



Ipertrigliceridemia: fisiopatologia e significato clinico

Chiara Olivieri¹ · Davide Pisati¹ · Francesca Sironi¹ · Tecla Roversi¹ · Paolo Magni^{1,2}

Accettato: 17 novembre 2021 / Pubblicato online: 9 marzo 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Sommario

L'ipertrigliceridemia è una condizione patologica identificata da una concentrazione plasmatica di trigliceridi superiore a 150 mg/dL. Le ipertrigliceridemie primarie hanno alla base mutazioni genetiche, mentre le forme secondarie hanno un'origine multifattoriale, spesso in un contesto poligenico predisponente. L'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per patologie cardiovascolari aterotrombotiche e pancreatite acuta. Le terapie volte a migliorare questa condizione comprendono sia l'adozione di un corretto stile di vita, sia trattamenti farmacologici per ridurre i livelli circolanti di trigliceridi.

Parole chiave Ipertrigliceridemia · Dislipidemia · Pancreatite acuta · Rischio cardiovascolare

Introduzione

I trigliceridi (TG) rappresentano la preponderante forma sotto la quale gli acidi grassi sono presenti nell'organismo umano, e il loro metabolismo inizia al momento dell'ingestione del cibo. I grassi assunti con la dieta, a livello dell'intestino tenue, vengono infatti digeriti grazie all'azione combinata dei sali biliari e della lipasi pancreatica e poi assorbiti dagli enterociti. Successivamente, proprio all'interno dell'enterocita, i TG si assemblano con le apolipoproteine e i fosfolipidi, formando i chilomicroni. Questi ultimi circolano a livello sistemico associati alle apolipoproteine ApoC-II, ApoC-III e ApoE, formando le lipoproteine ricche in TG (*triglyceride-rich lipoproteins*, TRL). I TG, una volta raggiunti i principali tessuti bersaglio, rappresentati dal tessuto muscolare e dal tessuto adiposo, vengono idrolizzati grazie all'azione della lipoproteina lipasi (LPL), rilasciando acidi grassi liberi. A questo punto, gli acidi grassi possono essere utilizzati dal tessuto muscolare, conservati sotto forma di "deposito energetico" dal tessuto adiposo oppure essere utilizzati per formare nuovamente i TG, i quali rappresentano la principale forma di deposito e trasporto di acidi grassi a livello epatico

[1]. Inoltre, l'assunzione di carboidrati comporta, a livello epatico, la lipogenesi *de novo*, ossia il processo attraverso il quale i carboidrati vengono convertiti in acidi grassi e TG a livello del fegato (Fig. 1) [2].

Per quanto riguarda il potenziale pro-aterosclerotico delle TRL, inizialmente si riteneva che esse fossero troppo grandi per infiltrare l'endotelio arterioso e, quindi, formare una placca aterosclerotica. In realtà, ultimamente è emerso che le TRL, con il loro carico di TG e la componente lipoproteica e le subparticelle associate come i chilomicroni e le VLDL, possono generare l'infiammazione endoteliale alla base dell'aumento del rischio cardiovascolare aterosclerotico [1].

L'ipertrigliceridemia nel contesto delle dislipidemie

L'ipertrigliceridemia appartiene al più ampio gruppo delle dislipidemie, che sono condizioni cliniche associate ad alterazioni sia qualitative che quantitative delle lipoproteine plasmatiche.

Queste condizioni cliniche assumono un'importanza rilevante in quanto sono causa primaria dell'aterosclerosi e delle conseguenti complicanze d'organo, tra cui infarto acuto del miocardio e ictus cerebrale. Le dislipidemie possono essere suddivise su base eziologica in forme primitive e in forme secondarie, anche se è bene ricordare che da un punto di vista clinico questa distinzione è meno netta, dato che la maggior parte delle dislipidemie è causata da una combinazione, variabile su base individuale, di fattori genetici

Proposto da G. Ceccarini.

