

Trattamento dell'ipercolesterolemia nel soggetto con diabete mellito: aggiornamento sugli approcci terapeutici

Scicali R, Platania R, Purrazzo G, Ferrara V, Giannone A, Di Pino A, Urbano F, Filippello A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, Università degli Studi di Catania, Catania

RIASSUNTO

Le dislipidemie sono condizioni cliniche nelle quali sono presenti alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Possono essere primitive o secondarie e, tra queste ultime, la dislipidemia diabetica gioca un ruolo importante nello sviluppo di malattie cardiovascolari in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2). In questi soggetti l'insulino-resistenza causa una maggiore produzione e secrezione di lipoproteine a densità molto bassa (*very low density 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). Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità tra i pazienti diabetici. Diverse evidenze scientifiche dimostrano che le LDL più piccole e dense rivestono un ruolo centrale nel processo di aterosclerosi e che la correzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (C-LDL) determina una riduzione degli eventi cardiovascolari in questa popolazione. Pertanto, le attuali linee guida europee sul trattamento delle dislipidemie raccomandano livelli plasmatici di C-LDL < 100 mg/dl e, in presenza di trigliceridi (TG) > 400 mg/dl, di colesterolo non-HDL < 130 mg/dl nei soggetti diabetici in prevenzione primaria. Tra i farmaci a nostra disposizione, le statine sono la terapia fondamentale per la prevenzione cardiovascolare in questi pazienti. L'ezetimibe in associazione alle statine potrebbe essere particolarmente vantaggiosa per i soggetti diabetici ad alto rischio. I fibrati in aggiunta a terapia statinica potrebbero ridurre il rischio cardiovascolare migliorando il profilo lipidico in pazienti diabetici con elevati TG e HDL ridotte.

Per quanto riguarda le nuove strategie terapeutiche, gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) mostrano una notevole efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL e potrebbero trovare impiego in soggetti diabetici con determinate caratteristiche (dislipidemia familiare, ricorrenti eventi cardiovascolari, permanenza di elevati livelli di C-LDL nonostante duplice terapia ipolipemizzante che includa statine al massimo dosaggio tollerato, o intolleranza alle statine).

Corrispondenza: prof. Francesco Purrello, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, Medicina Interna, via Palermo 636, 95122 Catania • e-mail: fpurrell@unict.it

Pervenuto il 19-01-2017 • **Accettato** il 07-02-2017

Parole chiave: dislipidemia diabetica, rischio cardiovascolare, colesterolo LDL, target terapeutico, inibitori PCSK9 • **Key words:** diabetic dyslipidemia, cardiovascular risk, LDL cholesterol, therapeutic target, PCSK9 inhibitors

Abbreviazioni: ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; Apo, apolipoproteina; C-LDL, colesterolo LDL; CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*, Comitato per i medicinali per uso umano; CPK, creatinofosfochinasi; CTT, Cholesterol Treatment Trialists; DAIS, Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; DM2, diabete mellito di tipo 2; EMA, *European Medicines Agency*, Agenzia europea per i medicinali; FDA, *Food and Drug Administration*, Agenzia per gli alimenti e i medicinali; FFA, *free fatty acid*, acidi grassi liberi; FH, *familial hypercholesterolemia*, ipercolesterolemia familiare; FIELDs, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; FOURIER, Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; GAUSS, Goal Achievement after Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects; GLAGOV, Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound; HDL, *high density lipoprotein*, lipoproteina ad alta densità; IMPROVE-IT, Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; LDL, *low density lipoprotein*, lipoproteina a densità bassa; LDLR, *LDL receptor*, recettore delle LDL; LPL, lipoprotein-lipasi; ODYSSEY ALTERNATIVE, Study of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular Risk, Who Are Intolerant to Statins; ODYSSEY COMBO, Efficacy and Safety of Alirocumab versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients with High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia; ODYSSEY LONG TERM, Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with their Lipid Modifying Therapy; ODYSSEY OUTCOMES, Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab; OSLER, Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol; PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9; PPAR- α , *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*, recettori alfa della proliferazione perossisomale; TG, trigliceridi; VLDL, *very low density lipoprotein*, lipoproteina a densità molto bassa.

SUMMARY**Update on lipid-lowering therapeutic strategies in diabetic patients**

The term dyslipidemias covers a range of quantitative and/or qualitative lipoprotein abnormalities. These may be primary or secondary. Diabetic dyslipidemia is a type of secondary dyslipidemia, with an important role in cardiovascular disease in type 2 diabetes subjects. In these patients, insulin resistance is responsible for overproduction and secretion of the highly atherogenic very-low-density lipoprotein (VLDL). Insulin resistance also 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. The small dense LDL particles appear to play a pivotal role in the etiology of atherosclerosis and the correction of LDL-cholesterol reduces the risk of cardiovascular death. The European guidelines for the management of dyslipidemias therefore recommend a LDL-cholesterol goal < 100 mg/dl in diabetic subjects without cardiovascular events. If triglycerides (TG) are elevated (> 400 mg/dl) they recommend a Non-HDL cholesterol goal < 130 mg/dl for primary prevention.

Statins are the first line of LDL-lowering therapy in diabetic patients. Combined therapy with ezetimibe and statin could be useful in patients at very high cardiovascular risk. The effect of a fibrate as an add-on treatment to a statin may improve the lipid profile in diabetic individuals with high TG and low HDL cholesterol.

As regards new therapies, recent data from phase III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors considerably reduce LDL cholesterol. These might therefore be useful in diabetic patients with concomitant diseases such as familial dyslipidemia, recurrent cardiovascular events, elevated LDL cholesterol after addition of a second drug to the maximal statin dose, or statin intolerance.

