

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO**DISLIPIDEMIA
E SINDROME METABOLICA****SABINA ZAMBON, SANDRA BERTOCCO, LORENZO PREVIATO,
ALBERTO ZAMBON****Cenni storici e definizione**

La definizione della sindrome plurimetabolica o semplicemente sindrome metabolica si è evoluta nel corso degli anni rispetto alla descrizione originale e oggi viene comunemente identificata come un fattore di rischio per diabete e malattie cardiovascolari.

Fin dal 1600 ad opera di un medico olandese fu descritta l'associazione tra siero lipemico, verosimilmente ipertrigliceridemico, obesità e tendenza al sanguinamento. Giovambattista Morgagni nel suo "De sedibus, et causis morborum per anatomem indagatis" nel 1.765 descrisse l'associazione di diversi disordini metabolici in varie combinazioni tra cui si possono identificare le caratteristiche della sindrome metabolica come la conosciamo oggi (1).

Negli anni '20 un medico tedesco descrisse una sindrome composta da ipertensione, iperglicemia e iperuricemia.

Negli anni '50 il professore francese Jean Vague descrisse delle caratteristiche cliniche (diabete, aterosclerosi, gotta, calcoli uratici) che più o meno frequentemente si associano alla distribuzione del tessuto adiposo di tipo androide (1).

Negli anni '60 la scuola medica padovana, con Piero Avogaro e Gaetano Crepaldi, introdusse il termine di "sindrome plurimetabolica" per descrivere l'associazione di anomalie metaboliche come il sovrappeso o l'obesità, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete o comunque le alterazioni glucidiche, alle quali si associava un aumentato rischio di cardiopatia ischemica (1).

A partire dagli anni '80 la descrizione, la definizione e la ricerca sia epidemiologica che clinica riguardanti la sindrome metabolica sono letteralmente esplose, concentrandosi sugli aspetti fisiopatologici e suggerendo l'insulino-resistenza come la causa primaria delle anomalie metaboliche, alla ricerca dei meccanismi che da una parte favoriscono l'insulino-resistenza e dall'altra portano alle complicanze dell'insulino-resistenza stessa.

La prima definizione operativa di sindrome metabolica viene suggerita dalla World Health Organization (WHO) nel 1998: la sindrome metabolica viene definita dalla presenza di diabete di tipo 2 o dalla ridotta tolleranza al glucosio, insieme ad almeno altri due fattori che possono essere l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia,

l'obesità (misurata con l'indice di massa corporea o con il rapporto della circonferenza della vita/fianchi) e la microalbuminuria (2).

La definizione universalmente più utilizzata di sindrome metabolica è quella del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) del 2001, rivista nel 2005 (3). Questa definizione richiede che per fare la diagnosi di sindrome metabolica siano presenti almeno tre dei seguenti criteri: aumento della circonferenza della vita (≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne), elevati livelli di trigliceridi (≥ 150 mg/dl o terapia ipotrigliceridemizzante in atto), bassi livelli di colesterolo HDL (< 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne), elevati livelli di pressione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg o trattamento antiipertensivo in atto) e glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl (o trattamento ipoglicemizzante in atto).

Una recente definizione di sindrome metabolica risale al 2005 ad opera dell'International Diabetes Federation (IDF) (4), e richiede la presenza della diagnosi di obesità addominale con *cut-off* diversi a seconda del gruppo etnico di appartenenza: per i pazienti caucasici l'obesità addominale è definita da una circonferenza della vita ≥ 94 cm per gli uomini e ≥ 80 cm per le donne.

Infine, nel 2009 si è giunti ad una definizione armonizzata dei criteri diagnostici per sindrome metabolica, promossa da numerose società scientifiche internazionali, in cui è ancora presente ma non condizione necessaria, l'obesità viscerale misurata con il girovita (*Tabella 1*).

Tutte le diverse definizioni di sindrome metabolica includono sempre la presenza di dislipidemia, obesità viscerale, ipertensione arteriosa e di elevata glicemia a digiuno, che sono tutti singolarmente dei fattori di rischio cardiovascolare.

I soggetti con sindrome metabolica possono presentare anche altre alterazioni cliniche e biochimiche, quali l'alterata distribuzione corporea del grasso, la steatosi epatica, l'infiltrazione del grasso nel tessuto muscolare, le alterazioni delle adipochine (elevati livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina), la disfunzione endoteliale, l'iperuricemia, uno stato infiammatorio (elevati livelli di proteina C reattiva, di interleuchina-6, della conta leucocitaria e la riduzione della albuminemia), uno stato protrombotico (elevati livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e del fibrinogeno, l'aumento dello stress ossidativo e l'attivazione piastrinica), la sindrome dell'ovaio policistico e la dislipidemia aterogena (5).