✉ P. Magni
paolo.magni@unimi.it

¹ Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

² IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano, Italia

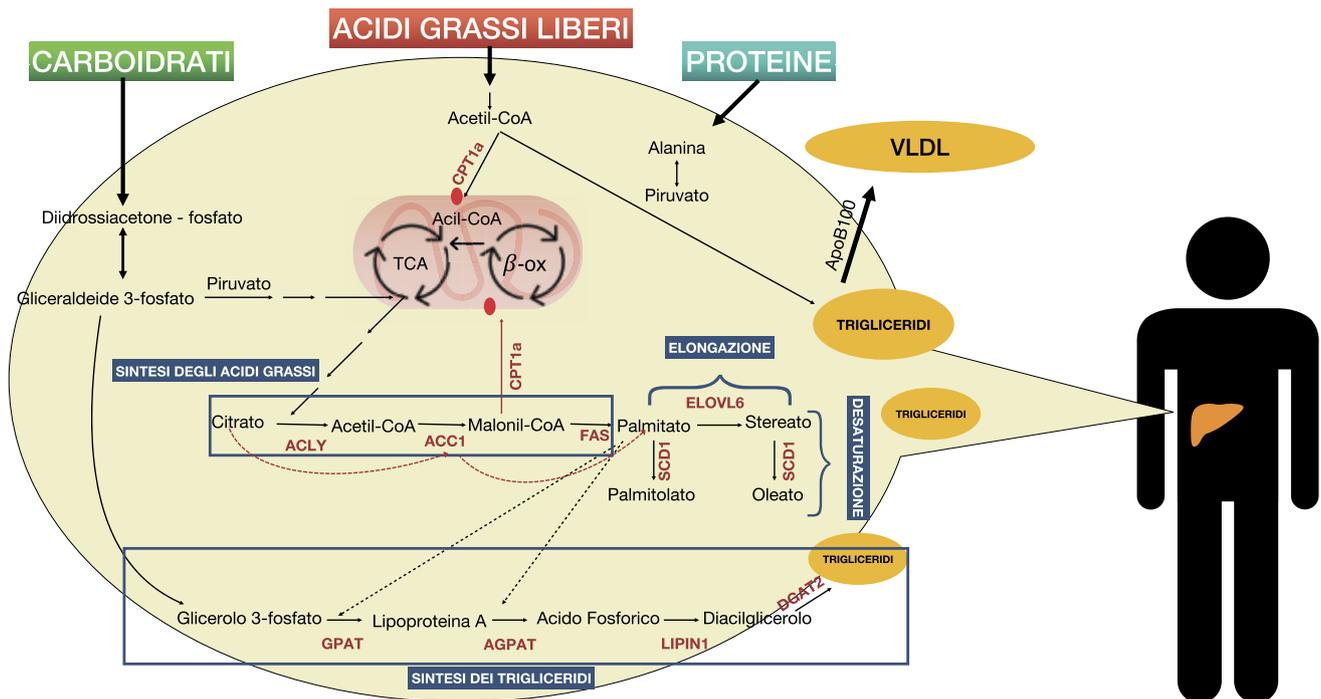


Fig. 1 Lipogenesi *de novo*. La lipogenesi *de novo* è il processo di conversione dei nutrienti ottenuti dalla dieta in acidi grassi a livello epatico. Dal piruvato, ottenuto dal metabolismo dei carboidrati, si arriva alla formazione di acetil-CoA e, dunque, al malonil-CoA. L'enzima FAS è responsabile dell'allungamento della catena degli acidi grassi mediante l'aggiunta sequenziale di acetil-CoA, fino ad arrivare alla formazione di palmitato e stearato. L'enzima SCD1 converte gli acidi grassi saturi in acidi grassi monoinsaturi. La Glicerolo 3-fosfato AT è l'enzima che serve per la formazione di acido lisofosfatidico a partire da G3P. L'enzima AGPAT porta all'ottenimento di acido fosfatidico che viene poi defosforilato grazie a lipina 1 fino a formare 1,2 diacilglicerolo, che

