana indicano che la presenza per tutta la durata della vita di elevati livelli plasmatici di lipoproteine ricche in TG e/o dei loro remnant sono causalmente associati con un aumentato rischio di cardiopatia ischemica (13, 14), indipendentemente dalla presenza di livelli di colesterolo HDL al di sotto della norma (11).

Il rischio relativo di malattia cardiovascolare derivante da un aumento di 1 mmol/L nei TG plasmatici 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 (3). Altri studi in varie coorti hanno confrontato i terzi 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 (2). Le valutazioni europee e nordamericane della Emerging Risk Factors Collaboration hanno indagato 302.430 persone senza malattia cardiovascolare al basale in 68 studi prospettici. L'hazard ratio (HR) di malattia cardiovascolare era 1,37 per una deviazione standard di TG (IC 95% 1,31-1,42) dopo aggiustamento per fattori di rischio non lipidici (20).

Tuttavia, questo effetto veniva sostanzialmente perso dopo aggiustamento per il colesterolo HDL e non-HDL (HR 0,99; IC 95% 0,94-1,05) (20); il solo colesterolo HDL indeboliva ma non aboliva l'associazione (Kausik Ray, comunicazione personale). È importante sottolineare che, anche in campioni raccolti non a digiuno, i TG non erano indipendentemente associati al rischio cardiovascolare dopo aggiustamento per il colesterolo non-HDL e il colesterolo HDL. Anche se questo ha suggerito che il colesterolo HDL fosse il principale fattore coinvolto nell'associazione con le CVD, un recente riesame del ruolo ateroprotettivo delle HDL (21) indica che i meccanismi TG-correlati dovrebbero es-

sere nuovamente considerati come parte della fisiopatologia della malattia cardiovascolare. Infine, le analisi di randomizzazione mendeliana indicano una relazione causale moderatamente diretta tra TG e lipoproteine ricche in TG e il rischio di malattia coronarica (CHD), con odds ratio paragonabili a quelli ottenuti dagli studi prospettici (13, 14, 22).

Sulla base dei dati complessivi epidemiologici e genetici, si potrebbe prevedere che un trial clinico randomizzato con un agente specifico in grado di ridurre i TG dovrebbe dimostrare una relazione causale tra TG plasmatici e morbilità e mortalità CV. Nonostante ciò, gli studi clinici sui farmaci attualmente disponibili per abbassare i TG nel plasma, con effetti anche su altri componenti del profilo lipidico, hanno avuto un impatto minimo sugli outcome cardiovascolari (23-26).

Classificazione storica dei fenotipi di HTG

L'eterogeneità fenotipica tra gli individui HTG è stata definita in passato da differenze qualitative e quantitative nelle lipoproteine plasmatiche. In epoca pre-genomica, la caratterizzazione dei fenotipi di iperlipoproteinemia (HLP) descritti da Fredrickson o dalla International Classification of Diseases (ICD) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si basava sui pattern elettroforetici delle frazioni lipoproteiche (*Tabella 2*). Cinque dei sei fenotipi ICD OMS comprendono l'HTG nelle loro definizioni, con l'unica eccezione dell'ipercolesterolemia familiare (HLP tipo IIa) (27, 28).

I diversi fenotipi associati a HTG sono definiti dalla classe o dalle classi specifiche di lipoproteine ricche in TG che si accumulano, tra cui chilomicroni e VLDL e i loro remnant (*Tabella 2*) (27). Spesso,

l'eccesso di lipoproteine ricche in TG coesiste con altri disturbi delle lipoproteine; ad esempio, la diminuzione del colesterolo HDL è comunemente osservata in individui con tutte le forme di HTG. Implicita in questo sistema di classificazione era l'idea che le differenze tra fenotipi associati a HTG fossero dovute a differenze genetiche; tuttavia, dati recenti smentiscono questa ipotesi (29-33).

Purtroppo, questo sistema di classificazione non ha né migliorato le conoscenze

scientifiche, né è stato clinicamente utile nel guidare la scelta della terapia o nel predire gli end point hard. Il livello di TG (*Figura 1*), unitamente alla presenza di altri fattori di rischio, dovrebbe essere il driver primario nella gestione clinica.

Base genetica complessa della HTG

Per diversi decenni, il termine “familiare” è stato utilizzato nelle definizioni e classificazioni dei disturbi del metaboli-

Tabella 2 - Riassunto dei tipici fenotipi di iperlipidemia.

WHO ICD number	Fenotipo Iperlipoproteinemia secondo Frederickson	Numero OMIN	Principale variazione lipidica	Principale variazione lipoproteica	Genetica
E78-3	Tipo I Chilomicronemia familiare	238600	↑TG	↑CM	Monogenica; AR dovuta alla mutazione di due alleli di LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 o GPD1; manifestazione principalmente pediatrica o in giovane età.
E78-0	Tipo IIa Ipercolesterolemia familiare	143890	↑TC	↑LDL	Monogenica; ACD, forma eterozigote dalla mutazione di un allele di LDLR, APOB, or PCSK9; forma eterozigote dalla mutazione di due alleli degli stessi geni o di LDLRAP1.
E78-4	Tipo IIb Iperlipoproteinemia combinata	144250	↑TC, ↑TG	↑VLDL, ↑LDL	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG, più alto GRS per il colesterolo LDL-C.
E78-2	Tipo III Disbetalipoproteinemia	107741	↑TC, ↑TG	↑IDL	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG, più omozigosi APOE E2/E2 o rara mutazione eterozigote in APOE.
E78-1	Tipo IV Ipertrigliceridemia primaria o semplice	144600 e 145750	↑TG	↑VLDL	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG.
E78-3	Tipo V Ipertrigliceridemia mista	144650	↑TC, ↑TG	↑VLDL ↑CML	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG, con un impatto più alto degli alleli di rischio rispetto a HLP tipo IV

ACD autosomica co-dominante; APOA5 gene codificante per la apo A5; APOB gene codificante per la apo B; APOC2 gene codificante per la apolipoproteina (apo) C-II; APOE gene codificante per la apo E; AR autosomica recessiva; CM chilomicroni; GPD1 gene codificante per la glicerolo-3-fosfato deidrogenasi 1; GPIHBP1 gene codificante per la glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein 1; GRS risk score genetico poligenico ottenuto dal conteggio degli alleli caratterizzati da polimorfismi a singoli nucleotidi associati ad aumento dei livelli plasmatici di TG e a HTG; HLP iperlipoproteinemia; HTG ipertrigliceridemia; ICD International Classification of Diseases; IDL lipoproteine a densità intermedia; LDL lipoproteine a bassa densità; LDLR recettore delle LDL; LDLRAP1 gene codificante per la low density lipoprotein receptor adaptor protein 1; LMF1 gene codificante per il fattore di maturazione della lipasi 1; LPL gene codificante per la lipoprotein lipasi; MIM ereditarietà mendeliana nell'uomo; PCSK9 gene codificante per la proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TC colesterolo totale; TG trigliceridi; VLDL lipoproteine a densità molto bassa; WHO World Health Organization. Adattato da Hegele (2009) (27).

