

Gestire il colesterolo-LDL nel diabete tipo 2

Il diabete determina un rischio cardiovascolare pari a un pregresso infarto

Il diabete mellito tipo 2 (DM2) è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia, insulino-resistenza e perdita progressiva della funzione β -cellulare¹. Tenere sotto controllo la glicemia, almeno nelle fasi iniziali della malattia, può apparire un processo medico apparentemente facile. Ma da solo non è sufficiente soprattutto se non è accompagnato da un adeguato monitoraggio di numerosi altri fattori, spesso anche più importanti della stessa glicemia. Il DM2 è infatti associato a un elevato rischio di malattia cardiovascolare (CV), che rappresenta la principale comorbidità e causa di mortalità. Dati ormai confermati dimostrano che la presenza di una diagnosi di DM2 determina, in chi ne è portatore, lo stesso rischio di avere un evento CV pari a chi abbia già in anamnesi un pregresso infarto o un pregresso ictus². Ma la compliance del paziente (e spesso la stessa intensità di cura del curante) non è ugualmente intensiva. Un paziente che ha un infarto, ad esempio, ricorderà un ricovero in una Unità Intensiva Coronarica: ha provato dolore toracico, è passato giorni fra pompe di infusione, monitoraggi continui, consolato da veloci visite di parenti affranti. In poche parole, sente con sé il "rischio di morte". Un paziente che ha una diagnosi di diabete sta invece sostanzialmente bene, non ha

disturbi di alcun tipo, se non quelli eventualmente indotti proprio dai farmaci che, per quel "po' di glicemia", gli sono stati prescritti. È naturalmente portato a sottovalutare, spesso con la complicità di un po' di "inerzia terapeutica" dello stesso medico curante. Eppure, come già scritto, il rischio di morte per infarto o ictus, fra chi ha avuto un infarto o ha il diabete, è lo stesso; deve, pertanto essere trattato con la stessa intensità di cura.

La riduzione del colesterolo è la strategia più efficace per la prevenzione CV nel diabete

Il controllo intensivo della glicemia può ridurre il rischio CV nei pazienti con DM2, soprattutto se attuato fin dalla diagnosi, con alcuni specifici farmaci e se il paziente non ha ulteriori particolari comorbidità e/o fragilità. Nel complesso, l'approccio migliore per ridurre il rischio CV comprende non solo il controllo della glicemia, ma anche l'introduzione di modifiche terapeutiche dello stile di vita come l'abolizione del tabagismo, una nutrizione ottimale (troppo spesso gestita in modo approssimativo con una riduzione eccessiva dei carboidrati), una maggiore attività fisica, un'adeguata gestione del peso corporeo, il controllo della pressione arteriosa, ma soprattutto il controllo dei lipidi. Proprio il controllo dei lipidi sembra essere, fra tutte, la strategia più efficace. Uno

studio effettuato nel famoso *Steno Diabetes Center* di Copenhagen ha valutato l'efficacia del trattamento intensivo ($HbA_{1c} < 6,5\%$, colesterolo totale < 175 mg/dl, trigliceridi < 150 mg/dl e pressione arteriosa (PA) $< 130/80$)³. Dopo soli 8 anni lo studio fu interrotto per una evidente riduzione dell'insorgenza di complicanze del diabete e di eventi CV; tutti i pazienti iniziarono quindi il trattamento intensivo. Nonostante l'identico trattamento e obiettivi raggiunti nella seconda fase, i pazienti che avevano iniziato fin da subito il trattamento intensivo continuavano a beneficiarne, con una persistente riduzione di eventi CV di quasi il 60%. Una successiva rivalutazione volta a identificare quale fra i 4 obiettivi (HbA_{1c} , colesterolo, trigliceridi, pressione arteriosa) fosse il più efficace nel prevenire gli eventi CV ha poi dimostrato che gran parte della riduzione degli eventi (quasi il 70%) era spiegabile con la sola riduzione del colesterolo.