viene convertito in trigliceridi mediante l'enzima DGAT. I trigliceridi possono poi essere immagazzinati nel fegato o assemblati in VLDL che arrivano nel circolo sanguigno. L'acetil-CoA può anche essere direttamente convertito in trigliceridi mediante l'azione di DGAT. ACC1, acetil-CoA carbossilasi 1; ACLY, ATP citrato liasi; AGPAT, acilglicerolo 3-fosfato aciltransferasi; CPT1a, carnitina palmitoil transferasi 1-alfa; DGAT2, diacilglicerolo aciltransferasi; ELOVL6, acido grasso elongasi 6; FAS, acido grasso sintasi; GPAT, glicerol 3-fosfato aciltransferasi; LIPIN1, lipina 1; SCD1, stearoil CoA desaturasi 1. Adattata da [2]

e ambientali [3]. In genere, si presume che sia sempre presente una componente di suscettibilità genetica, perché non tutti gli individui con evidente fattore secondario presentano lo stesso grado di dislipidemia.

Le dislipidemie secondarie rappresentano circa il 5–10% delle dislipidemie nella popolazione generale. Tra le principali forme secondarie possiamo elencare:

- ipercolesterolemia secondaria a ipotiroidismo ed epatopatie colestatiche;
- ipertrigliceridemia secondaria: diabete mellito scompensato, associata alle gammopatie o a patologie autoimmuni, a seguito di abuso di alcol;
- dislipidemia mista (ipercolesterolemia + ipertrigliceridemia) secondaria a sindrome nefrosica.

Anche l'uso di farmaci, come i corticosteroidi, il tamoxifene, gli estrogeni (soprattutto se assunti per via orale), alcuni antiipertensivi (betabloccanti e diuretici tiazidi)

e gli antipsicotici, può determinare la comparsa di ipertrigliceridemia.

È utile ricordare che la dislipidemia è quasi sempre anche dipendente dallo stile di vita, che può aggravare ulteriormente le dislipidemie su base genetica. Una conseguenza diretta della precedente considerazione è che lo stile di vita deve necessariamente essere considerato in fase di diagnosi e successivamente modificato per una migliore strategia terapeutica. Tra i fattori legati allo stile di vita, i più impattanti sulla genesi dell'ipertrigliceridemia sono sicuramente l'alimentazione e l'attività fisica. Le diete ricche in acidi grassi saturi e *trans*, una condizione di obesità, la ridotta attività o la totale inattività fisica, l'assunzione eccessiva di alcol e le diete ad alto contenuto glucidico e, soprattutto, di alimenti con elevato indice glicemico, si associano a un peggioramento del quadro lipidico con notevole aumento dei livelli circolanti di TG e, in alcuni casi, anche del colesterolo LDL (C-LDL).

Tabella 1 Ipertrigliceridemie monogeniche. *LPL*, lipoproteinlipasi; *APOA5*, apolipoproteina A-5; *APOC2*, apolipoproteina C-2; *LMF1*, fattore 1 di maturazione della lipasi; *GDP1*, gliceraldeide trifosfato deidrogenasi 1; *GPIHBP1*, Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1; *C-LDL*, colesterolo LDL; *C-HDL*, colesterolo HDL