Tabella 1 - Criteri diagnostici di Sindrome Metabolica.

Criteri Armonizzati per la Definizione di Sindrome Metabolica A Joint Statement of the IDF Task force on Epidemiology and Prevention; NHLBI, AHA, WHF, IAS and IASO

Parametro	Cut-off Point
Circonferenza Vita Specifica per popolazione/paese	Uomo ≥ 94 cm, Donna ≥ 80 cm (Europei)
Trigliceridi elevati (o terapia ipolipemizzante)	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
Bassi livelli di HDL-C	< 40 mg/dl Uomo; < 50 mg/dl Donna
Elevata Pressione arteriosa (o terapia antiipertensiva)	Sistolica ≥ 130 mmHg e/o Diastolica ≥ 85 mmHg
Glicemia a digiuno (o terapia ipoglicemizzante)	≥ 100 mg/dl

Alberti KGMM et al Circulation. 2009;120:1640-1645. La presenza concomitante di almeno 3 dei fattori di rischio sopra elencati permette di porre diagnosi di Sindrome Metabolica in un soggetto.

Prevalenza della sindrome metabolica

I dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), uno studio condotto sulla popolazione americana in centri distribuiti uniformemente nel territorio statunitense, hanno dimostrato che la prevalenza aggiustata per età della sindrome metabolica (utilizzando i criteri dell'NCEP-ATP III) nel periodo 2007-2014 era del 34% (35% negli uomini e 33% nelle donne). Nell'analisi stratificata per età, la prevalenza della sindrome metabolica era del 19%, 38% e 55% tra gli individui di età compresa tra 20-39 anni, 40-59 anni e ≥ 60 anni, rispettivamente (6). Tra le componenti della sindrome metabolica le caratteristiche più frequenti erano l'aumentata circonferenza della vita o l'obesità addominale specie tra le donne, gli alterati livelli di glicemia e gli elevati valori pressori specie tra gli uomini. Le evidenze disponibili indicano che anche in Europa nella maggior parte dei paesi il 20-30% della popolazione adulta, vale a dire 1 persona su 4, presenta la sindrome metabolica (7).

Secondo i dati raccolti nel 1998 e nel 2008 in uomini e donne di età compresa tra i 35 e i 74 anni nell'ambito dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) in Italia si rilevava un aumento della prevalenza della sindrome metabolica diagnosticata secondo i criteri dell'NCEP-ATP III negli uomini passando dal 24,5% al 28% e una prevalenza stabile nelle donne dal 23% al 21,5%. In particolare, si osservava un incremento dell'obesità, che passava dal 19% al 25% negli uomini e dal 23% al 26% nelle donne (8). Inoltre, la prevalenza della sindrome metabolica aumenta in funzione dell'età in entrambi i sessi anche nella popolazione italiana, con una prevalenza nei soggetti di età superiore a 60-65 anni in genere maggiore tra le donne rispetto agli

uomini e comunque piuttosto elevata, vicina o superiore al 50% tra le donne (1). Per quanto riguarda la popolazione italiana la caratteristica della sindrome metabolica più frequentemente presente è l'ipertensione arteriosa, che tra i soggetti anziani raggiunge una prevalenza attorno al 90%, seguita dall'aumento della circonferenza della vita.

Sindrome metabolica e malattia cardiovascolare

Lo studio NHANES segnalava che i soggetti con diabete e sindrome metabolica presentavano la più elevata prevalenza di malattia coronarica su base aterosclerotica, rispetto ai gruppi di persone senza queste due condizioni (9). Così come i risultati del NHANES anche altri lavori suggeriscono che probabilmente l'eccesso di rischio cardiovascolare attribuibile alla sindrome metabolica considerata come un'unica entità è di circa 2 volte (5, 7). Una tra le più complete revisioni della letteratura conferma che nella popolazione generale la sindrome metabolica comporta un rischio doppio rispetto al normale di andare incontro ad eventi cardiovascolari e un rischio una volta e mezzo superiore al normale di mortalità totale (1). Inoltre, i soggetti portatori di sindrome metabolica ma non affetti da diabete presentano un rischio aumentato di circa 5 volte di sviluppare il diabete di tipo 2, che a sua volta si accompagna ad un rischio triplicato di sviluppare malattie cardiovascolari (7).