Gli obiettivi di colesterolo-LDL da raggiungere nel diabete sono ambiziosi ma efficaci

Il DM2 determina dunque un rischio equivalente a una pregressa malattia coronarica. Per questo le recenti linee guida dell'*Euro-pean Society of Cardiology*⁴ considerano la presenza di DM2 di per sé come condizione ad "alto rischio" e raccomandano il raggiungimento di un obiettivo di colesterolo-LDL

(C-LDL) < 100 mg/dL (lo stesso obiettivo di chi ha una malattia coronarica, ma senza diabete), mentre i pazienti con diagnosi di diabete e presenza di malattia vascolare (quindi non necessariamente un evento pregresso CV) vengono considerati a "rischio molto alto", ponendo l'ambizioso obiettivo di un C-LDL < 70 mg/dL. Purtroppo, una parte sostanziale dei pazienti con DM2 non raggiungere tali obiettivi. Ad esempio, in uno studio su 17.306 pazienti con diabete che mirava a determinare i livelli di raggiungimento di simili obiettivi terapeutici, solo il 42% dei pazienti ha raggiunto un obiettivo di C-LDL < 100 mg/dL nel corso dello studio, nonostante l'ampio uso di statine⁵. Nei pazienti con DM2 le statine riducono in genere i livelli di C-LDL di circa il 24-52%, a seconda della statina e della dose (fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina). Una recente meta-analisi⁶ condotta dai *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, analizzando i dati di ben 18.686 pazienti con diabete (92% con DM2) in terapia con statina, ha dimostrato che a ogni mmol/L (39 mg/dL) di riduzione del C-LDL corrisponde una riduzione del 21% di eventi vascolari maggiori. In altre parole, maggiore è la riduzione del colesterolo, maggiore è la riduzione del rischio CV, almeno nelle persone con DM2.

Aumentare la dose di statina non sempre è la migliore strategia

Una strategia per raggiungere gli obiettivi di C-LDL è quella di aumentare la dose di statina prescritta, spesso fino alla dose massima approvata; tuttavia, il raddoppio della dose di statina non raddoppia la riduzione C-LDL. In un'analisi aggregata di 37 studi di su 32.258 pazienti trattati con rosuvastatina, atorvastatina o simvastatina, il raddoppio della dose di statina ha ridotto i livelli di C-LDL solo di un ulteriore 5-7%, quasi sempre senza raggiungere gli obiettivi⁷. Un'alta dose di statina può essere ben tollerata in molti pazienti, almeno come determinato dai dati di sperimentazione clinica. Tuttavia, una meta-analisi di studi che hanno valutato regimi con statine a dosi elevate o moderate ha dimostrato che i pazienti trattati con dosi superiori sono stati più propensi a spe-

rimentare un evento avverso, interrompere la terapia a causa dello stesso, spesso con alterazioni degli enzimi epatici e un aumento dei livelli di creatin-chinasi⁸. Inoltre, sebbene il meccanismo fisiopatologico non risulti ancora chiaro, le statine (soprattutto a dosi elevate) possono essere associate a un aumentato rischio di sviluppare DM2⁹. Sebbene non sia noto il loro ruolo sul controllo glicemico in pazienti già portatori di diagnosi di DM2, il rischio che alte dosi di statina possano peggiorare il controllo della glicemia è, quantomeno, plausibile.

I vantaggi dell'associazione con ezetimibe: lo studio IMPROVE-IT

I risultati dello studio IMPROVE-IT¹⁰ aprono nuovi e favorevoli scenari per la gestione della ipercolesterolemia, in particolare nei pazienti con DM2. Lo studio ha, infatti, raggiunto tutti i suoi obiettivi, dimostrando che ridurre il C-LDL con ezetimibe, un farmaco diverso da una statina ma associabile alla stessa, produce un miglioramento della