	Difetto metabolico	Difetto genetico	Ereditarietà	Fenotipo biochimico	Evidenze cliniche
<i>Ipertrigliceridemia familiare</i>	Aumentata produzione/ridotto catabolismo VLDL	LPL APOA5 APOC2 LMF1 GDP1 GPIHBP1	autosomica dominante	trigliceridemia totale 200–500 mg/dL bassi livelli C-HDL concentrazioni di C-LDL normali ridotta attività della lipoproteinlipasi (LPL)	manifestazione in età adulta ritardo nella crescita
<i>Sindrome chilomicronemica</i>	Ridotto catabolismo dei chilomicroni	LPL APOC2 GPIHBP1 APOA5 LMF1	autosomico recessivo 1:1.000.000	massiva ipertrigliceridemia con presenza di chilomicroni nel sangue a digiuno livelli di C-HDL bassi livelli di C-LDL notevolmente bassi	diagnosticata in età pediatrica elevato rischio di pancreatite acuta dolore addominale xantomatosi eruttiva epatosplenomegalia cefalea

Ipertrigliceridemia: meccanismi fisiopatologici

Nell'ipertrigliceridemia si osserva un massivo aumento del contenuto di TG nel sangue. L'ipertrigliceridemia, così come altre dislipidemie, si associa spesso a sindrome metabolica, quindi a un quadro fenotipico di obesità addomino-viscerale, insulino-resistenza e/o diabete mellito di tipo 2, a sindrome nefrosica, oppure può essere secondaria ad abuso di alcol o all'utilizzo di alcuni medicinali.

Le complicazioni legate all'ipertrigliceridemia sono sovrapponibili a quelle di altre dislipidemie, quindi con un aumento del rischio cardiovascolare su base aterotrombotica ma, in aggiunta, va considerato che un incremento importante della trigliceridemia aumenta anche il rischio di steatosi epatica e di pancreatite acuta.

Una parte delle ipertrigliceridemie ha esclusivamente base genetica. Le ipertrigliceridemie monogeniche si associano a livelli ematici di TG molto più elevati rispetto all'ipertrigliceridemia secondaria a fattori legati allo stile di vita (Tabelle 1, 2).

I geni più spesso coinvolti nell'eziologia delle ipertrigliceridemie monogeniche sono:

- gene codificante per lipoproteinlipasi (LPL);
- geni codificanti per le apolipoproteine;
- gene codificante per il fattore 1 per la maturazione della lipasi (LMF1);
- gene codificante per la proteina ad alta densità legante le lipoproteine (GPIHBP1).

Esistono quindi diverse forme di ipertrigliceridemia monogenica, con severità variabile del fenotipo biochimico e clinico. A differenza dell'ipertrigliceridemia familiare, dove

i livelli di TG si attestano intorno ai 200–500 mg/dL e non sono associati a una particolare sintomatologia, nella sindrome chilomicronemica i livelli biochimici sono ben più elevati (>800 mg/dL) con sintomatologia (pancreatite acuta) presente fin dall'infanzia [4].

Il contesto clinico dell'ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia è causa di numerosi segni clinici, riguardanti diversi distretti dell'organismo come il sistema cardiovascolare, il tratto gastrointestinale, occhi (lipemia retinalis) e reni. Come detto, elevati livelli di TG nel sangue si correlano tipicamente a un aumentato rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari e di pancreatiti acute. Molti studi hanno messo in evidenza una stretta correlazione tra elevati livelli di TG misurati a digiuno e un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari, e questa incidenza si riduce con l'aumento del valore di colesterolo HDL (C-HDL) plasmatico.

Il rischio di pancreatite acuta aumenta soprattutto nei casi in cui i livelli di TG risultano superiori a 1.000 mg/dL. Ci sono numerose ipotesi sui meccanismi patogenici alla base dell'insorgenza della pancreatite acuta: uno sembra essere correlato all'azione della lipasi pancreatica, che idrolizza l'eccesso di TG con conseguente accumulo di acidi grassi nel pancreas; un altro sembra essere correlato a mutazioni dei geni CFTR e ApoE [5].

Diverse forme di ipertrigliceridemia presentano diverse caratteristiche cliniche, come rappresentato in Tabella 3.