Quello che viene ancora dibattuto oggi è se l'eccesso di rischio sia semplicemente dovuto alla azione sinergica delle singole componenti della sindrome metabolica, in quanto tutte riconosciute come fattori di rischio cardiovascolare. In uno Studio su una coorte numerosa di soggetti italiani seguiti per sette anni il rischio cardiova-

scolare e di mortalità totale aumentava in funzione del numero di componenti della sindrome presenti nel soggetto e veniva ribadita l'importanza del ruolo delle singole componenti della sindrome metabolica come fattori di rischio (10). In altri studi sulla popolazione italiana le componenti della sindrome metabolica che significativamente si associavano al rischio di mortalità cardiovascolare e totale erano più frequentemente l'aumento della glicemia, le basse HDL e l'ipertensione arteriosa (1). Il fenotipo "sindrome metabolica" si realizza per il concorrere di una serie di fattori causali che, con un peso relativo differente nei vari individui, determinano la comparsa di una serie di alterazioni, i componenti della sindrome, che vengono utilizzati per porre la diagnosi. Nei seguenti paragrafi ci focalizzeremo sulle alterazioni lipidiche che caratterizzano la sindrome metabolica.

Dislipidemia e sindrome metabolica

Le alterazioni lipoproteiche rivestono un ruolo chiave nel rendere ragione dell'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da sindrome metabolica. Queste alterazioni comprendono livelli moderatamente aumentati di trigliceridi plasmatici, sia a digiuno che post-prandiali, bassi livelli di colesterolo delle lipoproteine ad elevata densità (HDL), mentre i livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL) sono al più modestamente aumentati spesso non essendo differenti rispetto ai soggetti non affetti da sindrome metabolica (Tabella 2) (5). La dislipidemia associata alla sindrome metabolica è caratterizzata inoltre da aumentate concentrazioni di lipoproteine ricche di trigliceridi, e da anomalie della composizione di lipoproteine ricche in trigliceridi, ma anche delle LDL e delle HDL (Figura 1). In questo

Tabella 2 - Alterazioni dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche nel Diabete di tipo 2.

Lipidi e Lipoproteine nel Diabete di Tipo 2
Lipidi e Lipoproteine nel Diabete di Tipo 2
↑ Trigliceridi
+/- Colesterolo delle LDL
↓ Colesterolo delle HDL
Lipoproteine ricche di trigliceridi
↑ del numero di particelle
↑ delle concentrazioni postprandiali
Particelle più ricche di trigliceridi e di colesterolo
Lipoproteine a bassa densità o LDL
↑ del numero di particelle
Particelle piccole e dense
Lipoproteine ad elevata densità o HDL
↓ del numero di particelle
Anomalie della composizione

modo si configura un profilo lipidico caratteristico definito Dislipidemia Aterogena o Triade Lipidica Aterogena, tipico non solo della sindrome metabolica ma anche del diabete di tipo 2 e della dislipidemia familiare combinata ed è inoltre presente nella maggioranza (55-65% dei casi) dei pazienti con sindrome coronaria acuta (Figura 1).

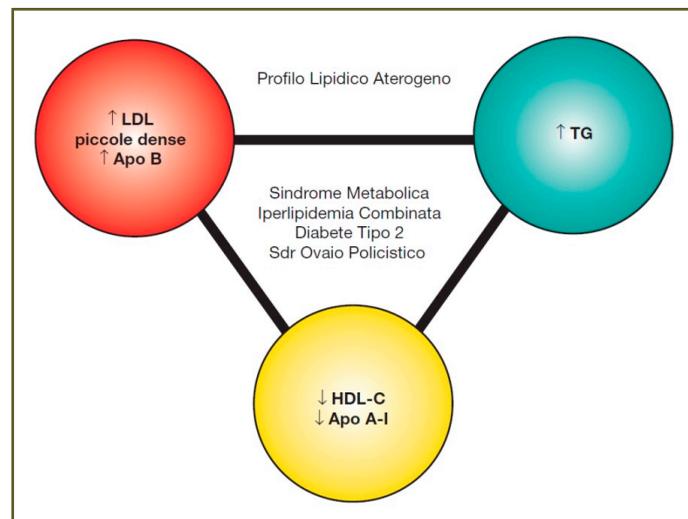


Figura 1 - Fenotipo lipidico nella sindrome metabolica: La Dislipidemia Aterogena. TG: Trigliceridi, HDL-C: Colesterolo delle HDL, Apo: apoproteina.

Trigliceridi e lipoproteine ricche in trigliceridi

Le evidenze accumulate negli ultimi anni indicano senza dubbio che l'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio per malattia cardiovascolare (11, 12). Più recentemente l'Hoorn Study ha dimostrato che l'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio indipendente nei soggetti con alterazioni del metabolismo glucidico (13).