prognosi clinica in pazienti con rischio CV molto elevato. In più, lo studio ha dimostrato che ezetimibe è un farmaco sicuro, privo di qualsiasi rischio di tossicità e che può essere efficacemente combinato con una statina. I dati ottenuti nello studio sono particolarmente importanti nei pazienti con DM2. I quasi 5000 pazienti con DM2 arruolati nello studio, infatti, avevano prima dello studio un C-LDL medio di 89 mg/dL (basso, ma non entro il target < 70 mg/dL; i pazienti erano arruolati per una pregressa sindrome coronarica acuta). Dopo il trattamento con simvastatina + ezetimibe il loro C-LDL è sceso a circa 50 mg/dL, contro i poco meno di 70 mg/dL raggiunti dai pazienti trattati con la sola simvastatina. Maggiore efficacia a parte, lo studio ha dimostrato che il raggiungimento di obiettivi (addirittura inferiori a quelli suggeriti dalle linee guida) ha permesso di ridurre del 14% l'endpoint composito (morte CV, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, infarto del miocardio e ictus ischemico) con una particolare efficacia nella riduzione dell'infarto del miocardio (-24%) e dell'ictus ischemico (-39%). Proprio la dimostrazione

FIGURA 1.

Riduzione del C-LDL e relativi dosaggi di statina (adattato da: Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9; Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60).

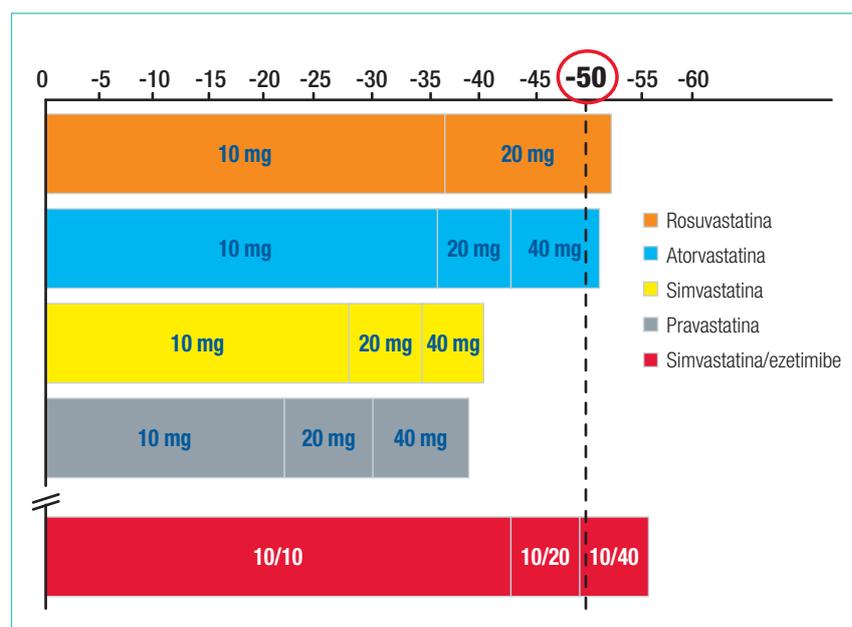
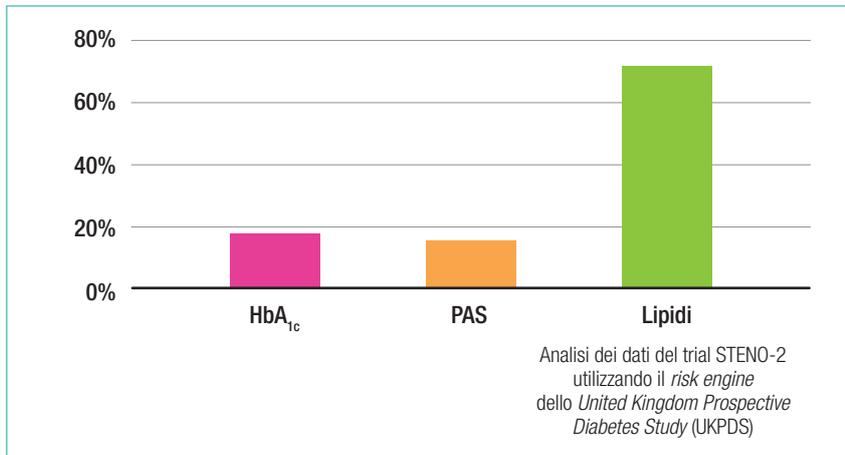


FIGURA 2.