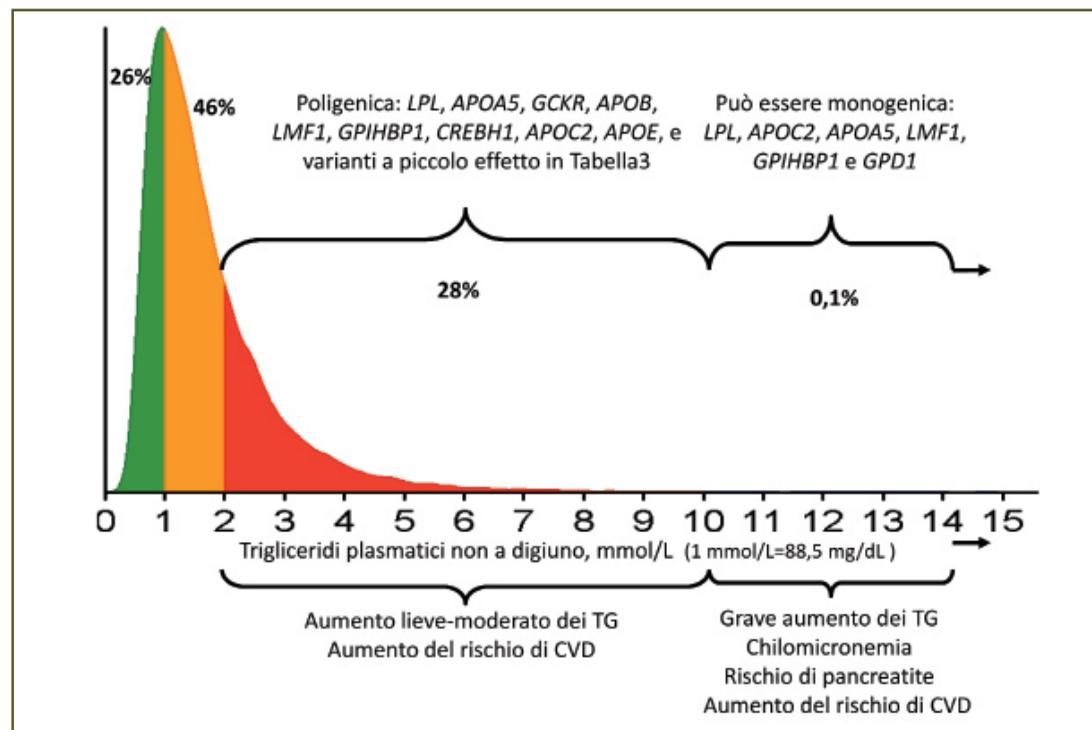


Figura 1 - Ridefinizione degli stati ipertrigliceridemici in base ai nuovi dati genetici. Livelli di trigliceridi (TG) >885 mg/dL (>10 mmol/L), specie in pazienti giovani, sono più probabilmente dovuti a cause monogeniche insieme a fattori secondari, mentre livelli di TG tra 175 e 885 mg/dL (2-10 mmol/L) rappresentano un singolo gruppo basato sull'interazione di più geni (sia mutazioni eterozigoti ad ampio effetto che impatto cumulativo di varianti a piccolo effetto, determinanti un elevato "risk score genetico") (Figura 2), insieme a fattori secondari. I livelli plasmatici di TG e le percentuali di popolazione approssimate sono basate su >70.000 individui adulti (>20 anni di età) dal Copenhagen General Population Study.

smo dei TG plasmatici. Tuttavia, il costante rafforzamento di questa terminologia ha un effetto fuorviante. Colloquialmente, "familiar" spesso implica un problema di un singolo gene, come nel caso della "ipercolesterolemia familiare", una malattia monogenica caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL, xantelasma palpebrali, arco corneale, xantomi tendinei e accelerato processo aterosclerotico (28).

L'ipercolesterolemia familiare è di solito causata da mutazioni con perdita di funzione nel gene *LDLR*, codificante per il recettore delle LDL, e in altri geni che codificano per proteine che interagiscono con il recettore LDL, come *APOB* o *PCSK9*.

Nei pazienti con diagnosi clinica definita di ipercolesterolemia familiare, può essere trovata una chiara causa monogenica in oltre l'80%, mentre negli altri l'elevato colesterolo LDL è un tratto poligenico dovuto a un aumentato impatto delle varianti comuni (34).

In netto contrasto, oltre il 95% degli individui con HTG ha una componente di suscettibilità poligenica (3, 29-33).

La HTG poligenica ha una eziologia complessa costituita da un eccessivo impatto di varianti comuni a effetto solitamente piccolo (Tabella 3), oltre a rare varianti eterozigoti a effetto ampio in geni direttamente o indirettamente connessi

alle concentrazioni plasmatiche dei TG. In ogni caso, “familiare” non deve essere considerato sinonimo di “monogenico”: la maggior parte dei casi di HTG sono forme familiari o ereditarie, ma non monogeniche (29, 30).

HTG monogenica

La HTG monogenica in individui con grave HTG (>885 mg/dL o >10 mmol/L) presenta la classica ereditarietà autosomica recessiva, con una prevalenza di popolazione di circa uno su un milione. In ge-

Tabella 3 - Loci associati a ipertrigliceridemia identificati dalla metanalisi del Global Lipids Genetics Consortium.

Locus	CHR	SNP	Allele di rischio	Odds ratio	p-value
APOA5	11	rs964184	G	3.43	1.12X10 ⁻²⁵
GCKR	2	rs1260326	T	1.64	1.97X10 ⁻⁷
LPL	8	rs12678919	A	2.21	3.5X10 ⁻⁵
MLXIPL	7	rs7811265	A	1.63	3.3X10 ⁻⁴
TRIB1	8	rs2954029	A	1.50	3.8X10 ⁻⁵
APOB	2	rs1042034	T	1.28	0.032
ANGPTL3	1	rs2131925	T	1.51	1.0X10 ⁻⁴
APOE*	19	rs439401	C	0.95	0.68
CILP2	19	rs10401969	T	1.72	6.8X10 ⁻³
FADS1-2-3	11	rs174546	T	1.20	0.054
PLTP	20	rs4810479	T	1.06	0.60
HLA	6	rs2247056	C	1.21	0.076
NAT2	8	rs1495743	G	1.07	0.52
GALNT2	1	rs1321257	G	1.16	0.12
LIPC	15	rs261342	G	0.84	0.13
CETP	16	rs7205804	G	1.20	0.056
JMJD1C	10	rs10761731	A	1.00	1.00
TIMD4	5	rs1553318	C	1.21	0.054
KLHL8	4	rs442177	T	1.36	1.5X10 ⁻³
FRMD5	15	rs2929282	T	1.06	0.79
MAP3K1	5	rs9686661	T	1.19	0.12
COBLL1	2	rs10195252	T	1.13	0.19
LRP1	12	rs11613352	C	1.11	0.35
TYW1B	7	rs13238203	C	1.30	0.47
PINX1	8	rs11776767	C	1.00	1.00
ZNF664	12	rs12310367	A	0.97	0.77
CAPN3	15	rs2412710	A	1.50	0.14
CYP26A1	10	rs2068888	G	1.29	5.9X10 ⁻³
IRS1	2	rs2943645	T	1.20	0.061
CTF1	16	rs11649653	C	1.05	0.59
MSL2L1	3	rs645040	T	1.06	0.58
PLA2G6	22	rs5756931	T	1.04	0.70

CHR cromosoma; SNP polimorfismo a singolo nucleotide; *La variante di APOE associata ai TG non è associata a malattia coronarica; il p-value si riferisce alla variante associata a LDL/HDL dal locus di APOE. Adattata da Johansen e Hegele (2012),³³ e da Johansen et al (2010)⁴¹.

nere, la condizione è inizialmente evidente durante l'infanzia e l'adolescenza. Gli individui affetti sono spesso omozigoti o eterozigoti composti per mutazioni ad ampio effetto con perdita di funzione in geni che regolano il catabolismo delle lipoproteine ricche in TG, tra cui *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* e *GPD1* (Tabella 4) (31-33). Gli individui con malattie monogeniche hanno concentrazioni di chilomicroni a digiuno drammaticamente elevate, ma di solito non sviluppano aterosclerosi precoce, probabilmente a causa di un processo di esclusione, dovuta alle dimensioni, che limita la capacità dei chilomicroni di attraversare la barriera vascolare endoteliale (15-19). Nel secolo precedente, la diagnosi di deficit di LPL veniva stabilita su basi biochimiche, dall'assenza di attività LPL nel plasma raccolto dopo iniezione endovenosa di eparina (35). Attualmente la diagnosi può essere fatta mediante analisi della sequenza del DNA, che mostra mutazioni in entrambi gli alleli *LPL*, causando una carenza completa di LPL; mutazioni in altri geni possono essere rilevate anche da ri-sequenziamento (36).