L'ipertrigliceridemia è la componente più comune del fenotipo lipidico della sindrome. I livelli plasmatici di trigliceridi sono correlati con il grado di insulino-resistenza piuttosto che con i livelli di glicemia plasmatici. Gli acidi grassi sono componenti fondamentali nella molecola di trigliceridi, ed in effetti i livelli plasmatici di acidi grassi (free fatty acids o FFA) giocano un ruolo fondamentale nella produzione di trigliceridi a livello epatico e parzialmente anche intestinale. Nei pazienti con sindrome

metabolica la presenza di insulino-resistenza a livello dell'adipocita conduce ad una aumentata lipolisi dei distretti splanchnici con incremento di FFA che raggiungono il fegato, ove viene a mancare il normale controllo esercitato dall'insulina sulla produzione di TG nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e conseguente aumento di produzione delle VLDL ricche in TG. Nei soggetti con sindrome metabolica i trigliceridi possono essere aumentati sia a digiuno che in fase postprandiale e rispecchiano l'aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi quali le VLDL, i prodotti del loro metabolismo e i *remnant* dei chilomicroni. L'aumentato flusso di acidi grassi liberi al fegato stimola un aumento di sintesi di lipoproteine ricche di trigliceridi o VLDL (Figura 2). L'iperglicemia e lo stato di insulino-resistenza contribuiscono all'aumentata sintesi delle VLDL, anche se la terapia dell'iperglicemia corregge solo

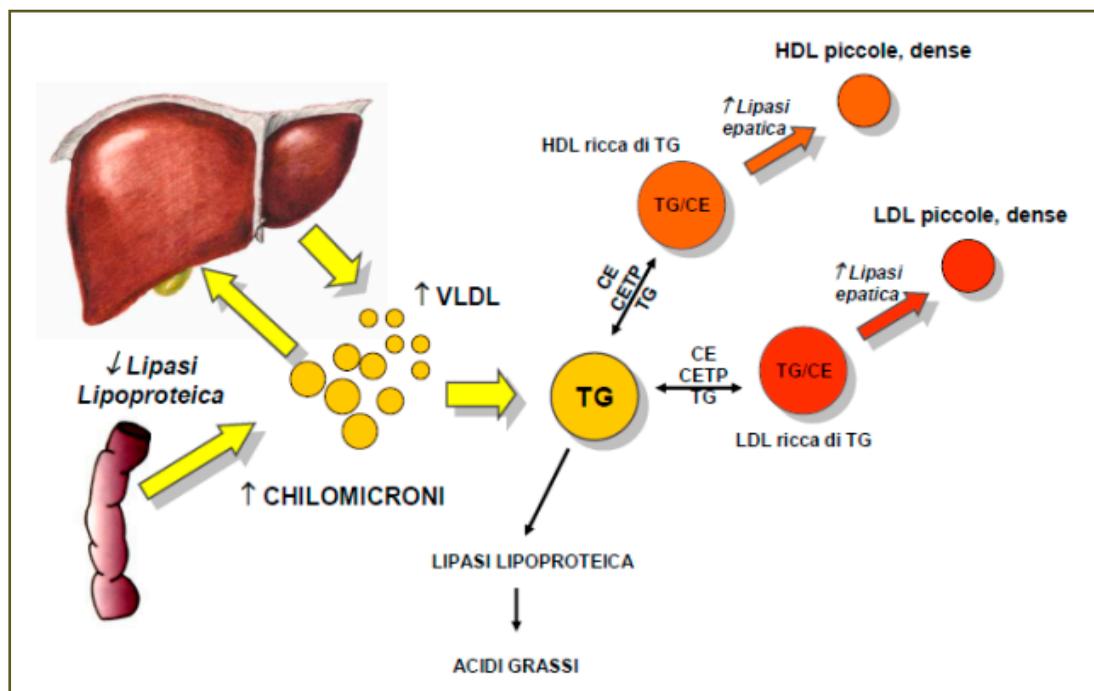


Figura 2 - Fisiopatologia della dislipidemia nel Diabete di Tipo 2*. Modificata da Syväne M, Taskinen MR. *Lancet*. 1997; 350 (Suppl. 1): S120-S123. Spiegazione nel testo.

in parte questo aspetto della dislipidemia. Inoltre, nella sindrome metabolica la ridotta attività della lipasi lipoproteica, che è un enzima endoteliale che idrolizza i trigliceridi contenuti nelle lipoproteine ricche di trigliceridi ed è insulino dipendente, contribuisce al rallentato catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL (*Figura 2*) (14). Il metabolismo sia dei chilomicroni che delle VLDL risulta alterato in diversi punti chiave ed il ruolo dell'insulina e dell'insulino-resistenza sul metabolismo delle lipoproteine ricche in TG resta complesso ed ancora da chiarire in modo esaustivo. Ad esempio, è aumentata l'espressione dell'RNA messaggero della *Niemann Pick C1-like 1*, proteina che regola l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, mentre sono ridotte sia nel fegato che nell'intestino le proteine *ATP Binding Cassette protein transporter ABC-G5 e G8*, che controregolano l'assorbimento del colesterolo. Inoltre, nell'intestino dei soggetti con sindrome metabolica è aumentata la *microsomal triglyceride transfer protein (MTP)*, proteina che assembla i chilomicroni nell'intestino e le VLDL nel fegato (14).