Riduzione del rischio totale calcolato di eventi CV correlati alla malattia. STENO 2 (da Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis (abstract). *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S39-S47, mod.).



di efficacia di ezetimibe nel ridurre gli eventi CV nei pazienti con diabete e sindrome coronarica acuta (SCA) ha in questi giorni indotto l'American Diabetes Association (negli *Standard of Care 2016*, testo di riferimento della diabetologia globale) a inserire

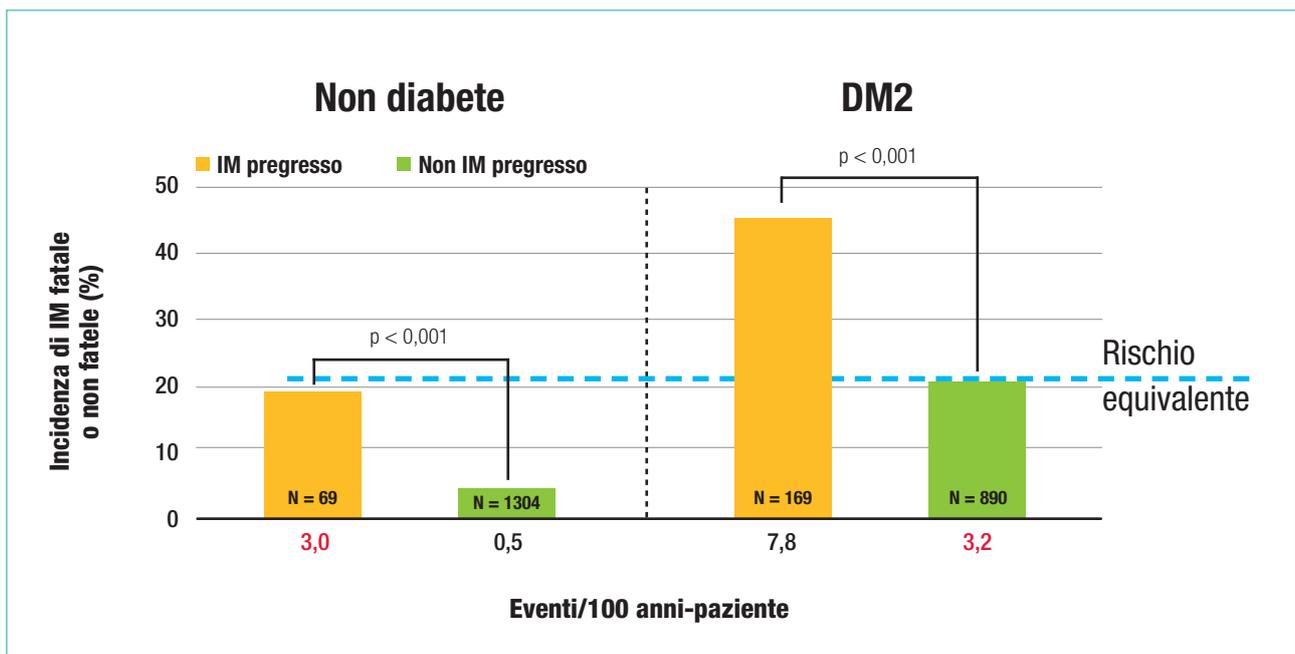
la raccomandazione di aggiungere ezetimibe a tutti i pazienti con diabete e SCA con colesterolo-LDL già al di sopra di 50 mg/dl. In breve, ridurre ulteriormente, con l'aggiunta di ezetimibe, il C-LDL ha permesso di ridurre gli eventi CV ¹¹.

Ezetimibe è riconosciuta appropriata dalla Nota 13

Ezetimibe si presta, quindi, all'implementazione di nuove ed efficaci strategie di prevenzione CV, in particolare nel DM2. L'associazione (in combinazione pre-costituita o estemporanea) consente di ottimizzare la dose di statina nel singolo paziente, riducendo, ancora una volta, il rischio di effetti collaterali e reazioni avverse e, infine, di consentire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida, pur nel rispetto delle indicazioni dell'ultima versione della Nota 13 AIFA ¹². L'AIFA riconosce, infatti, la possibilità di associare ezetimibe a una statina nei pazienti a rischio alto e molto alto, con la finalità di raggiungere gli obiettivi lipidici raccomandati. In particolare riconosce, come suggerito dalle linee guida ESC, la presenza di "rischio alto" con la sola diagnosi di DM2 (ponendo come obiettivo un C-LDL < 100 mg/dl) e di "rischio molto alto" quando la diagnosi di diabete è accompagnata dalla presenza di complicanze, un pregresso evento CV, ma anche la sola presenza di altri fattori di rischio CV (ad es. il fumo)

FIGURA 3.

