

IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA NEL PAZIENTE DIABETICO

Novelty on lipid-lowering treatments in type 2 diabetes patients

Roberto Scicali¹, Antonino Di Pino¹, Viviana Ferrara¹, Simona Marchisello¹, Stefano Leggio¹, Flavia Manuele¹, Grazia di Marco¹, Giorgia Todaro¹, Salvatore Lumera¹, Salvatore Piro¹, Agata Maria Rabuazzo¹, Francesco Purrello¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Keywords

Diabetic dyslipidemia
Cardiovascular risk
LDL cholesterol
Therapeutic target
PCSK9 inhibitors

Abstract

Dyslipidaemias represent a variety of quantitative and/or qualitative lipoprotein abnormalities. They are divided into 2 categories, primary and secondary dyslipidaemias. Diabetic dyslipidaemia is a type of secondary dyslipidemia and plays an important role in type 2 diabetes subjects cardiovascular disease. In these subjects, insulin resistance is responsible for overproduction and secretion of more atherogenic very low density lipoprotein (VLDL). In addition, insulin resistance promotes the production of small dense low density lipoprotein (LDL) and reduces high density lipoprotein (HDL) production.

Cardiovascular disease remains a leading cause of morbidity and mortality in diabetic patients. Previous results supported the role for small, dense LDL particles in the etiology of atherosclerosis and their association with coronary artery disease. Moreover, lowering LDL cholesterol reduces the risk of cardiovascular death. So, the latest European guidelines for the management of dyslipidaemias recommend a very strict LDL cholesterol goal in subjects with type 2 diabetes. Statins are the first line of LDL-lowering therapy in diabetic patients. Combined therapy with ezetimibe and statin could be useful in very high cardiovascular risk diabetic subjects. The effect of a fibrate as an add-on treatment to a statin could improve the lipid profile in diabetic individuals with high TG and low HDL cholesterol.

Regarding the emerging therapy, recent data from phase III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors considerably decrease LDL cholesterol and reduce cardiovascular events in type 2 diabetes. So, they could be useful in diabetic patients with concomitant diseases such as familial hypercholesterolemia, history of cardiovascular events or statin intolerance.

Finally, novel lipid lowering therapies will be available in the future to better control atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes.

La dislipidemia del paziente diabetico

Evidenze epidemiologiche dimostrano l'esistenza di un'associazione indipendente tra diabete e patologia aterosclerotica.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete, la dislipidemia svolge un ruolo di primo piano.

Le dislipidemie rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, in particolare nei soggetti di età media [1]. Si tratta di condizioni cliniche nelle quali sono presenti alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Possono essere primitive (per lo più forme genetiche) o secondarie ad altra patologia [2].

Nell'ambito delle forme secondarie, la dislipidemia diabetica gioca un ruolo importante nello sviluppo di malattie cardiovascolari in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DT2) [3]. Nei soggetti con DT2 l'insulino-resistenza causa a livello del tessuto adiposo un'incrementata lipolisi, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi (*free fatty acid*, FFA), ed a livello epatico un accumulo di FFA ed una ridotta degradazione di apolipoproteine (Apo) B100 [4, 5]. Il risultato finale è una maggiore produzione e secrezione di lipoproteine a densità molto bassa (*very low den-*

Corrispondenza: Roberto Scicali, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, via Palermo 636, 95122 Catania. E-mail: robertoscicali@gmail.com

sity lipoprotein, VLDL) più aterogene, la presenza di lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein*, LDL) più piccole e dense e una riduzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) [6].

Ancora oggi le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità tra i pazienti diabetici, con un rischio tre volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica [7]. Diverse evidenze scientifiche dimostrano che, tra tutte le componenti lipidiche presenti nel circolo ematico, le LDL più piccole e dense rivestono un ruolo centrale nel processo di aterosclerosi [8] e sono significativamente associate sia con la progressione di coronaropatia che con l'incidenza di eventi coronarici fatali e non, indipendentemente dalle altre lipoproteine [9]. Inoltre, i dati ricavati dalla *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration* indicano che la correzione dei livelli plasmatici di lipidi, in particolare del colesterolo LDL (C-LDL), determina una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici [10]. Inoltre, grazie alle ultime evidenze scientifiche relative al beneficio di significative riduzioni dei valori di LDL nei soggetti diabetici [11-13], le recenti linee guida europee ESC/EASD sul trattamento della dislipidemia nel paziente diabetico raccomandano livelli plasmatici di C-LDL e colesterolo non-HDL ancora più stringenti rispetto al passato [14].