Infine, le concentrazioni dei trigliceridi variano in maniera inversa alle concentrazioni di colesterolo delle HDL confondendo l'interpretazione delle interazioni tra l'aumento delle concentrazioni di lipoproteine ricche di trigliceridi e l'aterosclerosi. Per questo motivo le concentrazioni dei trigliceridi in fase postprandiale potrebbero rappresentare un miglior predittore di eventi cardiovascolari rispetto alla trigliceridemia a digiuno, indipendentemente dalla concentrazione di colesterolo delle LDL (15)

LDL (piccole e dense)

Il profilo lipidico dei pazienti con sindrome metabolica è caratterizzato da livelli di LDL colesterolo al più modestamente elevati rispetto ai soggetti normali. Per qual-

siasi livello di colesterolo LDL, i soggetti con sindrome metabolica presentano un aumento del numero di lipoproteine LDL, che si presentano più piccole, dense e povere di lipidi. Ogni particella LDL contiene una molecola di apoproteina B e di conseguenza i soggetti con sindrome metabolica hanno un parallelo aumento della concentrazione di apoproteina B. Un aumentato numero di particelle LDL, misurato direttamente o indirettamente attraverso la concentrazione di apoproteina B, rappresenta un fattore fondamentale nel rendere ragione dell'aumentato rischio cardiovascolare che caratterizza la sindrome (5, 14). Le LDL piccole e dense correlano anche con le diverse misurazioni dell'insulino-resistenza, ma il singolo fattore più importante nel determinare la variabilità del diametro delle LDL sono le concentrazioni dei trigliceridi plasmatici, che spiegano il 50% di questa variabilità (14).

Dal punto di vista metabolico le VLDL di maggiori dimensioni, tipicamente presenti nei soggetti con sindrome metabolica, rimangono in circolo più a lungo rispetto alle VLDL più piccole, favorendo lo scambio tra trigliceridi e colesterolo esterificato con le LDL attraverso l'azione della *cholesterol ester transfer protein (CETP)*. Durante questo processo le LDL s'impoveriscono di colesterolo esterificato arricchendosi di trigliceridi, divenendo il substrato preferito della lipasi epatica, enzima la cui attività è aumentata in caso di insulino-resistenza (sindrome metabolica e diabete tipo 2) e che favorisce la formazione di LDL piccole e dense (*Figura 2*).

Le LDL piccole e dense sono più aterogene perché si accumulano nel circolo e vengono rimosse meno prontamente dal fegato perché presentano una ridotta affinità di legame per il recettore delle LDL, mentre si legano ai recettori *scavenger*, attraversano più facilmente l'endotelio vasale,

presentano una elevata affinità di legame con i proteoglicani dell'intima dei vasi, infiltrano più facilmente le pareti dei vasi provocando un ridotto rilascio di ossido nitrico causando disfunzione endoteliale, con richiamo di monociti e amplificazione dalla risposta infiammatoria; infine sono maggiormente suscettibili all'ossidazione e alla glicazione (16, 17).

Le LDL dei soggetti con sindrome metabolica presentano delle modifiche anche nella composizione, con un rapporto tra colesterolo esterificato e libero aumentato e con una conseguente maggiore suscettibilità all'ossidazione. Nella sindrome metabolica è stato in effetti riportato un aumento della concentrazione di LDL ossidate. Anche la composizione in acidi grassi delle LDL gioca un ruolo molto importante sulla loro ossidabilità: ad esempio un elevato contenuto di acidi grassi poliinsaturi, quale ad esempio l'acido linoleico, si correla con l'ossidabilità delle LDL. Dal punto di vista pratico questo risultato ci induce a consigliare una dieta ricca di acidi grassi monoinsaturi, come ad esempio l'acido oleico dell'olio di oliva, piuttosto che acidi grassi poliinsaturi. Infine, la glicazione delle LDL, processo correlato direttamente alla iperglicemia, le rende più sensibili all'ossidazione, con concomitante aumento di produzione di radicali liberi, che a loro volta favoriscono la glicazione delle particelle LDL (14).

HDL disfunzionali?