Nei trial clinici finalizzati all'abbassamento dei livelli di colesterolo, i pazienti trattati con statine che avevano livelli più alti di TG o di TRL erano comunque esposti a un rischio

Tabella 2 Ipertrigliceridemie a genetica complessa. *VLDL*, lipoproteine a densità molto bassa; *HDL*, lipoproteine ad alta densità; *C-HDL*, colesterolo HDL; *LDL*, lipoproteine a bassa densità; *ApoB*, apolipoproteina B

	Difetto metabolico	Difetto genetico	Ereditarietà	Parametri biochimici	Evidenze cliniche
Dislipidemia aterogena	aumento della sintesi epatica delle VLDL (soprattutto quelle di piccole dimensioni)	ignoto	presente in soggetti appartenenti alla stessa famiglia	trigliceridemia totale >150 mg/dL ridotti livelli di C-HDL (<40 mg/dL nei maschi e <50 mg/dL nelle donne) alterazioni qualitative delle LDL (elevata concentrazione di LDL di piccole dimensioni) elevate concentrazioni di apoB (>90 mg/dL)	obesità viscerale segni di insulino-resistenza (iperinsulinemia)

Tabella 3 Caratteristiche cliniche delle ipertrigliceridemie monogeniche

Forma di ipertrigliceridemia	Segni e sintomi				
	Generali	Sistema cardiovascolare	Occhi	Sistema gastrointestinale	Cute
<i>Deficit familiare di lipasi lipoproteica</i>	Ritardo nella crescita		Lipemia retinalis	Dolore addominale, nausea, vomito, steatoepatite, epatosplenomegalia, pancreatite	Xantomi eruttivi
<i>Disbetalipoproteinemia familiare</i>		<i>Coronarico:</i> angina, sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio <i>Cerebrovascolare:</i> ictus e ictus ischemico transitorio <i>Vascolare periferico:</i> claudicatio, soffi arteriosi			Xantomi tuberosi Xantomi plantari Xantomi palmari

cardiovascolare maggiore (rischio cardiovascolare residuo) [6].

Studi prospettici di popolazione (per i quali sono stati reclutati, nel complesso, più di 262.500 soggetti) hanno evidenziato che i soggetti con i livelli di TG più alti, anche se comunque ancora compresi nel range di riferimento, erano esposti a un rischio maggiore (fino al 70% in più) di sviluppare patologie cardiovascolari aterosclerotiche nell'arco della loro vita, se confrontati con i soggetti con livelli di TG più bassi e nella parte inferiore del range di riferimento. Questi risultati sono stati confermati da ulteriori studi effettuati dalla Collaborazione per i Fattori di Rischio Emergenti

(ERFC) e dal Consorzio per le Patologie Coronariche Genetiche associate ai Trigliceridi (TG-CDGC) per i quali, complessivamente, sono stati reclutati più di 300.000 soggetti “free-living” non affetti da alcuna patologia cardiovascolare, proprio per valutare quali potessero essere le variazioni registrate nei follow-up in termini di fattori di rischio associati all'insorgenza di patologie cardiovascolari. Il rischio associato all'insorgenza di patologie cardiovascolari aterosclerotiche, in particolare di cardiopatia coronarica acuta e infarto ischemico, era associato in maniera significativa ai livelli di TG, con una correlazione dose-dipendente, pur prendendo in considerazione l'età, il genere e ad altri fattori di rischio [7].

Tabella 4 Riscontro biochimico di ipertrigliceridemia

Dislipidemia	Livello dei lipidi (mg/dL)
Ipertrigliceridemia pura	
- ipertrigliceridemia familiare	250–750
- deficit familiare di lipasi lipoproteica	>750
Ipercolesterolemia pura	
- ipercolesterolemia poligenica comune	250–350
- ipercolesterolemia familiare	
• forma eterozigote	250–300
• forma omozigote	>500
Ipertrigliceridemia + ipercolesterolemia	
- iperlipidemia familiare combinata	TG: 250–750LDL: 250–500

Inoltre, sono stati pubblicati diversi studi nei quali viene sottolineato il rapporto di causalità tra specifiche mutazioni geniche e la predisposizione all'insorgenza sia di patologie cardiovascolari aterosclerotiche in generale, sia di cardiopatia coronarica acuta. Al riguardo, si è osservato che la presenza di specifici polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) può comportare addirittura un aumento del 54% del rischio di insorgenza dell'infarto del miocardio [8].