Questa rassegna tratterà le attuali opzioni terapeutiche a nostra disposizione per ridurre i livelli plasmatici di C-LDL, analizzando i vari meccanismi d'azione, l'efficacia clinica e gli eventi avversi farmaco-correlati.

Statine: il caposaldo della terapia ipolipemizzante

La riduzione dei livelli di colesterolo LDL è considerato obiettivo primario della terapia della dislipidemia nel paziente diabetico. I farmaci di prima scelta sono le statine che sono i farmaci maggiormente utilizzati negli studi clinici.

Le statine, inibendo la sintesi del colesterolo intracellulare principalmente nel fegato e riducendone i depositi di colesterolo, portano ad un'aumentata espressione dei recettori epatici per le LDL [15]. Ne deriva un'incrementata endocitosi delle particelle LDL circolanti, con una conseguente diminuzione del colesterolo trasportato nelle LDL dal 30% ad oltre il 50% [16]. Sia l'*Heart Protection Study* che il *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* hanno fornito prove convincenti per sostenere l'uso delle statine nei pazienti con diabete di oltre 40 anni di età [17, 18]. Inoltre, la metanalisi della *CTT Collaboration* di 14 studi clinici randomizzati di terapia con statine su 18.686 soggetti diabetici (1.466 con diabete di tipo 1 e 17.220 con di tipo 2) ha rilevato, nel corso di un periodo di trattamento medio di 4,3 anni, una significativa diminuzione della mortalità del 9% e una riduzione del 21% di infarto miocardico o morte coronarica, rivascolarizzazione coronarica o ictus per ogni riduzione di C-LDL di 39 mg/dL [10].

Il chiaro beneficio delle statine è sempre stato attenuato da preoccupazioni circa gli eventi avversi quali la mialgia con o senza elevazione di creatininfosfochinasi (CPK) e l'aumento di transaminasi che, seppur reali, sono relativamente di lieve entità nella maggior parte dei pazienti [19]. Recenti metanalisi di trial clinici hanno evidenziato un rischio aumentato di diabete di nuova insorgenza associato a trattamento con statine [20, 21]. Tuttavia, anche se reale, si tratta di un rischio di piccola entità e correlato alla dose di statina e all'età del paziente. In realtà, sembra accelerare di qualche mese l'espressione clinica del diabete in pazienti predisposti, cioè prediabetici o pazienti con sindrome metabolica, e l'aumento del rischio è largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari [21].

Le attuali linee guida europee suggeriscono l'utilizzo delle statine come prima linea farmacologica in soggetti con valori di C-LDL (o colesterolo non-HDL) non a target terapeutico [14].

Ezetimibe: dalla teoria statino-centrica alla teoria lipido-centrica

Particolarmente utile, nel paziente diabetico, l'associazione tra statine a basso dosaggio ed ezetimibe, che consente di potenziare l'effetto terapeutico ipocolesterolemizzante, riducendo il rischio di eventi avversi associato all'uso di statine ad alte dosi.

L'ezetimibe, bloccando il trasportatore degli steroli ovvero la proteina Niemann-Pick C1-Like1 presente sulla membrana dell'orletto a spazzola degli enterociti, riduce l'assorbimento di colesterolo assunto con la dieta o giunto attraverso il circolo enterico nel duodeno/digiuno [22].