HTG poligenica: ruolo di varianti rare

La HTG, con o senza disturbi concomitanti a carico dei lipidi o delle lipoproteine, tende a clusterizzare nelle famiglie. Anche se la HTG solitamente non deriva da un singolo gene ad ampi effetti e con eredità mendeliana, essa ha comunque una base genetica, anche se di natura più complessa. Un elemento di complessità era stato rilevato in era pre-molecolare, in studi familiari su genitori eterozigoti di individui con completa carenza LPL o deficienza apoC-II (37, 38) o, nella popolazione generale, su portatori non imparentati, eterozigoti per mutazioni che causano la malattia (39). In questi studi, i portatori eterozigoti di mutazioni che causano la

malattia mostravano un ampio spettro di fenotipi TG, da una normotrigliceridemia a una HTG grave (37-39), probabilmente a causa della possibilità di co-eredità di un diverso numero di varianti comuni responsabili dell'innalzamento dei TG. Allo stesso modo, vi è una mancanza di chiara penetranza a livello biochimico per le varianti eterozigoti *APOA5* (40). In media, i livelli di TG fra i portatori di diverse mutazioni eterozigoti sono più alti che in controlli sani selezionati nella famiglia o nella popolazione, ma molti portatori della mutazione hanno livelli di trigliceridi normali. Il ri-sequenziamento del DNA ha mostrato che individui con TG >290 mg/dL (>3,3 mmol/L, corrispondente a >95° percentile in nord America) complessivamente hanno un significativo aumento della frequenza - circa 2,5 volte - di mutazioni eterozigoti rare con perdita di funzione in diversi geni che regolano il metabolismo dei TG rispetto a controlli normotrigliceridemici (41, 42). La maggior parte di queste varianti ha confermato la perdita di funzione in vitro o i previsti effetti nocivi *in silico* (41, 42).

Anche se queste rare mutazioni sono fortemente associate con HTG in gruppi di pazienti, esse non sono necessariamente associate a HTG in singoli pazienti. Anche all'interno delle famiglie, portatori della stessa mutazione mostrano una vasta gamma di livelli di TG, dal normale a HTG grave, con trasmissione verticale incoerente dei livelli di TG in portatori di mutazioni tra le generazioni (43). Tali osservazioni evidenziano che la HTG non è un tratto ereditario dominante nella maggioranza delle famiglie con un probando HTG.

HTG poligenica: ruolo di varianti comuni

Recenti studi di associazione genome-wide (GWAS) sulla HTG hanno dimostrato

Tabella 4 - Cause secondarie di ipertrigliceridemia.

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

*Anche se il range è variabile, clinicamente il rischio di HTG è generalmente considerato aumentato in caso di più di due dosi di alcool negli uomini e più di una dose nelle donne.

che le varianti comuni in diversi geni, tra cui *APOA5*, *GCKR*, *LPL* e *APOB*, sono fortemente associati con la suscettibilità alla HTG (44). Infatti, la variante comune in 32 geni associati ai TG identificati dal Global Lipids Genetics Consortium (GLGC) è fortemente associata alla HTG (31-33); gli stessi loci GLGC sono anche associati a modeste variazioni dei livelli di TG plasmatici all'interno del range di normalità tra soggetti sani (Tabella 4). Il risk score genetico, costruito conteggiando lo stato di portatore di alleli responsabili dell'aumento dei TG nei 32 loci GLGC identificati come associati ai TG, era mediamente superiore in pazienti HTG rispetto ai controlli sani (Figura 2) (30, 44). Così, come i pazienti FH negativi per mutazioni e per le varianti associate all'aumento del colesterolo LDL (34), un aumento dell'impatto degli alleli associati all'incremento dei TG contribuisce alla suscettibilità per la HTG (41, 42).

HTG poligenica: combinazione di varianti rare e comuni

La suscettibilità per HTG è quindi determinata dalla combinazione di varianti co-

muni a piccolo effetto e da varianti rare ad ampio effetto nei geni che regolano la produzione o il catabolismo, o entrambi, delle lipoproteine ricche in TG (29-32, 41, 42).

È stato ipotizzato che nei soggetti con livelli normali di TG vi sia un equilibrio di alleli protettivi e dannosi. Sulla base di studi su 765 individui nei quali sono stati nuovamente sequenziati nove geni associati a HTG, le varianti genetiche comuni e rare insieme spiegavano circa il 25% della variazione totale (circa il 50% della variazione imputabile) nella suscettibilità per HTG (37, 38).

A causa della vasta gamma di livelli di TG e di gravità dei fenotipi HTG all'interno delle famiglie e tra i portatori dello stesso genotipo, i test genetici non sono raccomandati. Infine, come accennato in precedenza, i classici fenotipi secondo Fredrickson caratterizzati da HTG sono molto simili tra di loro a livello genetico, con presenza concomitante di varianti genetiche comuni e rare comparabile, nonostante i diversi fenotipi biochimici (27, 29-32, 41, 42).

Tra questi, il fenotipo HLP di tipo III (disbetalipoproteinemia) è l'unico in cui un singolo gene - *APOE* - può forzare l'insorgenza di HTG e ipercolesterolemia attraverso l'accumulo di particelle remnant: gli effetti cumulativi della predisposizione poligenica possono essere resi manifesti dalla presenza dell'isoforma di apoE a minor affinità recettoriale, E2, o dall'eterozigosi per una rara mutazione disfunzionale di *APOE* (30).