Le forme più severe di ipertrigliceridemia mostrano livelli di TG superiori a 885 mg/dL e, in queste forme prevalentemente monogeniche, si ha il coinvolgimento di uno dei 6 geni candidati: LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 e GPD1.

Le forme moderate invece sono rappresentate da livelli di TG che vanno da 175 mg/dL a 885 mg/dL, in cui è prevalente il contributo poligenico. Non ci sono differenze di *risk score* genetico tra queste forme. Il contributo poligenico è determinato dagli stessi geni, ma quello che varia è il peso relativo di varianti con maggiore effetto sulla colesterolemia. L'ipertrigliceridemia lieve-moderata è spesso vista come un semplice marker di rischio cardiovascolare, mentre le forme più gravi rimangono un fattore di rischio ben noto per la pancreatite acuta (Tabella 4) [3].

Diagnosi di ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia rappresenta una condizione patologica con prevalenza crescente negli ultimi anni. Al riguardo persistono, tuttavia, diverse difficoltà per quanto riguarda il suo approccio diagnostico. Sebbene numerosi studi siano stati condotti al fine di approfondirne le cause e le caratteristiche fisiopatologiche, rimangono da stabilire con certezza i valori soglia che possano effettivamente discriminare il livello francamente patologico di trigliceridemia, sia in condizioni

di digiuno che post-prandiali. È stato definito, ad esempio, come un aumento di TG fino a 180 mg/dL nel post-prandiale possa rientrare nel range della normalità. In ogni caso, la trigliceridemia rimane un biomarcatore altamente suscettibile di ampie variazioni, sia nell'ambito di una popolazione, sia nel singolo individuo. Inoltre, nella pratica clinica abituale, non si effettua una discriminazione su quali siano esattamente le specie di lipoproteine responsabili, nel singolo soggetto, dell'aumento della concentrazione di TG misurata [9].

In generale, le cause della disregolazione dei livelli di acidi grassi liberi e dei TG circolanti sono multifattoriali e spesso anche dovute a specifiche modificazioni geniche. Di fatto, non esiste un'identificazione numerica del concetto di dislipidemia, in quanto essa rappresenta un insieme di modificazioni continue che coinvolgono un vasto pattern di metaboliti di natura lipidica e proteica. A livello pratico, quando si effettua l'analisi del profilo lipidico, è opportuno osservare alcune accortezze al fine di ridurre il più possibile i fattori che incidono sulla variabilità preanalitica. Ad esempio, il soggetto dovrebbe restare seduto per 10–15 minuti, in quanto l'ortostatismo comporta un aumento della colesterolemia e della trigliceridemia del 10%. Per ottenere un dato più attendibile è consigliato eseguire la determinazione in almeno due occasioni diverse. Per apprezzare delle variazioni, gli esami dovranno essere ripetuti dopo tre mesi di dieta a basso contenuto di grassi saturi, colesterolo e carboidrati, e dopo sospensione per tre settimane di medicinali che possano interferire con questa misurazione. La trigliceridemia è significativamente modificata, anche in tempi brevi, dall'assunzione di alcolici nei giorni precedenti, dal fumo e dallo svolgimento di attività fisica, che dovranno pertanto essere sospesi prima dell'analisi. Va posta particolare attenzione alle piccole variazioni della trigliceridemia, sia in aumento che in riduzione, dato che potrebbero non essere reali, ma dovute ai fattori sopra elencati, a una variabilità intra-individuale dei livelli di TG del 6–7%, e a un errore totale dipendente dal metodo di circa il 15% [10].