Negli studi clinici effettuati, l'utilizzo di ezetimibe sia in monoterapia che in associazione con terapia statinica riduceva i valori di C-LDL di circa il 20% [23]. Nel 2015 lo studio *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)* ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica in pazienti con recente sindrome coronarica acuta determinava un'ulteriore riduzione di C-LDL, con

un significativo miglioramento dell'end point primario (morte cardiovascolare, infarto non fatale, angina instabile che ha richiesto ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica a 30 giorni dalla randomizzazione o ictus non fatale) rispetto alla monoterapia con statine [11]. Lo studio includeva un 27% di pazienti affetti da diabete. Da un punto di vista clinico-terapeutico, il dato più rilevante emerso dallo studio IMPROVE-IT è stato il passaggio dalla teoria "statino-centrica", secondo la quale l'effetto protettivo cardiovascolare era imputato agli ipotetici effetti pleiotropici della statina, alla teoria "lipido-centrica", ovvero che maggiore è la riduzione del C-LDL minore sarà il rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare.

Le reazioni avverse riscontrate durante terapia con ezetimibe sono state un lieve aumento degli enzimi epatici e dolori muscolari [24].

Per l'efficacia clinica dimostrata, l'ezetimibe è indicato in pazienti già in terapia con statine o intolleranti a quest'ultime che non abbiano raggiunto l'adeguato target terapeutico.

Sequestranti acidi biliari

Gli acidi biliari sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e sono rilasciati nel lume intestinale, ma molti di questi ritornano al fegato tramite il circolo entero-epatico. I farmaci sequestranti gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo, colesevalam) legano questi ultimi a livello dell'ileo terminale e, impedendone l'ingresso nel circolo entero-epatico, rimuovono una gran parte di acidi biliari dal torrente circolatorio [25]. Il fegato, depleto di bile, ne promuove la sintesi a partire dal catabolismo dalle scorte epatiche di colesterolo.

Al massimo dosaggio, tali farmaci riducono i livelli di C-LDL di circa il 18-25% [26]. Nei trial clinici, le resine hanno dimostrato, seppur in maniera inferiore rispetto alle statine, una buona efficacia nella riduzione dei valori di C-LDL e di conseguenza nella riduzione degli eventi cardiovascolari [27].

Le reazioni avverse più comuni sono quelle gastrointestinali, in particolare flatulenza, costipazione, dispepsia e nausea. Per ridurre tali effetti, è consigliato iniziare una terapia a basse dosi e aumentare il dosaggio gradualmente.

L'utilizzo delle resine è indicato in pazienti già in terapia con statine e/o ezetimibe che non abbiano raggiunto l'adeguato target terapeutico.

Fibrati

I fibrati sono la classe farmacologica di scelta per i pazienti con grave ipertrigliceridemia e devono essere presi in considerazione in caso di ipertrigliceridemia moderata. Essi possono svolgere un ruolo nei pazienti ad alto rischio, con livelli di colesterolo LDL ben controllati ma con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL.

I fibrati sono una classe di farmaci agonisti dei recettori alfa della proliferazione perossisomale (*peroxisome proliferator-activated receptor alfa*, PPAR- α), membri della sottofamiglia dei recettori nucleari PPAR. A livello epatico, i PPAR- α svolgono varie funzioni:

- 1) inducono la lipoprotein-lipasi (LPL), incrementando così la lipolisi dei trigliceridi (TG);
- 2) riducono l'espressione genica di Apo-CIII, aumentando così il catabolismo di VLDL mediato da LPL;
- 3) riducono la produzione di Apo-B; 4) inducono la sintesi di Apo-AI e Apo-AII [28].

Il risultato finale comprende una ridotta produzione e secrezione di VLDL, un moderato incremento di HDL e una modesta riduzione di LDL, soprattutto in soggetti con elevate concentrazioni basali.