Il fenotipo lipidico che caratterizza la sindrome metabolica include infine bassi livelli di HDL (*Figura 1*). Questo fenomeno sembra essere indipendente dal controllo glicemico e dal tipo di trattamento in atto. È stato dimostrato che le HDL rappresentano un fattore predittivo inverso di malattia cardiovascolare (18) e tuttavia approcci recenti volti ad incrementare i livelli di co-

lesterolo HDL non hanno dato i risultati attesi di riduzione del rischio CV. Le più recenti linee guida europee ESC/EAS 2019 non riconoscono il colesterolo HDL come obiettivo terapeutico (19). I soggetti con sindrome metabolica presentano dei livelli ridotti di colesterolo delle HDL e di apoproteina AI (Apo AI) circolante, che è l'apoproteina maggiormente rappresentata nelle HDL. Sono state descritte delle modificazioni del diametro e della composizione delle HDL nei soggetti diabetici (*Figura 2*). Le HDL e l'apoproteina AI rimuovono l'eccesso di colesterolo dalle cellule presenti nelle placche aterosclerotiche, attraverso il processo di trasporto inverso del colesterolo. È stato dimostrato anche che dei precursori dei prodotti di glicazione avanzata possono danneggiare i meccanismi di trasporto del colesterolo dalle cellule all'apoproteina AI mediati dall'*ATP binding cassette protein transporter ABC-A1*, favorendo i bassi livelli di colesterolo HDL nel diabete e un'aterosclerosi precoce (14).

Le lipoproteine HDL inoltre possiedono proprietà antiinfiammatorie ed antiossidanti. Le HDL dei soggetti con sindrome metabolica presentano una composizione alterata e contengono più trigliceridi. È stato recentemente dimostrato che tali HDL sono meno efficaci di quelle dei soggetti normali nel contrastare l'inibizione della vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dalle LDL ossidate. In questo studio si osservava una forte correlazione inversa tra il contenuto di trigliceridi delle HDL e la loro abilità di sopprimere l'inibizione della vasodilatazione indotta dalle LDL ossidate. Infatti, le HDL agiscono come un fattore di protezione delle LDL nei confronti dell'ossidazione attraverso l'attività della paraoxonasi ed i bassi livelli di HDL dei soggetti con sindrome metabolica favoriscono una maggior ossidazione

delle LDL. Anche una proteina infiammatoria quale l'amiloide A del siero si attacca alle HDL favorendone la ritenzione nel tessuto aterosclerotico (14, 15). I macrofagi derivati da soggetti con bassi livelli di HDL manifestano proprietà pro-infiammatorie (non è tuttora chiarito il ruolo dei macrofagi e come siano legati al metabolismo e composizione delle HDL), per cui i soggetti con sindrome metabolica possono presentare delle modifiche della composizione delle HDL che si associano ad una compromissione delle loro proprietà antiaterogene (15). In animali privi di apoproteina AI e con livelli molto bassi di colesterolo HDL, il ridotto trasporto inverso del colesterolo e l'aumentata infiammazione inducono un'aterosclerosi precoce. Al contrario elevati livelli di colesterolo HDL in soggetti con insulino-resistenza si associano ad una ridotta aterosclerosi preclinica carotidea identificata dall'ispessimento medio intimale (15).

Dislipidemia nella Sindrome Metabolica: cenni di terapia dalle recenti Linee Guida ESC/EAS 2019

Le più recenti linee guida (19) sulla terapia della dislipidemia nei pazienti con insulino-resistenza (sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2) riconoscono che le alterazioni lipidiche, peculiari e specifiche, rappresentano un cluster di anomalie lipoproteiche metabolicamente inter correlate. Il rallentato catabolismo delle lipoproteine ricche in TG pare contribuire in modo significativo all'incremento della trigliceridemia osservato nei soggetti con insulino-resistenza e sindrome metabolica, forse in modo addirittura più rilevante rispetto all'aumentata produzione epatica. L'aumento di lipoproteine ricche in TG, la presenza di LDL piccole e dense ed i ridotti valori di colesterolo HDL, il caratteristico

profilo lipidico aterogeno, sono caratterizzati da un incremento dei livelli di apolipoproteina B (apo B) dovuto all'aumento di VLDL, *remnant* e LDL circolanti (tutte lipoproteine contenenti apo B). In aggiunta, anche le lipoproteine ricche in TG ed i loro *remnant*, trasportano una sola molecola di apo B, come le LDL. È quindi chiaro che le caratteristiche altamente aterogene del profilo lipidico della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2 non sono completamente messe in luce dai parametri tradizionalmente valutati nel profilo lipidico di routine. Altri parametri quali il colesterolo non HDL, che include LDL e lipoproteine ricche in TG e loro *remnant*, possono meglio rivelare il potenziale aterogeno di tale profilo lipidico.

