

I farmaci ipolipidemizzanti nel diabete

Enzo Manzato
enzo.manzato@unipd.it

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Padova

Parole chiave: diabete, aterosclerosi, colesterolo, trigliceridi, lipoproteine

Key words: diabetes, atherosclerosis, cholesterol, triglycerides, lipoproteins

Il Giornale di AMD, 2010;13:104-106



Riassunto

L'uso dei farmaci ipolipidemizzanti anche nei pazienti diabetici va proporzionato all'entità del rischio cardiovascolare. Le statine riducono gli eventi vascolari attraverso la riduzione del colesterolo (o grazie a supposti loro effetti pleiotropici). Assieme alle statine la riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo con ezetimibe è oggi di grande aiuto nel migliorare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in pazienti a rischio particolarmente alto come sono i diabetici. Ulteriori possibilità terapeutiche sono offerte dall'uso dell'acido nicotinico, che riduce le LDL ed i trigliceridi, incrementa le HDL e riduce Lp(a). L'uso dell'acido nicotinico è però limitato dal flushing cutaneo che può oggi essere controllato con l'uso associato di laropiprant, un antagonista selettivo del recettore 1 della prostaglandina D2.

Summary

Hypolipidemic drugs should be used in diabetic patients according to their cardiovascular risk. Statins reduce vascular events due to their hypocholesterolemic effect (or to their supposed pleiotropic effects). Ezetimibe may

improve the cholesterol reduction obtained with statins in patients at high vascular risk like the diabetic patients. Nicotinic acid may further improve the lipoprotein distribution through a reduction of LDL and triglycerides, an increase of HDL and a reduction of Lp(a). Flushing is a side effect of nicotinic acid which can be controlled with laropiprant, a selective antagonist of the prostaglandin D2 receptor 1.

Il diabete mellito è un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della malattia cardiovascolare, con un processo aterosclerotico che può interessare i distretti cerebrale, coronarico, aortico e degli arti inferiori. La dislipidemia diabetica ha un ruolo rilevante nel concorrere a determinare un'accelerata aterosclerosi ed è spesso presente già all'esordio della malattia diabetica. La dislipidemia associata al diabete di tipo 2 è caratterizzata da aumentati trigliceridi plasmatici, bassi livelli di colesterolo delle lipoproteine ad elevata densità o HDL, e da livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità o LDL non necessariamente aumentati rispetto ai soggetti non diabetici. Nel diabete si configura quindi il quadro caratterizzato da un profilo lipidico tipico anche della iperlipidemia familiare combinata e della sindrome metabolica.

Gli studi epidemiologici hanno rilevato che nei diabetici di tipo 2 i valori lipidici sono dei predittori degli eventi vascolari (1). Vi è infatti una relazione positiva tra colesterolo totale e colesterolo LDL ed eventi coronarici; inoltre, è chiaro che il colesterolo HDL costituisce un fattore protettivo nei confronti di tali eventi. In maniera discordante rispetto alle popolazioni non diabetiche, nei diabetici assumono un ruolo significativo di fattore di rischio vascolare anche i valori dei trigliceridi (2).

La terapia ipolipemizzante nei pazienti diabetici non può prescindere da adeguate misure volte al controllo del peso corporeo, all'incremento dell'attività fisica, alla riduzione della quota di grassi saturi e di zuccheri semplici, ponendosi come obiettivo non solo la riduzione del colesterolo delle LDL, ma anche dei livelli di trigliceridi, con un aumento delle HDL (3,4).

Non vi è dubbio che per ottenere una riduzione della colesterolemia è necessario iniziare con modifica-

zioni degli stili di vita ed in particolare delle abitudini alimentari. A tal proposito va tenuto presente che ottenere una diminuzione della colesterolemia del 10% deve essere considerato un successo dell'intervento dietetico e che non si può colpevolizzare inutilmente un paziente nel caso ciò non si verifichi. Diverso è il discorso per le ipertrigliceridemie dove molto spesso l'abolizione dell'alcol o la semplice restrizione calorica ottengono risultati eclatanti. Ben più difficile è ottenere un incremento del colesterolo HDL attraverso le modificazioni degli stili di vita, perché viene richiesta una modificazione (del peso e dell'attività fisica in particolare) costante, significativa e prolungata nel tempo.