I fibrati, pertanto, sembrano essere ideali per il profilo dislipidemico più comunemente osservato nei pazienti con diabete. Tra la fine degli anni '80 e la fine degli '90, due importanti studi (*Helsinki Heart Study* e *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*) hanno mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare con i fibrati rispetto al placebo [29, 30]. Tuttavia, da quando le statine sono diventate la prima scelta farmacologica per gli individui ad alto rischio cardiovascolare, i trial che prevedevano l'utilizzo con i fibrati non hanno potuto evitare l'uso contemporaneo delle statine; così negli studi *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) e *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), l'aggiunta di fibrati alla terapia con statine non ha mostrato alcun beneficio nella riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto alla monoterapia con statine [31, 32]. Tuttavia, recentissime evidenze scientifiche hanno dimostrato il beneficio cardiovascolare del trattamento con fenofibrato in pazienti dislipidemic portatori di polimorfismi del gene

PPAR- α [33]; pertanto, nell'ambito della medicina di precisione, il trattamento con i fibrati potrebbe ancora rivestire un ruolo importante nella riduzione del rischio cardiovascolare. I fibrati sono indicati nel trattamento delle dislipidemie miste (specie in presenza di bassi valori di HDL e/o alti valori di TG) in aggiunta alla terapia statinica o, in alternativa ad essa, nel caso di soggetti intolleranti alle statine [34]. Inoltre, i fibrati sono raccomandati nei soggetti con valori elevati di TG (>387 mg/dL) per la profilassi della pancreatite [35]. I fibrati sono in genere ben tollerati, gli effetti indesiderati più comuni sono disturbi gastrointestinali (<5% dei pazienti in terapia) e rash cutanei (<2% dei pazienti in terapia) [36]. Per quanto riguarda i sintomi muscolari e l'ipertransaminasemia, nello studio FIELD l'aumento di CPK (>5 volte oltre il limite) e di transaminasi (>3 volte oltre il limite) è stato riportato più frequentemente in pazienti in terapia con fenofibrato rispetto al placebo, ma l'incidenza di tali eventi avversi rimaneva <1% in entrambi i gruppi [31]. L'aumentato rischio di miopatia in pazienti in terapia con fibrati e statine è dovuto alle interazioni farmacologiche di queste classi di farmaci. Il gemfibrozil inibisce la glucuronidazione delle statine a livello epatico, causandone un accumulo a livello plasmatico. Dato che il fenofibrato non ha lo stesso meccanismo farmacocinetico del gemfibrozil, il rischio di miopatia è nettamente ridotto con l'associazione statine e fenofibrato [36].

Gli inibitori di PCSK9: la nuova era della terapia ipolipemizzante

Per quanto riguarda le nuove strategie terapeutiche, gli inibitori di PCSK9 mostrano una notevole efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo LDL e potrebbero trovare impiego in soggetti diabetici con determinate caratteristiche, come dislipidemia familiare, eventi cardiovascolari ricorrenti, permanenza di elevati livelli lipidici nonostante terapia ipolipemizzante massimale o intolleranza alle statine.

Gli anticorpi monoclonali contro PCSK9 legano ed inibiscono specificamente la PCSK9 circolante, bloccando così la degradazione di LDLR e aumentandone l'espressione sulla superficie cellulare degli epatociti (**Figura 1**) [37].

Negli ultimi 5 anni molti anticorpi monoclonali, tra cui evolocumab, alirocumab e bococizumab, sono stati sviluppati come inibitori di PCSK9 [38]. Evolocumab e alirocumab sono gli unici anticorpi che hanno completato buona parte degli studi clinici di fase III; per quanto riguarda bococizumab, ad ottobre del 2016 l'azienda farmaceutica produttrice ha annunciato la sospensione del programma di sviluppo clinico in fase III. Alirocumab ed evolocumab hanno dimostrato una notevole e significativa efficacia nella riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL [39, 40]. Per quanto riguarda l'efficacia cardiovascolare, sia alirocumab che evolocumab hanno dimostrato un'evidente riduzione degli eventi cardiovascolari. Nel primo studio riguardo l'efficacia di tali farmaci nella riduzione del rischio cardiovascolare, ovvero *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER), evolocumab si è dimostrato efficace nel ridurre in maniera significativa il numero di eventi cardiovascolari fatali e non rispetto al placebo (*hazard ratio* 0,85; $p < 0,001$) in più di 27.000 soggetti con storia di pregressa malattia cardiovascolare [13]. Successivamente, nello studio *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY OUTCOMES), anche alirocumab ha dimostrato comparabile efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non rispetto al placebo (*hazard ratio* 0,85; $p < 0,001$) in quasi 19.000 soggetti con recente storia di sindrome coronarica acuta (1-12 mesi) [12].