Approccio terapeutico al colesterolo LDL

Anche nei pazienti con sindrome metabolica il colesterolo LDL rimane il target prioritario e tuttavia le linee guida riconoscono il colesterolo non HDL ed apo B come importanti obiettivi secondari. Per quanto riguarda gli obiettivi terapeutici del colesterolo LDL vengono confermati i valori di LDL-C < 100 mg/dl nei pazienti a rischio CV moderato, LDL-C < 70 mg/dl se il rischio CV è alto, LDL-C < 55 mg/dl se il rischio CV è molto elevato (*Figura 3*). I corrispettivi obiettivi di colesterolo non HDL si otterranno aggiungendo 30 mg/dl di colesterolo al corrispettivo goal del LDL-C e cioè: non HDL-C < 100 se rischio alto, non HDL-C < 85 mg/dl se rischio CV molto elevato. I *trial* clinici condotti in pazienti con insulino-resistenza e nei pazienti diabetici utilizzando statine hanno inequivocabilmente evidenziato benefici cardiovascolari significativi. Ad ogni riduzione di 39 mg/dl (1 mmol/L) di colesterolo LDL, si è riscontrata una riduzione a 5 anni del 23% degli eventi CV maggiori indipendentemente dai livelli di colesterolo di partenza,

Recommendations	Class	Level
In patients with T2DM at very-high risk, an LDL-C reduction of at least 50% from baseline and LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) is recommended.	I	A
In patients with T2DM at high risk ^a an LDL-C reduction of at least 50% from baseline and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) is recommended.	I	A
Statins are recommended in patients with T1DM who are at high or very-high risk.	I	A
Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy.	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered.	IIa	B

Figura 3 - Indicazioni per la terapia della dislipidemia nel Diabete Mellito di tipo 2. (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188). LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus. Class: class of recommendation. Level: level of evidence.

sesso, età e comorbidità. In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, il secondo *step* suggerito dalle linee guida ESC/EAS 2019 prevede l'utilizzo di ezetimibe in associazione alla terapia con statina (Tabella 3). Qualora anche l'associazione statina-ezetimibe non fosse in grado di ridurre il colesterolo LDL in modo da raggiungere l'obiettivo suggerito dalle linee guida, le stesse suggeriscono di aggiungere un inibitore di PCSK9 (evolucumab o alirocumab). Sia ezetimibe che gli inibitori di PCSK9 non aumentano il rischio di nuovi casi di diabete tra i pazienti trattati e questo è di estremo rilievo nei pazienti con sindrome metabolica. Infine, dai dati dei trials clinici con statine, associazione statine-ezetimibe e nei più recenti studi clinici con inibitori di PCSK9, emerge chiaramente che gli interventi terapeutici indirizzati alla riduzione del colesterolo LDL sono sicuramente efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente dislipidemico con sindrome metabolica, ma persiste un significativo rischio residuo di eventi cardiovascolari, anche a livelli estremamente bassi di LDL-C (LDL-C <30 mg/dl, sottogruppo pazienti diabetici studio FOURIER), verosimilmente cor-

relato a livelli aumentati di lipoproteine ricche in TG e dei loro *remnant* contenenti apo B.

Approccio terapeutico all'ipertrigliceridemia

Le modifiche dello stile di vita rappresentano un *background* terapeutico da adottare precocemente nei pazienti con sindrome metabolica (19). Dal punto di vista delle abitudini dietetiche va supportata l'abolizione dei grassi saturi *Trans*, e suggerita per quanto possibile la sostituzione dei grassi saturi con quelli mono/polinsaturi e la sostituzione dei carboidrati semplici con cibi ricchi di fibre, quali frutta, legumi e prodotti a base di cereali integrali.

Dal punto di vista farmacologico, negli ultimi anni è emersa l'importanza, in un contesto di controllo ottimale del colesterolo LDL, di orientare l'attenzione terapeutica sulla riduzione delle lipoproteine ricche in TG (VLDL e loro *remnant*). Le statine sono in grado avere un effetto modesto sui trigliceridi e solo quando essi sono superiori a 250 mg/dl. In studi condotti in pazienti con livelli elevati di LDL-C e livelli di HDL-C nella norma è stato osservato un aumento dei livelli di HDL-C dal 5 al 10%, indipendentemente dal dosaggio o dalla statina utilizzata.

Le recenti linee guida ESC/EAS 2019, prevedono in caso di elevati livelli di trigliceridi (Figura 4), l'utilizzo di due classi farmacologiche in associazione a statine: i fibrati (il fenofibrato nello specifico) e gli acidi grassi n-3 PUFA, ed in particolare la formulazione purificata di Icosapent-ethyl (EPA) a 4 grammi/die. Al momento della stesura del presente articolo il prodotto è in fase di autorizzazione AIFA essendo già stato autorizzato da EMA con le seguenti indicazioni: riduzione del rischio CV in adulti trattati con statina ed a rischio CV elevato o molto elevato con trigliceridi