Il dosaggio dei TG su sangue capillare, anche con strumentazione portatile, è preferibilmente utile per lo screening. Nell'ipertrigliceridemia grave, secondaria a mutazioni a carico della lipasi lipoproteica (sindrome chilomicronemica), si osservano valori di trigliceridemia anche di 10.000 mg/dL. In questi casi il siero prelevato si presenta lattescente, a causa dei chilomicroni in flottaggio.

Questi soggetti hanno un ridotto rischio di insorgenza di malattia cardiovascolare, dal momento che i chilomicroni sono lipoproteine nell'ordine di grandezza del micron e non riescono a passare nello spazio sottoendoteliale. Tuttavia, quando i trigliceridi superano gli 800 mg/dL i pazienti hanno un elevatissimo rischio di pancreatite acuta, che può anche essere fatale.

Trattamento non farmacologico e farmacologico delle ipertrigliceridemie

Nell'ambito dei fattori di rischio delle patologie cardiovascolari aterosclerotiche, nonostante i farmaci attualmente disponibili permettano un buon livello di riduzione dei valori di C-LDL con conseguente riduzione del rischio di aterosclerosi, permane una certa entità di rischio cardiovascolare residuo, ad esempio associato a elevati livelli di TG. Ciò si osserva specialmente in quei pazienti a elevato rischio come i soggetti affetti da ipertrigliceridemia familiare, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia aterogena e iperlipidemia familiare combinata.

Il primo approccio nel trattamento delle dislipidemie e, quindi, anche dell'ipertrigliceridemia è rappresentato dal miglioramento degli stili di vita. Purtroppo, però, l'impatto del miglioramento dello stile di vita sui livelli circolanti di colesterolo rimane piuttosto limitato anche nelle forme secondarie e non familiari. Al contrario, l'impatto di un corretto stile di vita sui livelli di TG è spesso molto rilevante e, di conseguenza, dovrebbe rappresentare una strategia di prima linea per la terapia dell'ipertrigliceridemia, da sola o in combinazione con la terapia farmacologica.

Dal punto di vista dietetico alcuni cambiamenti che possono contribuire al controllo dei trigliceridi comprendono la riduzione del consumo di carboidrati e zuccheri semplici (incluso il fruttosio), grassi saturi, grassi *trans* e bevande alcoliche, oltre a una generale riduzione dell'apporto calorico giornaliero. In caso si trattasse di un paziente sovrappeso o obeso, la riduzione del peso corporeo tramite restrizione calorica dovrebbe rappresentare una priorità: infatti, una perdita dal 5 al 10% del peso corporeo si traduce in una riduzione dei livelli di TG del 20%, accompagnata da una riduzione dei livelli di C-LDL (fino al 15%) e un aumento di C-HDL (fino al 10%). Particolarmente negativa sull'equilibrio lipidico è un'alimentazione ricca in carboidrati (attorno al 60% delle calorie giornaliere totali), mentre una dieta a medio contenuto di grassi (da 32 a 50% delle calorie giornaliere totali) si è dimostrata benefica sui livelli di lipidi ematici. Allo stesso tempo, sono da prediligere verdure di ogni varietà, frutta (preferibilmente a basso contenuto di fruttosio) e fonti di acidi grassi mono e poli-insaturi, tra cui pesci ricchi in omega 3, frutta secca e oli vegetali [11].

Un'altra potente arma contro l'ipertrigliceridemia è rappresentata dall'attività fisica, in particolar modo dall'attività aerobica svolta a media intensità: oltre ad avere un effetto diretto sulla riduzione dei livelli di lipidi ematici, l'attività fisica ha anche un effetto positivo sul miglioramento globale del quadro metabolico, inclusa l'omeostasi glicemica e la sensibilità insulinica, strettamente correlate al controllo della trigliceridemia [12].