Per quanto concerne l'efficacia e la sicurezza degli inibitori di PCSK9 nell'omeostasi glicemica, dati interessanti sono emersi dagli studi effettuati. Nello studio *Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Placebo on Top of Maximally Tolerated Lipid Lowering Therapy in Patients With Hypercholesterolemia Who Have Type 1 or Type 2 Diabetes and Are Treated With Insulin* (ODYSSEY DM-INSULIN), alirocumab ha dimostrato una significativa riduzione dei livelli di LDL nei soggetti diabetici trattati con insulina; inoltre, il gruppo tratto con alirocumab presentava una percentuale di reazioni avverse simili al gruppo trattato con placebo [41]. Nel trial *Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia* (ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA), dove sono stati arruolati soggetti diabetici con dislipidemia mista che assumevano già terapia statinica al massimo dosaggio tollerato, la terapia con alirocumab ha significativamente ridotto del 43% i livelli di C-LDL rispetto all'aggiunta di altre terapie ipolipemizzanti quali ezetimibe, fenofibrato, omega 3 o acido nicotinico [42]. In tali studi non è emerso un incremento dei valori glicemici e di emoglobina glicata in seguito a terapia con alirocumab. Simili risultati sono emersi dagli studi riguardanti evolocumab.

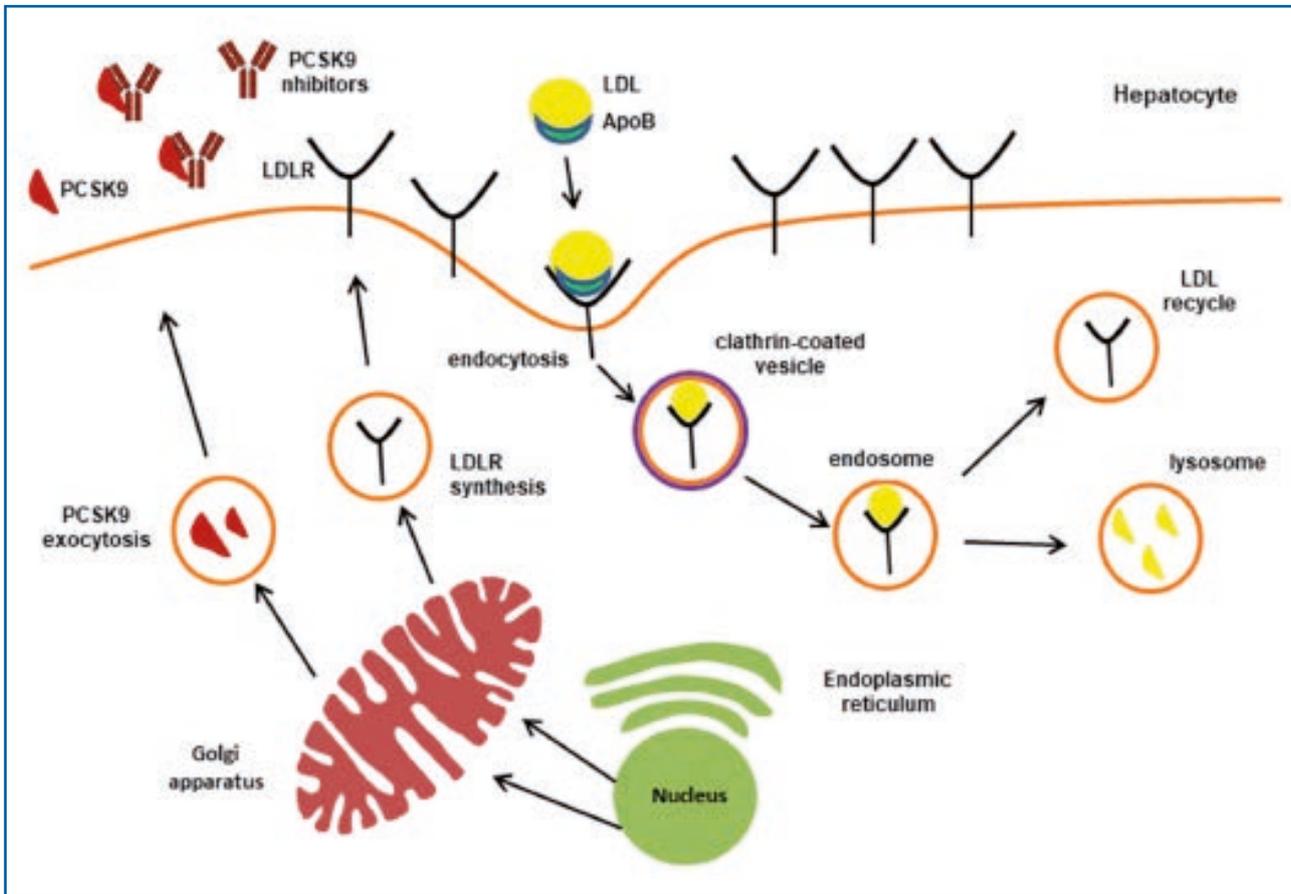


Figura 1 Catabolismo LDL, ciclo cellulare di LDLR e funzione biologica di PCSK9 ed effetti mediati dagli inibitori di PCSK9. Riprodotta con il permesso dei diritti d'autore di Scicali R. et al. [37].

Infatti, un'analisi prespecificata dello studio FOURIER condotta da Sabatine et al. ha evidenziato come il trattamento con evolocumab non porti né un incremento dei livelli di emoglobina glicata né nuovi casi di diabete rispetto al placebo in una vasta coorte di soggetti senza e con diabete [43]. Inoltre, lo studio *evolocumab Efficacy for LDL-C Reduction in subjects with T2DM On background statin* (BERSON) condotto in 918 pazienti diabetici ha confermato l'efficacia di evolocumab nel ridurre notevolmente i valori di LDL (-70%) già dopo 12 settimane di terapia [44].

Gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 sembrano in genere ben tollerati; le reazioni avverse più comunemente riscontrate sono state reazioni cutanee nel sito di iniezione (eritema, gonfiore, dolore o eczema) e sintomi simil-influenzali. In alcuni studi, tra cui ODYSSEY LONG TERM e OSLER I e II, è stata riscontrata una aumentata percentuale, seppure non significativa, di disordini neurocognitivi (stato amnestico soprattutto) [39, 40].

Nel 2015 tali farmaci sono stati autorizzati dalla Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali (*Food and Drug Administration*, FDA) e dalla Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) [45, 46]. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha fornito l'eleggibilità prescrittiva di alirocumab ed evolocumab sia ai pazienti in prevenzione secondaria (diabetici e non) che ai soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in prevenzione primaria; in entrambi i casi, gli inibitori di PCSK9 vengono rimborsati in quei soggetti che, nonostante il trattamento con statine di elevata intensità ad alto dosaggio (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) ed ezetimibe, abbiano valori di LDL ≥ 100 mg/dL (in prevenzione secondaria) o ≥ 130 mg/dL (in prevenzione primaria). Inoltre, i due inibitori sono rimborsati sia nei soggetti in prevenzione secondaria (diabetici e non) intolleranti a terapia statinica (almeno 2 diverse statine provate) con valori di LDL ≥ 100 mg/dL che nei soggetti affetti da iperco-

lesterolemia familiare in prevenzione primaria intolleranti a terapia statinica (almeno 2 diverse statine provate) con valori di LDL ≥ 130 mg/dL.

Opzioni terapeutiche future

Sebbene gli inibitori di PCSK9 hanno fortemente aggiornato l'ambito terapeutico ipolipemizzante, ulteriori sorprese sono attese nel prossimo futuro.

Quattro sono le principali innovazioni terapeutiche a cui andremo incontro: i silenziatori di RNA messaggero di PCSK9, gli esteri etilici dell'acido eicosapentaenoico, gli inibitori di ATP-citrato liasi e un agonista ultrasensitivo di PPAR-alfa.