Cause secondarie

La HTG è spesso associata ad altre condizioni che aumentano in modo indipendente i livelli di TG, come il diabete di tipo 2, l'obesità, l'abuso di alcol, l'ipotiroidismo, la gravidanza, l'epatosteatosi, l'insuffici-

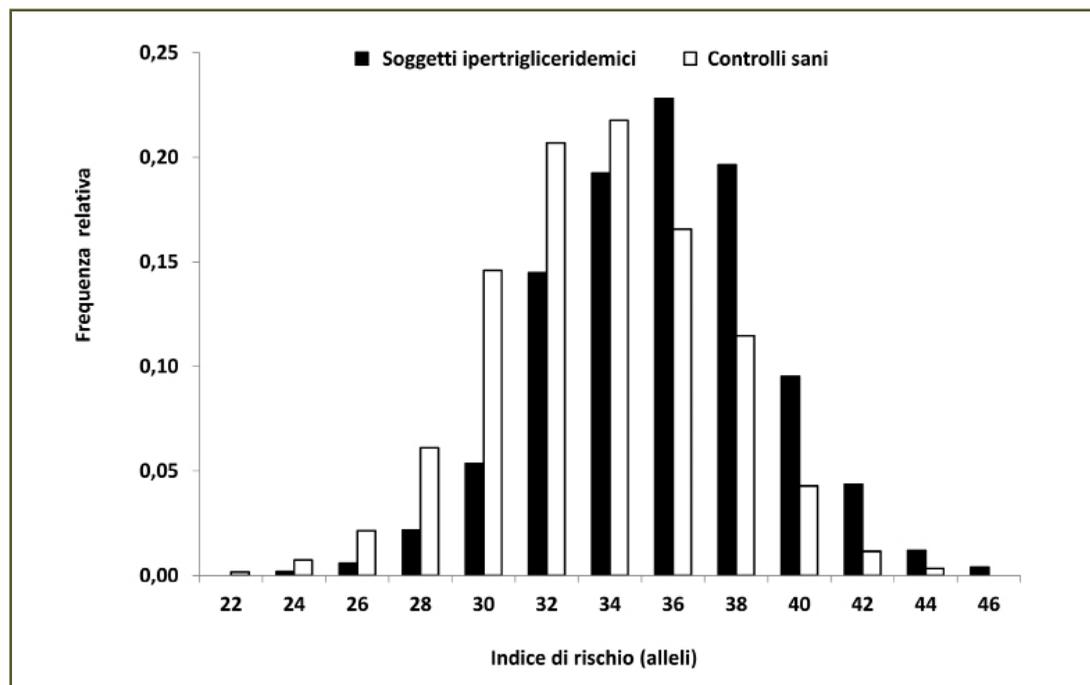


Figura 2 - I risk score genetici composti da alleli di rischio associati ai trigliceridi (TG), come quelli mostrati in Tabella 4, risultano aumentati in soggetti con ipertrigliceridemia (HTG). I risk score non pesati composti dagli alleli di rischio in 32 loci associati ai TG sono stati sommati tra gli individui e confrontati tra pazienti con TG e controlli. Il punteggio non pesato minimo era 0, il massimo 64, ma la maggior parte dei punteggi nella popolazione cadeva in un range tra 26 e 46. La distribuzione delle frequenze relative dei risk score genetici per i TG qui mostrata è significativamente più alta in 504 pazienti HTG vs 1213 controlli sani ($p=1,6 \times 10^{-53}$) (30).

za renale avanzata o l'uso concomitante di farmaci, come riassunto nella *Tabella 4* e discusso approfonditamente altrove (1, 4, 6, 7).

Quando è presente uno di questi fattori, la HTG è detta "secondaria".

Tuttavia, la HTG secondaria spesso ha anche una componente genetica, dal momento che alcuni fattori secondari determinano spesso, ma non sempre, uno stato di HTG.

Ciò suggerisce che i soggetti che sviluppano dislipidemia potrebbero portare difetti ereditari che conferiscono suscettibilità, che diventa clinicamente manifesta in presenza di un elemento di stress esterno, o fattore secondario (4); ad esempio,

obesità addominale, sindrome metabolica e steatosi epatica non alcolica comportano notevole rischio di HTG e stanno diventando sempre più comuni in adulti, adolescenti e persino bambini.

Nella pratica clinica, è importante determinare se vi è un fattore secondario determinante nello sviluppo di dislipidemia, poiché questo guiderebbe l'intervento. Inoltre, la gravità della HTG secondaria in un individuo sarà probabilmente correlata alla componente di suscettibilità genetica.

Infine, alcune delle cause secondarie, come obesità, sindrome metabolica, steatosi epatica non alcolica e diabete, hanno le loro specifiche componenti genetiche di suscettibilità.

Ridefinizione degli stati ipertrigliceridemici

Sulla base dei nuovi dati genetici, si consiglia una ri-definizione degli stati di HTG, come segue (*Box 1*). In primo luogo, livelli di TG >885 mg/dL (>10 mmol/L) sono da considerarsi più probabilmente caratterizzati da una base monogenica, specialmente nei pazienti più giovani, insieme a fattori secondari interagenti. Tuttavia, anche in questo gruppo ci sono molti casi - in particolare negli adulti - in cui non può essere determinata nessuna causa monogenica; in questi casi, vi è una marcata suscettibilità poligenica aggravata da una significativa esposizione a fattori secondari. Perciò si sconsiglia la diagnostica genetica di routine, tranne che per bambini e adolescenti con grave HTG. In secondo luogo, livelli di TG tra 175 e 885 mg/dL (2-10 mmol/L) devono essere considerati come un unico gruppo, indipendentemente da disturbi concomitanti alle lipoproteine, come l'aumento del colesterolo LDL, e gli elevati TG sono causati dalla interazione di molteplici effetti genetici e fattori secondari (*Figura 1*). Ad esempio, gli individui con HLP tipo IIb (spesso chiamata iperlipidemia familiare combinata) hanno lo stesso risk score genetico di individui con livelli di TG simili che hanno HTG isolata, o HLP tipo IV; si differenziano in quanto gli individui con HLP tipo IIb sono caratterizzati da un impatto maggiore degli alleli associati a ipercolesterolemia (30).

Anche nei soggetti con TG tra 175 e 885 mg/dL (2-10 mmol/L) non si consiglia l'indagine genetica di routine.

Box 1 - Proposta per una ridefinizione semplificata della ipertrigliceridemia.

Normale	<175 mg/dL (<2,0 mmol/L)
Lieve-moderata	175-885 mg/dL (2,0-10,0 mmol/L)
Grave	>885 mg/dL (>10,0 mmol/L)

Livelli desiderabili di TG e di parametri correlati

La HTG è definita arbitrariamente da livelli plasmatici di TG >175 mg/dL (>2 mmol/L) sulla base di ampi studi prospettici osservazionali, sebbene la concentrazione di TG nel plasma possa iniziare a conferire rischio o diventare un marker per CVD anche a valori inferiori (4, 6, 7, 11, 12). Livelli di TG oltre questa soglia, dovuti a un aumento della produzione e/o una diminuzione della clearance di lipoproteine ricche in TG nella circolazione, sono accompagnati da cambiamenti nel metabolismo e nella composizione di altre frazioni lipoproteiche, come LDL e HDL, che possono in parte spiegare l'aumento del rischio di CVD (3).

Secondo le linee guida congiunte ESC/EAS per la gestione della dislipidemia e le recenti raccomandazioni del Consensus Panel EAS, è auspicabile un livello di TG <150 mg/dL (<1,7 mmol/L), soprattutto se il colesterolo HDL è <40 mg/dL (<1,0 mmol/L) negli uomini e <45 mg/dL (<1,2 mmol/L) nelle donne (3, 6, 7). In analisi post hoc di sottogruppi di studi clinici sui fibrati, è stato osservato un beneficio clinico in soggetti con TG > 200 mg/dL (>2,3 mmol/L) e bassi livelli di colesterolo HDL (23, 24). Perciò, quando le misure di correzione dello stile di vita sono insufficienti, gli individui con alto rischio di malattie cardiovascolari ed elevati TG plasmatici possono essere considerati per il trattamento farmacologico se i livelli di TG superano questo livello (3, 6, 7). Tuttavia, non vi sono evidenze sufficienti per definire gli obiettivi di trattamento per i TG plasmatici. Anche la soglia di TG per la diagnosi di HTG non è inconfutabile: non esiste alcuna evidenza di alto livello che suggerisca una superiorità del cut off di 175 mg/dL (2 mmol/L) su 150 mg/dL (1,7 mmol/L)

o 200 mg/dL (2,3 mmol/L). Qui si è scelto 175 mg/dL (2 mmol/L) come soglia diagnostica della HTG, ma vi sono pareri di esperti per ± 25 mg/L ($\pm 0,3$ mmol/L) rispetto a questo valore (1, 3, 4-7).