Il DM2 è fattore di rischio per infarto pari a pregresso infarto senza diabete. Studio di popolazione finlandese con 7 anni di follow-up. I pazienti con DM2 senza storia di IM avevano un rischio di infarto miocardico (IM) altrettanto elevato rispetto ai pazienti senza diabete ma con storia di IM (da Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34, mod.).



o di semplici marcatori di danno d'organo (come la microalbuminuria). In altre parole, AIFA riconosce l'enorme potenziale di ezetimibe nel prevenire le malattie CV nel diabete, convalidandone l'appropriatezza nonostante il costo. Perfino in mono-terapia nei pazienti intolleranti alle statine.

Gestire il C-LDL nel DM2

Ridurre il C-LDL è dunque uno dei principali obiettivi nella gestione del DM2, in quanto

strategia maggiormente efficace nel prevenire gli eventi CV. Fin dalla diagnosi è importante verificare il livello di C-LDL. Se non è entro gli stringenti obiettivi (< 100 mg/dl o < 70 mg/dl), è indispensabile iniziare da subito, senza attendere i possibili effetti di una dieta ipolipidica, una terapia con statina (la stessa Nota 13 conferma l'appropriatezza della prescrizione come trattamento di I livello). Se ancora non sufficiente, più che aumentare la dose della statina è indispensabile associare ezetimibe, di nuovo considerata appropriata anche

dalla Nota 13. In ultima analisi, nei casi più complessi di pazienti con DM2 e una probabile dislipidemia familiare mista (che renda gli obiettivi più difficili da raggiungere) è opportuno valutare la possibilità di associare, in modo estemporaneo, ezetimibe a una statina a maggiore potenza (atorvastatina o, in casi particolari, rosuvastatina). Quello che conta non è "prendere un farmaco per il colesterolo", ma raggiungere gli obiettivi. Perché permette di salvare la vita ai nostri pazienti. Soprattutto con diabete.

Messaggi chiave

1. Nel diabete, raggiungere e mantenere gli obiettivi di C-LDL è la strategia più efficace per prevenire gli eventi CV
2. Gli obiettivi da raggiungere (C-LDL < 100 mg/dl e < 70 mg/dl) sono difficilmente raggiungibili aumentando la dose di statina, per quanto efficace
3. L'associazione di una statina con ezetimibe, anche in modo estemporaneo, permette di raggiungere gli obiettivi di C-LDL, riducendo i possibili effetti collaterali. Nel rispetto della Nota 13 AIFA
4. Lo studio IMPROVE-IT ha infine confermato la capacità di ezetimibe, in particolare nei pazienti con diabete, non solo di ridurre il C-LDL (fino a 50 mg/dl), ma anche e soprattutto gli eventi CV, in particolare infarto e ictus

Bibliografia

- 1 Giaccari A, Sorice G, Muscogiuri G. *Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:365-77.
- 2 Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N Engl J Med 1998;339:229-34.
- 3 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:580-91.
- 4 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). *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;217:3-46.
- 5 Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, et al. *Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006.* Am J Med 2009;122:443-53.
- 6 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.* Lancet 2008;371:117-25.
- 7 Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. *Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER).* Am J Cardiol 2010;105:69-76.
- 8 Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. *Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy.* Clin Ther 2007;29:253-60.
- 9 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. *Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis.* JAMA 2011;305:2556-64.
- 10 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.* N Engl J Med. 2015;372:2387-97.
- 11 American Diabetes Association. *Cardiovascular disease and risk management.* Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S60-71.
- 12 Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione del 26 marzo 2013. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 14 novembre 2012.* www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.