Il trattamento farmacologico (in particolare l'uso delle statine) nel diabete ha dimostrato di ottenere una riduzione degli eventi cardiovascolari, anche se non bisogna dimenticare che i soggetti diabetici trattati rispetto ai non diabetici presentano un rischio cardiovascolare residuo tale da lasciare comunque questi pazienti nella categoria ad elevato rischio cardiovascolare (5,6).

I farmaci ipolipemizzanti che hanno dimostrato di poter ridurre gli eventi vascolari nei pazienti diabetici sono le statine, l'acido nicotinico ed in parte i fibrati (5,6,8-10). Le statine costituiscono oggi la classe di farmaci con la più efficace azione sulla riduzione del colesterolo delle LDL. L'efficacia delle diverse statine sulla riduzione del colesterolo delle LDL è diversa: la fluvastatina a 40 mg, la lovastatina a 10-20 mg, la pravastatina a 20-40 mg, e la simvastatina a 10 mg riducono il colesterolo LDL del 20-30%; la atorvastatina alla dose giornaliera di 10 mg, la fluvastatina a 80 mg, la lovastatina a 40-80 mg e la simvastatina a 20 mg lo riducono di circa un 30-40% (7). Le uniche statine che siano in grado di ridurre il colesterolo LDL per più del 40% sono rosuvastatina e atorvastatina al dosaggio giornaliero di 20 mg o più. E' noto che con un raddoppio della dose di statina si ottiene un ulteriore calo delle LDL di circa un 6%. Va ricordato inoltre che l'uso delle statine si associa in genere con un modesto incremento del colesterolo delle HDL ed una modesta riduzione della trigliceridemia.

Confrontando le diverse molecole di fibrati gli studi hanno dimostrato che non ci sono molte differenze nell'effetto sui livelli di trigliceridi, con una riduzione compresa tra 30% e 50%. Diverso invece è l'effetto sul colesterolo delle HDL, con un aumento compreso tra 2% e 15%, con l'efficacia massima raggiunta dal fenofibrato.

Nei pazienti con segni clinici di malattia cardiovascolare, colesterolo LDL ancora sopra gli obiettivi, elevati trigliceridi e basse HDL può rendersi necessaria una terapia di combinazione associando le statine ad altri farmaci ipolipemizzanti per ottenere il raggiungimento degli obiettivi dei valori lipidici.

Abbastanza recentemente è stato introdotto nell'uso clinico un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, l'ezetimibe, il cui bersaglio

principale è la proteina di membrana NPC1L1 (11). Il farmaco viene rapidamente assorbito dalle cellule della mucosa intestinale, nelle quali va incontro ad un importante processo di glucuronazione. La monoterapia con ezetimibe ottiene una riduzione media della colesterolemia LDL del 15-20% al dosaggio di 10 mg al giorno, con un ottimo profilo di tollerabilità. Tuttavia l'ezetimibe promuove la sintesi di colesterolo epatico, come effetto compensatorio, per cui la associazione con una statina ne aumenta l'efficacia terapeutica permettendo di raggiungere più facilmente gli obiettivi della terapia ipocolesterolemizzante. La doppia inibizione della sintesi epatica di colesterolo con una statina e dell'assorbimento intestinale di colesterolo con ezetimibe produce un effetto ipocolesterolemizzante altrimenti ottenibile solo con dosi elevate di alcune statine e con un maggior rischio di effetti collaterali.

La consapevolezza che, nonostante una ottimale riduzione del colesterolo LDL grazie all'uso delle statine, permanga ancora una significativa probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari ha stimolato la ricerca di interventi terapeutici (anche farmacologici) che ulteriormente modificando il metabolismo lipidico siano in grado di meglio controllare l'evoluzione della patologia vascolare aterosclerotica. Tra i farmaci modulatori dei lipidi oggetto di tali ricerche vi sono senz'altro quelli in grado di incrementare il colesterolo delle HDL. L'acido nicotinico o niacina è una molecola usata nella terapia delle dislipidemie fin dagli anni '50. L'acido nicotinico riduce i livelli di trigliceridi, il colesterolo delle LDL e i livelli di lipoproteina(a) ed aumenta il colesterolo delle HDL. L'acido nicotinico si è dimostrato in grado di modificare utilmente anche la stessa patologia aterosclerotica cardiovascolare (12-15).