Un fattore emergente per la riduzione del rischio cardiovascolare nella HTG è il livello di colesterolo non-HDL (che comprende il colesterolo nelle LDL e nelle lipoproteine remnant ricche in TG), che rappresenta la massa totale del colesterolo nelle particelle lipoproteiche aterogene in circolo (3, 11, 13, 14). L'utilizzo di questa variabile è sostenuto dal fatto che il colesterolo LDL non può essere stimato con l'equazione di Friedewald quando i livelli di TG sono >400 mg/dL (4,5 mmol/L); anche se standardizzata, la misura diretta del colesterolo LDL non è normalmente disponibile nella maggior parte dei centri. Il livello desiderabile per il colesterolo non-HDL è <100 mg/dL ($<2,6$ mmol/L) in soggetti ad alto rischio e <130 mg/dL ($<3,4$ mmol/L) nei soggetti a basso rischio. Anche in questo caso, le evidenze di alto livello sono insufficienti a definire obiettivi specifici per queste variabili alternative e il trattamento deve essere personalizzato (3, 6, 7).

Una stima alternativa dei livelli di lipoproteine aterogene utilizza l'apoB come sostituto per il colesterolo non-HDL. L'apoB rappresenta il numero totale di particelle di lipoproteine aterogene contenenti apoB e predice il rischio di CVD almeno quanto il colesterolo non-HDL (6, 7) L'apoB è misurata con attendibilità in presenza di HTG e in condizioni non a digiuno. Alcuni gruppi di esperti hanno quindi raccomandato apoB come obiettivo secondario in individui con HTG (3, 6, 7, 45). Di conseguenza, apoB $>1,2$ g/L identifica gli individui ad alto rischio di CVD e il livello desiderabile di $<0,8$ g/L corrisponde a un colesterolo non-HDL <130 mg/dL ($<3,4$

Box 2 - Livelli desiderabili di lipidi e di apolipoproteina B in pazienti ad alto rischio di CVD.

Trigliceridi	<150 mg/dL ($<1,7$ mmol/L)
Colesterolo non-HDL	<100 mg/dL ($<2,6$ mmol/L)
Apolipoproteina B	$<0,8$ g/L per rischio alto $<0,7$ g/L per rischio molto alto

mmol/L) (3, 6, 7). Per gli individui a rischio molto elevato, può essere appropriato un target di apoB $<0,7$ g/L, corrispondente a un colesterolo non-HDL <100 mg/dL ($<2,6$ mmol/L) (3, 6, 7). I livelli desiderabili per TG, colesterolo non-HDL e apoB sono riassunti nel *box 2*.

Gestione della HTG

Il trattamento della HTG ha due obiettivi distinti:

- 1) la prevenzione immediata della pancreatite nei casi di HTG grave >885 mg/dL (>10 mmol/L):
- 2) la riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Poiché la HTG è caratterizzata da elevati livelli di remnant di lipoproteine ricche in TG, il colesterolo non-HDL o l'apoB sono considerati obiettivi di trattamento, ma solo dopo il controllo del colesterolo LDL (46). Una volta trattate le cause secondarie, la gestione della HTG lieve-moderata dovrebbe seguire le raccomandazioni delle linee guida (3, 6, 7), con enfasi iniziale sulla dieta e sull'esercizio fisico. La terapia non farmacologica è consigliata per le persone con livelli di TG >175 mg/dL (>2 mmol/L). La decisione di iniziare la terapia farmacologica dipende dal grado di aumento dei TG. Gli individui con TG >885 mg/dL (>10 mmol/L) richiedono una riduzione immediata e aggressiva dei TG, al fine di minimizzare il rischio di pancreatite acuta, con una dieta rigida a basso con-

Tabella 5 - Strategie di trattamento nella ipertrigliceridemia.

Livelli di trigliceridi	Obiettivo terapeutico	Strategie terapeutiche
Moderatamente elevati (175-885 mg/dL) (2-9,9 mmol/L)	Priorità: prevenire le malattie cardiovascolari. Obiettivo primario: raggiungimento del target di colesterolo LDL Obiettivo secondario: raggiungimento del target di colesterolo non-HDL (che è 30 mg/dL o 0,8 mmol/L più alto del corrispondente target di colesterolo LDL) o apoB <0,8 g/L.	Escludere e trattare i fattori secondari Strategie non farmacologiche: ridurre il peso corporeo, ridurre l'assunzione di alcool, ridurre l'assunzione di zuccheri semplici, aumentare l'attività aerobica, ridurre i carboidrati totali, sostituire gli acidi trans e saturi con acidi monoinsaturi, aumentare l'apporto dietetico di acidi grassi omega-3 Statine se necessario per controllare il colesterolo LDL. - se il colesterolo LDL è vicino al target, titolare la dose di statina per raggiungere entrambi i target di colesterolo LDL e non-HDL. - se il colesterolo LDL è a target, ma il colesterolo non-HDL è ancora elevato, titolare la dose di statina o aggiungere fibrato, niacina o acidi grassi omega-3.
Alti (≥885 mg/dL) (≥10 mmol/L)	Priorità: ridurre i trigliceridi per prevenire la pancreatite acuta. Altri obiettivi: raggiungimento del target di colesterolo LDL non-HDL (come descritto sopra) una volta ridotto il rischio di pancreatite.	Escludere e trattare i fattori secondari. Implementare le terapie non farmacologiche: eliminare l'assunzione orale durante la pancreatite acuta con reidratazione endovenosa, poi lentamente reintrodurre i cibi con pasti piccoli e frequenti, poi adottare una dieta ristretta ipolipemizzante a lungo termine (<20% delle calorie come grassi), ridurre il peso corporeo, ridurre l'assunzione di alcool, ridurre l'assunzione di zuccheri semplici, ridurre i carboidrati totali, sostituire gli acidi trans e saturi con acidi monoinsaturi, considerare la somministrazione orale di acidi grassi a media catena, aumentare l'apporto dietetico di acidi grassi omega-3, aumentare l'attività aerobica. Considerare: fibrati, niacina, acidi grassi omega-3.

Apo apolipoproteina; HDL high-density lipoprotein; LDL low-density lipoprotein.

tenuto di grassi ed evitando i carboidrati semplici; può essere considerato l'uso di fibrati, niacina o acidi grassi omega-3. In caso di dolore addominale, il trattamento di una grave HTG comprende l'ospedalizzazione, il digiuno, la somministrazione parenterale di liquidi e il controllo di ovvi fattori precipitanti come il diabete.

Gli agenti farmacologici sono relativamente meno efficaci in questa situazione; anche interventi drastici come infusioni di insulina o eparina, alte dosi di antiossidanti o plasmferesi sono probabilmente di valore limitato per molti pazienti (4). Come osservato in precedenza, a causa del vantaggio clinico incerto, le linee guida pratiche non sono né universali né coerenti per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con livelli di trigliceridi tra 175 e 885 mg/dL (2-10 mmol/L).