L'utilizzo di farmaci per abbassare i livelli di TG andrebbe preso in considerazione per quei soggetti in cui le sole modifiche dello stile di vita non siano risultate sufficienti

oppure non siano state di fatto messe in atto. Sebbene l'arsenale terapeutico per l'ipertrigliceridemia non sia molto ampio, ci sono comunque diverse categorie di farmaci efficaci e sicure per questa condizione patologica (v. materiale elettronico supplementare). La prima categoria di farmaci da proporre è quella dei fibrati, che agiscono come agonisti del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi alfa (PPAR- α). Tra questi vanno annoverati principi attivi quali il gemfibrozil, il bezafibrato e il fenofibrato. Quest'ultimo è disponibile anche in formulazione a rilascio prolungato, e in associazione a dose fissa con simvastatina. Va ricordato che, per contro, l'associazione di una statina con gemfibrozil è controindicata dato l'aumentato rischio di rhabdmiolisi [13]. Un'ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dagli acidi grassi omega-3, che agiscono riducendo i livelli di VLDL e apoB100. In questo caso, va prestata particolare attenzione nei pazienti trattati con anticoagulanti, dato che gli omega-3 possono prolungare il tempo di coagulazione [14]. In alternativa o in aggiunta al trattamento con fibrati è possibile utilizzare acipimox, un analogo sintetico dell'acido nicotinico, che agisce riducendo la liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo, e riducendo le concentrazioni ematiche di VLDL e LDL [15]. Un'altra classe di farmaci è quella dei sequestranti degli acidi biliari, quali la colestiramina: questi agiscono da resine a scambio anionico legando gli acidi biliari a livello intestinale, impedendone il riassorbimento. In caso di pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare, laddove la risposta alla dieta e alla terapia di riduzione dei TG non sia stata soddisfacente, è possibile avviare un trattamento con volanesorsen. Si tratta di un oligonucleotide antisense che inibisce la formazione di apoC-III, una proteina che regola il metabolismo dei TG, la clearance epatica dei chilomicroni e altre TRL [16].

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01059-8>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Chiara Olivieri, Davide Pisati, Francesca Sironi, Tecla Roversi e Paolo Magni dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long

as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Generoso G, Janovsky CC, Bittencourt MS (2019) Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 26:109–116. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000468>
2. Softic S, Cohen D, Kahn C (2016) Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 61(5):1282–1293
3. Ballantyne CM, Catapano AL, Manzato E, Aversa M (2018) *Clinical Lipidology*, Edizione italiana. Wolters Kluwer Health Italia, Milan
4. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele R (2020) Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Int Med* 287(4):340–348
5. Garg R, Rustagi T (2018) Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *BioMed Res Int* 2018:4721357
6. Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ (2007) Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin Ther* 29(5):763–777
7. Nordestgaard BG (2016) Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 118(4):547–563
8. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK (2020) Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 27:95–103
9. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA (2020) Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41:99–109c
10. Catapano AL, Graziani MS, Lippi U et al (1998) Linee guida per la diagnostica di laboratorio delle dislipidemie. *Biochim Clin* 22(3):145–153
11. Miller M, Stone N, Ballantyne C et al (2011) Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123(20):2292–2333
12. Wang Y, Shen L, Xu D (2019) Aerobic exercise reduces triglycerides by targeting apolipoprotein C3 in patients with coronary heart disease. *Clin Cardiol* 42(1):56–61
13. Loomba R, Arora R (2010) Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates – a pooled meta-analysis. *Am J Ther* 17(6):e182–188
14. Harris W, Bulchandani D (2006) Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 17(4):387–393
15. Blond E, Rieussset J, Alligier M et al (2014) Nicotinic acid effects on insulin sensitivity and hepatic lipid metabolism: an in vivo to in vitro study. *Horm Metab Res* 46(6):390–396
16. Witztum J, Gaudet D, Freedman S et al (2019) Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 381:531–542

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.