>150 mg/dl e 1) malattia CV già presente oppure, 2) diabetici con almeno un altro fattore di rischio CV presente. L'effetto dei fibrati sugli eventi CV nei pazienti diabetici è stato valutato negli studi FIELD (fenofibrato monoterapia vs placebo) ed ACCORD (fenofibrato-simvastatina in associazione vs simvastatina monoterapia). In un'analisi post-hoc dello studio FIELD, il fenofibrato ha ridotto del 27% gli eventi cardiovascolari, rispetto al placebo, nei pazienti con elevati livelli di TG (TG>200 mg/dl, NNT=23) ma non nei soggetti normotrigliceridici. Tali risultati sono stati confermati nello studio ACCORD, ove nei pazienti con TG>200 mg/dl (il 17% della popolazione studiata) l'utilizzo di fenofibrato in associazione a simvastatina ha ridotto significativamente gli eventi CV rispetto al gruppo in monoterapia con simvastatina. Il dato rilevante è che nei *trial* di *outcome* clinici con fibrati, la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari appare essere correlata e proporzionale al grado di riduzione del colesterolo non HDL.

Complessivamente, i dati a disposizione indicano che i pazienti con dislipidemia aterogena (sindrome metabolica e diabete tipo 2) possono trarre vantaggio clinico sugli eventi CV dalla terapia ipotrigliceridemizzante con fenofibrato come *add-on* alla terapia statinica. Le attuali linee guida ESC/EAS 2019 prevedono l'utilizzo di fenofibrato o bezafibrato in associazione a statina, in pazienti in prevenzione primaria (Classe IIb, livello evidenza B) o ad alto rischio CV (Classe IIb, livello evidenza C), con colesterolo LDL ben controllato dalla terapia statinica e persistenza di trigliceridi >200 mg/dl.

I dati a supporto della terapia con acidi grassi omega n-3 in associazione a statina nei pazienti con dislipidemia aterogena e trigliceridi elevati sono più limitati. Il trial REDUCE-IT ha valutato l'effetto di 4 gr/

die di icosapent ethyl (EPA purificato) in 8.179 pazienti a rischio CV molto elevato in terapia con statina e con livelli di LDL-C ben controllati. Con un follow-up medio di quasi 5 anni, il gruppo trattato con EPA in associazione alla statina ha messo in luce una riduzione del rischio relativo del 25% ($p<0,0001$) dell'*endpoint* primario composto rappresentato da morte CV, infarto e ictus non fatali, rivascolarizzazione ed angina instabile, con una diminuzione del rischio assoluto del 4,8%. Le attuali linee guida europee supportano l'uso di n-3 PUFA, in particolare EPA a 4 gr/die, nei pazienti a rischio CV elevato o molto elevato, in associazione a statina, e con trigliceridi compresi tra 135 mg/dl e 499 mg/dl. L'efficacia di EPA in REDUCE-IT sembra eccedere quanto atteso dalla riduzione dei livelli di TG plasmatici (-20% circa rispetto al gruppo di controllo) ed essere in parte spiegabile con l'effetto antiaggregante piastrinico/anticoagulante ed antinfiammatorio di EPA. L'effetto su molteplici vie fisiopatologiche riconducibili ad un aumentato rischio di eventi CV, sovente presenti anche nella sindrome metabolica, rende l'uso di EPA, in associazione a statina, parti-

Recommendations	Class	Level
Statin treatment is recommended as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia (TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)).	I	B
In high-risk (or above) patients with TG between 1.5 and 5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) should be considered in combination with statin.	IIa	B
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins.	IIb	B
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C

Figura 4 - Indicazioni per la terapia dei pazienti con ipertrigliceridemia. (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188). CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PUFA = polyunsaturated fatty acids; TG = triglyceride. Class: class of recommendation. Level: level of evidence.

colarmente promettente nella prevenzione cardiovascolare dei pazienti con questa sindrome.

Bibliografia

1. Manzato E, Zambon S. La sindrome metabolica nell'anziano: un concetto in evoluzione *Giornale Italiano Arteriosclerosi*. 2012; 3: 63-70.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553.
3. 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: 2486-2497.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world - wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23: 469-480.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-1428.
6. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol*. 2018; 259: 216-219.
7. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 629-636.
8. Palmieri L, Lo Noce C, Vanuzzo D, et al. a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: andamento temporale dei fattori di rischio cardiovascolare. *G Ital Cardiol*. 2010; 11 (5 Suppl. 3): 31S-36S.
9. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-1214.
10. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A, for the Risk Factor and Life Expectancy Research Group. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 958-966.
11. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019; 321: 364-373.
12. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626-635.
13. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, et al.; Hoorn Study. A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism - The Hoorn Study. *Diabetologia*. 2003; 46: 910-916.
14. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003; 46: 733-749.
15. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008; 371: 1800-1809.
16. Manzato E, Zambon S, Zambon A, et al. Levels and physico-chemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta*. 1993; 219: 57-65.
17. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl. 1): III2-7.
18. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1301-1310.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111-188.