Negli individui con HTG dovrebbe essere valutato e gestito il rischio cardiovascolare globale, che non necessariamente implica la gestione dei livelli di TG. Una strategia di trattamento è mostrata in *Tabella 5*. Deve essere presa in considerazione la storia familiare di malattia cardiovascolare, definita come almeno un parente di primo grado o almeno due parenti di secondo grado con CVD, anche se questa è indipendente dalla dislipidemia. Dal momento che più alleli di suscettibilità, fattori ambientali e fattori secondari tendono a essere condivisi all'interno delle famiglie, altri membri possono avere un disturbo di lipidi e dovrebbe essere presa in considerazione una loro valutazione per la dislipidemia e il relativo rischio cardiometabolico. Questa situazione è analoga a quella per il diabete di tipo 2, che clusteriz-

za nelle famiglie, ma tipicamente non è associato ad una singola causa monogenica.

Per l'iperlipidemia combinata, l'elevato colesterolo LDL è parte del fenotipo e questo amplifica il rischio di CVD. I membri della famiglia di questi pazienti, soprattutto i parenti di primo grado, devono essere sottoposti a screening. Indipendentemente dalla classificazione clinica, devono essere considerati gli individui con iperlipidemia combinata, in particolare, e con HTG, in generale. La stima del rischio e il trattamento richiedono la valutazione basale e al follow-up dei profili lipidici, soprattutto perché la HTG può impedire il calcolo del colesterolo LDL in questi casi. Inoltre, quando i livelli di colesterolo LDL non possono essere determinati, il colesterolo non-HDL - o, se disponibile, l'apoB - possono essere utili sia per la valutazione del rischio che per il monitoraggio del trattamento.

Statine

Le statine riducono il colesterolo LDL fino al 55%, portando a una riduzione del rischio cardiovascolare del 23% per mmol/L di abbassamento del colesterolo LDL, indipendentemente dai livelli basali di colesterolo LDL, TG o colesterolo HDL (47) quindi il loro uso in pazienti con HTG è giustificabile sulla base della loro comprovata capacità di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Esse hanno anche un effetto variabile di riduzione dei livelli di TG fino al 30%, con riduzioni dipendenti dai livelli di TG basali e dalla dose di statina utilizzata. Per conseguire gli obiettivi raccomandati, la scelta della statina dovrebbe essere basata sull'efficacia nella riduzione del colesterolo LDL, tenendo conto del profilo di sicurezza (6, 7). Nella HTG, dal momento che il colesterolo LDL spesso non può essere determinato, anche il raggiungimento dei target di colesterolo

lo non-HDL o apoB dovrebbe essere un obiettivo di trattamento (48).

Fibrati

Con un effetto di riduzione dei TG del 40%, a seconda dei livelli basali, i fibrati sono considerati il trattamento di prima linea per ridurre il rischio di pancreatite in caso di livelli di TG >885 mg/dL (>10 mmol/L).

Anche se controversa, una metanalisi su oltre 45.000 individui suggerisce che i fibrati potrebbero ridurre gli eventi coronarici acuti non fatali e la rivascolarizzazione di circa il 9% (insieme ad una mancanza di effetto complessivo sulla mortalità totale e cardiovascolare e a un aumento non significativo delle morti non cardiovascolari) (41) in particolare in soggetti con TG >200 mg/dL (>2,3 mmol/L) e colesterolo HDL <40 mg/dL (<1,0 mmol/L) (42). Pertanto un fibrato può essere considerato come terapia aggiuntiva in individui con alti TG e basso colesterolo HDL (3). Tuttavia, nella HTG monogenica, a causa di deficit di LPL e di TG >1770 mg/dL (>20 mmol/L), i fibrati hanno beneficio clinico minimo o nullo.

Niacina

Il trattamento con niacina (acido nicotico) alla dose di 2-3 g/die è associato a una riduzione fino al 30% dei TG, un aumento del 20% del colesterolo HDL, fino al 20% di abbassamento del colesterolo LDL e fino al 25% di riduzione della lipoproteina(a). Gli studi sui benefici cardiovascolari della niacina sono contrastanti. Le ultime raccomandazioni del Consensus Panel EAS nel 2011 sostenevano l'aggiunta di niacina alla terapia con statine per le persone non a target per il colesterolo LDL o per il colesterolo non-HDL, in particolare se i TG rimanevano alti e il colesterolo HDL era basso (3). La terapia di combinazione che

include la niacina è una opzione terapeutica in pazienti intolleranti alle statine.

Tuttavia, la niacina non è più disponibile in Europa, poiché laropirant (niacina a rilascio prolungato) è stato ritirato dopo l'annuncio dei risultati negativi dello studio Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS-2 THRIVE) (<http://www.ctsu.ox.ac.uk/research/mega-trials/hps2-thrive>). La niacina a rilascio prolungato rimane disponibile in nord America come Niaspan. Quest'ultimo è stato utilizzato nello studio AIM-HIGH, anch'esso con risultati neutri (25).

Sequestranti degli acidi biliari

Nei pazienti con HTG, i sequestranti degli acidi biliari causano spesso un ulteriore aumento dei livelli di TG, per cui questi agenti devono essere usati con cautela in pazienti con HTG. Colesevelam può ridurre il colesterolo LDL del 15-20% in aggiunta alla terapia con statine (49), e può essere considerato nel contesto della HTG per le persone in cui colesterolo LDL, apoB o colesterolo non-HDL non sono a target, o in soggetti intolleranti alle statine.

Acidi grassi Omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 a dosi fino a 4 g al giorno riducono i livelli di TG del 30%, a seconda dei livelli basali, e possono quindi essere utili per la prevenzione delle pancreatite (4).

Una recente metanalisi pubblicata ha mostrato che l'uso di omega-3 non è significativamente associato a riduzioni di mortalità per qualsiasi causa, infarto miocardico, o ictus (26).

Linee future di ricerca sulla HTG

Da qualche tempo si stanno diffondendo metanalisi di GWAS, analisi sui geni e

studi di ri-sequenziamento, chiarendo le basi genetiche di diverse forme di HTG (50). Incorporare queste conoscenze in futuri studi di sequenziamento dell'esoma e del genoma potrebbe facilitare l'identificazione di nuovi geni candidati. Ad esempio, i soggetti e le famiglie HTG con un elevato risk score genetico potrebbero essere sequenziati per i loci GWAS noti associati ai TG per identificare l'intero spettro di varianti associate a HTG in queste regioni, mentre soggetti e famiglie HTG con un risk score genetico basso potrebbero essere sequenziati a livello dell'esoma o del genoma per identificare nuove varianti e geni per la HTG.

Tali approcci possono offrire la possibilità di una medicina personalizzata, in cui gli individui con HTG vengono valutati, diagnosticati e trattati secondo la loro individuale composizione genetica e il loro fenotipo molecolare (50).

Per affrontare la complessità di questo compito, sono in via di sviluppo approcci sistemici che integrino genomica, trascrittomica, proteomica e dati epigenomici con i fenotipi metabolici e clinici (51) Un esempio è la weighted co-expression network analysis (WGCNA) che correla l'espressione genica e la metilazione con varianti e fenotipi (52) La WGCNA potrebbe fornire un modo funzionalmente orientato per l'identificazione di nuovi geni e processi associati a HTG nei tessuti rilevanti per il metabolismo dei lipidi. Tuttavia, per molti individui con HTG, le normali opzioni di trattamento potrebbero essere ugualmente efficaci, a prescindere dalla combinazione sottostante di alleli predisponenti; questa ipotesi dovrà essere formalmente studiata.