L'uso dell'acido nicotinico è stato finora limitato dal suo principale effetto collaterale, che consiste nella vasodilatazione cutanea con arrossamento, in particolare del tronco e del viso. Una nuova molecola, il laropiprant, un antagonista selettivo del recettore 1 della prostaglandina D2, riduce specificamente questo effetto collaterale dell'acido nicotinico e ne rende quindi possibile l'uso a dosaggi efficaci (2 grammi al giorno) come modulatore dei lipidi e con buona tollerabilità (16-18).

Espresso soprattutto nel tessuto adiposo, nella milza e nei monociti/macrofagi è stato identificato un recettore accoppiato alla proteina G a cui l'acido nicotinico si lega con alta affinità. L'attivazione di questo recettore inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo riducendo la disponibilità di acidi grassi non esterificati, che sono i precursori della sintesi epatica di trigliceridi, riducendo quindi la produzione epatica di lipoproteine ricche in trigliceridi o VLDL e i livelli di trigliceridi circolanti del 20-50%. Un ulteriore effetto dell'acido nicotinico sta nella inibizione dell'attività della diacilglicerolo-aciltransferasi-2, un enzima microsomiale degli epatociti con un ruolo chiave nella sintesi dei trigliceridi. L'acido nicotinico aumenta la degradazione epatica dell'apo-

proteina B e diminuisce il numero in circolo delle VLDL disponibili per la conversione in LDL, ottenendo così anche una riduzione del colesterolo delle LDL del 20-30%. È stato inoltre dimostrato che l'acido nicotinico stimola il trasferimento del colesterolo mediato dalla proteina ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) dai macrofagi alle HDL, attivando il trasporto inverso del colesterolo.

L'acido nicotinico è il farmaco oggi disponibile più efficace nell'aumentare i livelli del colesterolo delle HDL, in particolare la sottofrazione delle HDL più grandi, le cosiddette HDL2, con un range che va dal 15% al 35%. L'acido nicotinico infine è l'unico farmaco ipolipidizzante in grado di ridurre i livelli di lipoproteina(a) del 20-30%. L'acido nicotinico può provocare effetti collaterali quali l'aumento delle transaminasi, l'aumento della glicemia per riduzione della sensibilità all'insulina e l'aumento dell'acido urico (18).

Conclusioni

Per la prevenzione cardiovascolare nel soggetto diabetico vanno presi in considerazione tutti i fattori di rischio, tenendo peraltro conto non solo che un ruolo rilevante nel determinare un'accelerata aterosclerosi è svolto dalla dislipidemia diabetica ma anche che una adeguata correzione di questa dislipidemia può ottenere importanti benefici sul piano degli eventi cardiovascolari. Le linee guida per la prevenzione della complicanze vascolari nei soggetti diabetici suggeriscono di mantenere un colesterolo LDL almeno inferiore a 100 mg/dl, i trigliceridi al di sotto di 150 mg/dl ed il colesterolo HDL sopra 40-50 mg/dl. Oggi questi obiettivi terapeutici sembrano più facilmente raggiungibili grazie anche ai recenti progressi della terapia farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-2222.
2. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
3. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:S11-S61.
4. Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Editore: Infomedica – Formazione & Informazione Medica. Torino, 2010.
5. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.
7. Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
8. Bays H. Safety of niacin and simvastatin combination therapy. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:3B-8B.
9. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
10. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010
11. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. 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.
12. The Coronary Drug Project Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
13. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
14. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
15. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
16. Paolini JF, Bays HE, Ballantyne CM, et al. Extended-release niacin/laropirant: reducing niacin-induced flushing to better realize the benefit of niacin in improving cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin* 2008; 26:547-560.
17. Dishy V, Liu F, Ebel DL, et al. Effects of aspirin when added to the prostaglandin D2 receptor antagonist laropirant on niacin-induced flushing symptoms. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:416-422.
18. Gleim G, Ballantyne CM, Liu N, Thompson-Bell S, McCrary Sisk C, Pasternak RC, Mitchel Y, Paolini JF. Efficacy and safety profile of coadministered ER niacin/laropirant and simvastatin in dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 2009;16:90-7