Per quanto riguarda la prima futura opzione terapeutica, si tratta di una molecola, denominata inclisiran, che agisce come silenziatore di RNA messaggero di PCSK9, riducendo così la sua sintesi cellulare [47]. Lo studio ORION-1 di fase II ha dimostrato come la somministrazione di inclisiran al tempo 0 e dopo 90 giorni abbia portato a una riduzione di circa il 50% dei livelli di C-LDL al 180° giorno; tale riduzione si è mantenuta fino al 240° giorno dopo la prima somministrazione [48]. È interessante notare che un'analisi dello studio abbia dimostrato che il profilo di sicurezza ed efficacia di inclisiran sia totalmente sovrapponibile in soggetti con o senza diabete [49].

Per quanto riguarda il composto a base di esteri etilici dell'acido eicosapentaenoico, nello studio *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT) condotto su più di 8000 pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto (60% diabetici) e già in terapia statinica, è stato dimostrato come l'assunzione di 4 grammi al giorno di tale composto abbia ridotto in maniera significativa rispetto al placebo il rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione trattata (*hazard ratio* 0,74; $p < 0,001$) [50]. I risvolti terapeutici che potrebbero emergere da tale studio potrebbero modificare l'impatto di tali composti nella prevenzione cardiovascolare.

Il terzo composto sopra citato è l'acido bempedoico; tale molecola, bloccando l'enzima ATP-citrato liasi, è in grado di bloccare la catena enzimatica a monte dell'HMGCoA reduttasi, enzima chiave della sintesi del colesterolo. Nello studio di fase III CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) Harmony, condotto su 2230 pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto al massimo dosaggio statinico tollerato con o senza ulteriori ipolipemizzanti, l'utilizzo dell'acido bempedoico ha ridotto del 16,5% i livelli di C-LDL, e non sono stati riscontrati particolari eventi avversi rispetto al placebo. Inoltre, una analisi dei 4 studi di fase III del programma CLEAR ha evidenziato come l'utilizzo di acido bempedoico non alteri il profilo glicemico di soggetti normoglicemici, prediabetici e diabetici [51]. Recentemente, l'FDA ha approvato due composti terapeutici a base di acido bempedoico (con o senza ezetimibe) in soggetti dislipidemici alla massima dose tollerata di statina o intolleranti alla terapia statinica.

Infine, riguardo l'agonista ultrasensitivo di PPAR-alfa denominato pemafibrato, studi in vitro hanno dimostrato un'efficacia 100-1000 volte superiore rispetto al fenofibrato nel ridurre i livelli di TG. In uno studio di fase III pubblicato sulla rivista internazionale *Journal of Clinical Lipidology*, l'utilizzo di pemafibrato ha portato ad una riduzione di circa il 46% dei livelli di TG rispetto ai valori basali, contro il 40% di riduzione ottenuto con il fenofibrato ($p < 0,05$). Inoltre, in questo studio un dato fondamentale è stato quello della sicurezza del pemafibrato; infatti, solo il 2% dei soggetti trattati presentava eventi avversi di lieve entità, contro il 23% dei soggetti trattati con fenofibrato. Siamo in attesa dei risultati dello studio *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN patients With diabetes* (PROMINENT), che valuterà l'efficacia del pemafibrato nel ridurre gli eventi cardiovascolari in circa 10.000 soggetti diabetici.

Conclusioni

I pazienti diabetici sono ad alto rischio cardiovascolare [52]. Sulla base delle evidenze scientifiche fin qui discusse, le statine rimangono la terapia fondamentale per la prevenzione cardiovascolare in questi pazienti. L'analisi pre-specificata dello studio IMPROVE-IT suggerisce che l'aggiunta di ezetimibe potrebbe essere particolarmente vantaggiosa per i soggetti diabetici ad alto rischio [53]. Un grado minore di evidenza suggerisce che i fibrati in aggiunta a terapia statinica potrebbero ridurre il rischio car-

diovascolare, migliorando il profilo lipidico in pazienti diabetici con elevati TG e basso colesterolo HDL. Per quanto riguarda le nuove strategie terapeutiche, gli inibitori di PCSK9 mostrano una notevole efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL. In seguito ai risultati degli studi sugli outcome cardiovascolari che includono una popolazione considerevole di soggetti diabetici [54], gli inibitori di PCSK9 trovano oggi un ragionevole utilizzo in pazienti diabetici a più alto rischio cardiovascolare. Infine, le opzioni terapeutiche future quali inclisiran, esteri etilici dell'acido eicosa-pentaenoico, acido bempedoico, pemafibrato, potrebbero dare un ulteriore contributo nel ridurre il rischio cardiovascolare, specie quello residuo, dei pazienti diabetici.