Inoltre, la terapia genica è stata studiata in soggetti con chilomicronemia familiare. In particolare, l'utilizzo di un virus ricombinante contenente la variante umana

iperfunzionale *LPL S447X* si è dimostrata promettente nei modelli animali (53), e i primi studi clinici negli uomini che hanno utilizzato iniezioni intramuscolari di questo virus adeno-associato, capace di mediare l'espressione locale di LPL, hanno mostrato una riduzione transitoria dei livelli plasmatici di TG (54).

Questo trattamento (nome commerciale Glybera) è stato recentemente approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali per il trattamento della classica HLP di tipo I (deficit di LPL). Infine, i trattamenti più nuovi per la HTG possono trovare il loro razionale di sviluppo in studi genetici che hanno identificato mutazioni causative in famiglie rare in cui il fenotipo era caratterizzato da livelli di TG fortemente diminuiti. Ad esempio, lomitapide, un inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei TG (microsomal TG transfer protein, MTTP) che abbassa i livelli di TG e di tutte le lipoproteine contenenti apoB, è stato sviluppato perché gli individui con mutazioni omozigoti in MTTP, che causano abetalipoproteinemia, mostrano forti riduzioni dei livelli di TG (55).

Analogamente, bassi livelli di TG in altre famiglie con deficit monogenico di TG hanno portato allo sviluppo di nuovi agenti biologici mirati ad *APOB* (mipomersen, recentemente approvato) (56), *APOC3* (57), e *ANGPTL3* (58).

Conclusione

La diagnosi di HTG è importante in quanto:

- 1) anche un modesto innalzamento dei livelli di TG è di solito associato a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari;
- 2) livelli gravemente elevati di TG sono associati ad un aumentato rischio di pancreatite;

3) la HTG spesso coesiste con altri disturbi metabolici associati ad un aumento del rischio cardiometabolico.

Recenti evidenze epidemiologiche, genetiche e sperimentali supportano il consiglio di una definizione semplificata della HTG (*Box 1*), con HTG grave >885 mg/dL (>10 mmol/L), in particolare nella fascia di età pediatrica, più probabilmente legata a cause monogeniche, mentre la HTG lieve-moderata, definita da livelli di TG di 175-885 mg/dL (2-10 mmol/L), ha più probabilmente una base poligenica, con fattori secondari interagenti. La presenza di disturbi lipidici concomitanti dipende da ulteriori fattori genetici. Conoscere il difetto molecolare preciso può essere utile nel guidare la terapia per gli stati HTG monogenici, in particolare nei bambini e negli adolescenti con grave HTG a causa della carenza di LPL e disturbi correlati.

Tuttavia, nella HTG poligenica non vi è alcuna indicazione che la genotipizzazione possa migliorare la diagnosi o la gestione. Le determinazioni lipidiche non a digiuno potrebbero migliorare l'efficienza di screening e diagnosi per HTG, mentre i parametri correlati, come il colesterolo non-HDL e l'apoB, possono fornire una guida per la terapia, specialmente quando la HTG è moderata o grave.

L'attuale approccio di sostegno al trattamento per tutti gli stati di HTG si concentra sul controllo dei fattori di rischio, sulla dieta e sullo stile di vita, per garantire la migliore condizione di salute per gli individui con HTG. Anche la terapia farmacologica può essere utile in sottogruppi selezionati, a condizione che sia coerente con le raccomandazioni delle linee guida.

Infine, le ricerche in corso, sia genetiche che non, possono identificare nuovi bersagli terapeutici che potrebbero portare alla ottimizzazione della gestione clinica di individui con HTG.

SINTESI OPERATIVA PER LA MEDICINA GENERALE

La concentrazione dei trigliceridi è un biomarker delle lipoproteine circolanti ricche in trigliceridi e dei loro residui metabolici.

Gli schemi di classificazione tradizionali della HTG hanno utilizzato termini come “HTG familiare” e “iperlipidemia combinata familiare”, implicando un singolo gene o un’etiologia monogenica. Tuttavia, la maggior parte dei casi di HTG è il risultato di molteplici fattori genetici, è cioè di natura poligenica, coinvolgendo la presenza contemporanea di varianti comuni del DNA con effetto piccolo e varianti rare del DNA con effetto ampio. Il rischio di HTG in soggetti suscettibili è ulteriormente aggravato dall’esposizione a fattori secondari non genetici, tra cui fattori relativi allo stile di vita, come il sovrappeso e l’uso di alcol.

L’ipertrigliceridemia lieve o moderata è tipicamente poligenica e determinata dal prodotto di varianti comuni e rare in oltre 30 geni, come quantificato dai risk score genetici. L’ipertrigliceridemia –rara- autosomica recessiva monogenica può derivare invece da mutazioni ad ampio effetto in sei diversi geni. L’ipertrigliceridemia è aggravata da fattori non genetici. Sulla base di recenti dati genetici, sono stati ridefiniti due stati ipertrigliceridemici:

- 1) grave (>10 mmol/L o >886 mg/dL), più probabilmente di origine monogenica;
- 2) lieve o moderata (da 2 a 10 mmol/L, o da 177 a 886 mg/dL).

Dato il clustering di alleli di suscettibilità e di fattori secondari nelle famiglie, lo screening biochimico e la consulenza ai membri della famiglia è essenziale, mentre non è giustificato il test genetico di routine.

Anche se gli studi prospettici e caso-controllo hanno indicato l’elevata concentrazione plasmatica di TG come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare (CVD), resta qualche incertezza sul ruolo specifico delle lipoproteine ricche di TG nell’aterogenesi. Inoltre, trial con interventi volti a ridurre i livelli di TG hanno riportato effetti contrastanti sugli esiti cardiovascolari e nessun effetto su ictus e mortalità per tutte le cause. Pertanto, la HTG lieve-moderata è spesso vista come un semplice marker di rischio cardiovascolare, mentre la HTG grave rimane un fattore di rischio ben noto per la pancreatite acuta. Sebbene sia indiscutibile la necessità di intervenire in un individuo con HTG grave, è meno chiara la risposta appropriata a una HTG lieve-moderata.

La diagnosi di HTG è quindi importante in quanto:

- 1) anche un modesto innalzamento dei livelli di TG è di solito associato a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari,
- 2) livelli gravemente elevati di TG sono associati ad un aumentato rischio di pancreatite;
- 3) la HTG spesso coesiste con altri disturbi metabolici associati ad un aumento del rischio cardiometabolico.

Il trattamento della HTG ha due obiettivi distinti:

- 1) la prevenzione immediata della pancreatite nei casi di HTG grave >10 mmol/L;
- 2) la riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Poiché la HTG è caratterizzata da elevati livelli di remnant di lipoproteine ricche in TG, il colesterolo non-HDL o l’apoB sono considerati obiettivi di trattamento secondari, dopo il colesterolo LDL.

Una volta trattate le cause secondarie, la gestione della HTG lieve-moderata dovrebbe seguire le raccomandazioni delle linee guida sulla dieta e sull'esercizio fisico. La terapia non farmacologica è consigliata per le persone con livelli di TG <2 mmol/L.

La decisione di iniziare la terapia farmacologica dipende dal grado di aumento dei TG. Gli individui con TG >10 mmol/L richiedono una riduzione immediata e aggressiva dei TG, al fine di minimizzare il rischio di pancreatite acuta, con una dieta rigida a basso contenuto di grassi ed evitando i carboidrati semplici; può essere considerato l'uso di fibrati, niacina o acidi grassi omega-3. In caso di dolore addominale, il trattamento di una grave HTG comprende l'ospedalizzazione, il digiuno, la somministrazione parenterale di liquidi e il controllo di ovvi fattori precipitanti come il diabete.

Come osservato in precedenza, a causa del vantaggio clinico incerto, le linee guida pratiche non sono né universali né coerenti per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con livelli di trigliceridi tra 2 e 10 mmol/L.

Statine

Le statine riducono il colesterolo LDL fino al 55%, portando a una riduzione del rischio cardiovascolare del 23% per mmol/L di abbassamento del colesterolo LDL, indipendentemente dai livelli basali di colesterolo LDL, TG o colesterolo HDL, quindi il loro uso in pazienti con HTG è giustificabile sulla base della loro comprovata capacità di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.

Esse hanno anche un effetto variabile di riduzione dei livelli di TG fino al 30%, con riduzioni dipendenti dai livelli di TG basali e dalla dose di statina utilizzata. Per conseguire gli obiettivi raccomandati, la scelta della statina dovrebbe essere basata sull'efficacia nella riduzione del colesterolo LDL, tenendo conto del profilo di sicurezza.

Nella HTG, dal momento che il colesterolo LDL spesso non può essere determinato, anche il raggiungimento dei target di colesterolo non-HDL o apoB dovrebbe essere un obiettivo di trattamento.

Fibrati

Con un effetto di riduzione dei TG del 40%, a seconda dei livelli basali, i fibrati sono considerati il trattamento di prima linea per ridurre il rischio di pancreatite in caso di livelli di TG >10 mmol/L. Anche se controversa, una metanalisi su oltre 45.000 individui suggerisce che i fibrati potrebbero ridurre gli eventi coronarici acuti non fatali e la rivascolarizzazione di circa il 9% (insieme ad una mancanza di effetto complessivo sulla mortalità totale e cardiovascolare e a un aumento non significativo delle morti non cardiovascolari) in particolare in soggetti con TG >2,3 mmol/L e colesterolo HDL <1,0 mmol/L.

Pertanto un fibrato può essere considerato come terapia aggiuntiva in individui con alti TG e basso colesterolo HDL. Tuttavia, nella HTG monogenica, a causa di deficit di LPL e di TG >20 mmol/L, i fibrati hanno beneficio clinico minimo o nullo.

Acidi grassi Omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 a dosi fino a 4 g al giorno riducono i livelli di TG del 30%, a seconda dei livelli basali, e possono quindi essere utili per la prevenzione delle pancreatite.

Una recente metanalisi pubblicata ha mostrato che l'uso di omega-3 non è significativamente associato a riduzioni di mortalità per qualsiasi causa, infarto miocardico, o ictus.

RIASSUNTO

La concentrazione dei trigliceridi è un biomarker delle lipoproteine circolanti ricche in trigliceridi e dei loro residui metabolici. L'ipertrigliceridemia lieve o moderata è tipicamente poligenica e determinata dal prodotto di varianti comuni e rare in oltre 30 geni, come quantificato dai risk score genetici. La rara ipertrigliceridemia autosomica recessiva monogenica può derivare invece da mutazioni ad ampio effetto in sei diversi geni. L'ipertrigliceridemia è aggravata da fattori non genetici. Sulla base di recenti dati genetici, sono stati ridefiniti due stati ipertrigliceridemic:

- 1) grave (>885 mg/dL o >10 mmol/L), più probabilmente di origine monogenica;
- 2) lieve o moderata (da 175 a 885 mg/dL o da 2 a 10 mmol/L).

Dato il clustering di alleli di suscettibilità e di fattori secondari nelle famiglie, sono essenziali lo screening biochimico e la consulenza ai membri della famiglia, mentre non è giustificata la valutazione genetica di routine. I trattamenti comprendono la correzione dello stile di vita e dei fattori secondari e la farmacoterapia. In caso di ipertrigliceridemia grave, l'intervento è indicato per il rischio di pancreatite, mentre nella ipertrigliceridemia lieve-moderata è volto a prevenire le malattie cardiovascolari, in rapporto al grado di ipertrigliceridemia, ad alterazioni concomitanti a carico delle lipoproteine e al rischio cardiovascolare globale.

Parole chiave: Genetica, Ipertrigliceridemia, Dislipidemie familiari, Colesterolo non-HDL, Farmaci ipolipemizzanti.

Bibliografia

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89.
2. Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 867-75.
3. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-1.
4. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113-20.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (Suppl. 1): 44.
7. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
8. Goussault Y, Turpin E, Neel D et al. 'Pseudohypertriglyceridemia' caused by hyperglycemia due to congenital enzyme deficiency. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 269-74.
9. 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: 482-9.
10. Guerin M, Egger P, Soudant C et al. Cholesteryl ester flux from HDL to VLDL-1 is preferentially enhanced in type IIB hyperlipidemia in the postprandial state. *J Lipid Res* 2002; 43: 1652-60.
11. 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.
12. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008; 300: 2142-52.
13. 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: 427-36.
14. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated nonfasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34: 1826-33.
15. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-85.
16. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in

- vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 534-42.
17. Norata GD, Grigore L, Raselli S et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis* 2007; 193: 321-7.
 18. Malloy MJ, Kane JP. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med* 2001; 47: 111-36.
 19. Mamo JC, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141 (Suppl. 1): 3-9.
 20. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
 21. Ng DS, Wong NC, Hegele RA. HDL-is it too big to fail? *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:308-12.
 22. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634-9.
 23. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875-84.
 24. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 692-4.
 25. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
 26. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024-33.
 27. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 109-21.
 28. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214-25.
 29. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4189-94.
 30. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1916-26.
 31. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011; 52: 189-206.
 32. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 247-53.
 33. Johansen CT, Hegele RA. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 833-42.
 34. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293-301.
 35. Beil U, Grundy SM, Crouse JR, Zech L. Triglyceride and cholesterol metabolism in primary hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 44-57.
 36. Rahalkar AR, Giffen F, Har B et al. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 151-60.
 37. Babirak SP, Iverius PH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Detection and characterization of the heterozygote state for lipoprotein lipase deficiency. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 326-34.
 38. Hegele RA, Breckenridge WC, Cox DW, Maguire GF, Little JA, Connelly PW. Interaction between variant apolipoproteins C-II and E that affects plasma lipoprotein concentrations. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1303-9.
 39. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency: frequency in the general population, effect on plasma lipid levels, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 96: 1737-44.
 40. Priore Oliva C, Pisciotto L, Li Volti G et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 411-7.
 41. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 2010; 42: 684-7.
 42. Johansen CT, Wang J, McIntyre AD et al. Excess of rare variants in non-genome-wide-association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 66-72.
 43. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med* 2011; 17: 812-5.
 44. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707-13.
 45. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151-67.
 46. Sniderman AD, Williams K, Contois JH et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337-45.

47. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
48. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S 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: 1302-9.
49. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E et al. Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010; 32: 615-25.
50. Asselbergs FW, Guo Y, van Iperen EP et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 823-38.
51. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148: 1293-307.
52. Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 2012; 489: 391-9.
53. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl* 2010; 11: 55-60.
54. Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2303-4.
55. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40-6.
56. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998-1006.
57. Pollin TI, Damcott CM, Shen H et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322: 1702-5.
58. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220-7.

Versione in italiano a cura di

*Marcello Arca, Ovidio Brignoli, Sebastiano Calandra, Renato Fellin,
Alessandro Filippi, Gerardo Medea, Massimo Ugucioni
Per ANMCO, SIMG e SISA*