Bibliografia

- [1] Anderson KM. Cholesterol and Mortality. *JAMA*. 1987; 257(16): 2176.
- [2] FREDRICKSON DS. An International Classification of Hyperlipidemias and Hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971; 75(3): 471.
- [3] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4): 229-234.
- [4] Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2003; 285(4).
- [5] Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, et al. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem*. 2002; 277(1): 793-803.
- [6] Vergès B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010; 211(2): 353-360.
- [7] Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952.
- [8] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988; 260(13): 1917-1921.
- [9] Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA*. 1996; 276(11): 875-881.
- [10] Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607): 117-125.
- [11] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;
- [12] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 6]; 379(22): 2097-107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574>.
- [13] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1713-1722.
- [14] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
- [15] Paoletti R, Poli A. Pharmacological control of serum lipid levels: currently available drugs. *Eur Heart J*. 1987; 8(suppl E): 87-91.
- [16] Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(2): 139-151.
- [17] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2005-16.
- [18] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435): 685-696.
- [19] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007; 370(9601): 1781-1790.
- [20] Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9716): 735-742.
- [21] Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011; 305(24): 2556.
- [22] Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*. 2001; 23(8): 1209-1230.
- [23] McPherson R, Hegele RA. Ezetimibe: rescued by randomization (clinical and mendelian). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(3): e13-e15.
- [24] Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008; 101(11): 1606-1613.
- [25] Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30(2): 99-106.
- [26] Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2): 76-81.
- [27] Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(12): 1289-1297.
- [28] Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998; 98(19): 2088-2093.
- [29] Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317(20): 1237-1245.
- [30] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 410-418.

- [31] Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2005; 366(9500): 1849-1861.
- [32] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563-1574.
- [33] Morieri ML, Shah HS, Sjaarda J, Lenzini PA, Campbell H, Motsinger-Reif AA, et al. A PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD Lipid. *Diabetes*. 2020; db190973.
- [34] Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates Effect on Cardiovascular Risk Is Greater in Patients With High Triglyceride Levels or Atherogenic Dyslipidemia Profile: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57(2): 267-272.
- [35] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(8): 655-666.
- [36] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99(6A): 3C-18C.
- [37] Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, et al. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2018; 55(3).
- [38] Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 64-65.
- [39] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015.
- [40] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 9]; 372(16): 1500-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+and+Safety+of+Evolocumab+in+Reducing+Lipids+and+Cardiovascular+Events+NEJM+2015>.
- [41] Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2017.
- [42] Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2018.
- [43] Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Mar 9]; 5(12): 941-950. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927706>.
- [44] Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, Lu J, Baass A, Monsalvo ML, et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Mar 9]; 21(6): 1455-1463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30821053>.
- [45] European Medicines Agency. Assessment report Praluent International non-proprietary name: alirocumab Procedure No. EMEA/H/C/003882/0000.
- [46] European Medicines Agency. Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab. Procedure No. EMEA/H/C/003766/0000.
- [47] Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Mar 9]; 14(6): 433-442. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375244>.
- [48] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2020 Mar 9]; 376(15): 1430-1440. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28306389>.
- [49] Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PLJ, et al. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Mar 9]; 42(1): 173-176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487231>.
- [50] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 11-22.
- [51] L.A. L, M. B, A.L. C, P.B. D, A. G, U. L, et al. Bempedoic acid and glycemic control: A pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 9]; 140. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630922908>.
- [52] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22(2): 233-240.
- [53] Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the 'high-intensity cholesterol-lowering therapy' strategy replace the 'high-intensity statin therapy'? *Atherosclerosis*. 2015; 240(1): 161-162.
- [54] Santos RD. PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(5): 377-379.