Introduzione

Le dislipidemie rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, in particolare nei soggetti di età media^(1,2). 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⁽³⁾.

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)⁽⁴⁾. 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), e a livello epatico un accumulo di FFA e una ridotta degradazione di apolipoproteine (Apo) B100^(5,6). Il risultato finale è una maggiore produzione e secrezione di lipoproteine a densità molto bassa (*very low density 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)⁽⁷⁾.

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⁽⁸⁾. 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⁽⁹⁾ e sono significativamente associate sia con la progressione di coronaropatia⁽¹⁰⁾ sia con l'incidenza di eventi coronarici fatali e non, indipendentemente dalle altre lipoproteine⁽¹¹⁾. 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⁽¹²⁾. Per tali motivi, le linee guida europee sul trattamento delle dislipidemie raccomandano livelli plasmatici di C-LDL < 100 mg/dl e, in presenza di trigliceridi (TG) > 400 mg/dl, di colesterolo non-HDL < 130 mg/dl nei soggetti diabetici in prevenzione primaria⁽¹³⁾.

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

Le statine inibiscono la sintesi del colesterolo intracellulare principalmente a livello epatico e, riducendone così i depositi di colesterolo, favoriscono un'aumentata espressione dei recettori epatici per le LDL⁽¹⁴⁾. Ne deriva un'incrementata endocitosi delle particelle LDL circolanti, con una conseguente diminuzione del colesterolo trasportato nelle LDL dal 30% a oltre il 50%⁽¹⁵⁾. Sia l'Heart Protection Study sia 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^(16,17). Inoltre, la metanalisi della CTT Collaboration di 14 studi clinici randomizzati di terapia con statine su 18.686 soggetti diabetici (1466 con diabete di tipo 1 e 17.220 con diabete 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⁽¹²⁾.

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⁽¹⁸⁾. Recenti metanalisi di trial clinici hanno evidenziato un rischio aumentato di nuova insorgenza di diabete associato a trattamento con statine^(19,20). 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, la terapia con statine sembra accelerare di qualche mese l'espressione clinica di diabete in pazienti predisposti, cioè prediabetici o pazienti con sindrome metabolica, ma l'aumento del rischio è largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari⁽²⁰⁾. 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⁽²¹⁾.

Ezetimibe

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 entero-ematico nel duodeno/digiuno⁽²²⁾.

Negli studi clinici effettuati, l'utilizzo di ezetimibe sia in monoterapia sia 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'endpoint 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⁽²⁴⁾. Lo studio includeva il 27% di pazienti affetti da diabete.

Le reazioni avverse riscontrate durante terapia con ezetimibe sono state un lieve aumento degli enzimi epatici e dolori muscolari⁽²⁵⁾.

Per l'efficacia clinica dimostrata, l'ezetimibe è indicato in pazienti già in terapia con statine o intolleranti a queste ultime che non abbiano raggiunto l'adeguato target terapeutico⁽²⁶⁾.

Resine

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⁽²⁷⁾. Il fegato, depleto di bile, ne promuove la sintesi a partire dal catabolismo delle scorte epatiche di colesterolo.

Al massimo dosaggio, tali farmaci riducono i livelli di C-LDL di circa il 18-25%⁽²⁸⁾. 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⁽²⁹⁾.

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⁽²⁶⁾.

Fibrati

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 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⁽³⁰⁾.

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 di lipidemico 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^(31,32). 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^(33,34). 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 a essa, nel caso di soggetti intolleranti alle statine⁽³⁵⁾. Inoltre, i fibrati sono raccomandati nei soggetti con valori elevati di TG (> 387 mg/dl) per la profilassi della pancreatite⁽³⁶⁾. 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)⁽³⁷⁾. 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⁽³³⁾. 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⁽³⁷⁾.

I nuovi farmaci per il trattamento delle dislipidemie: gli inibitori di PCSK9

Premessa

Per ottimizzare il trattamento dei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, nuovi farmaci per il trattamento delle dislipidemie sono oggi in fasi avanzate di sperimentazione clinica. La necessità di nuove strategie terapeutiche è dovuta al fatto che i farmaci oggi disponibili per la cura delle dislipidemie, incluse le statine, che rappresentano la pietra miliare per il trattamento dei soggetti con elevati livelli di C-LDL e per la prevenzione primaria e secondaria

della malattia aterosclerotica, non sempre consentono di raggiungere il livello di lipidi desiderabile. Infatti, i dati disponibili indicano che solo il 60-70% dei pazienti a elevato rischio cardiovascolare raggiunge gli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee guida, nonostante vengano correttamente trattati con statine a elevata efficacia e siano aderenti alle prescrizioni mediche^(38,39).

PCSK9: funzioni biologiche

Nel 2003, le mutazioni con guadagno di funzione (*gain of function*) scoperte nel gene che codifica per la proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) sono state identificate come cause genetiche alla base dell'insorgenza di ipercolesterolemia familiare (*familial hypercholesterolemia*, FH)⁽⁴⁰⁾. In seguito, oltre 50 varianti nel gene che codifica per l'enzima sono state identificate come cause genetiche di FH⁽⁴¹⁾.

In condizioni fisiologiche il recettore delle LDL (*LDL receptor*, LDLR) presenta nella sua conformazione un dominio per l'Apo-B che consente il legame con il C-LDL e l'internalizzazione del complesso LDL/LDLR che viene inglobato in una vescicola rivestita da clatrina che si dissocia all'interno degli endosomi per la presenza di un ambiente acido⁽⁴²⁾. La dissociazione permette a LDLR di tornare sulla superficie cellulare con un meccanismo di ricircolo (circa 150 volte per ciclo vitale di LDLR), mentre le LDL sono trasportate ai lisosomi dove vengono degradate. PCSK9 è una proteina chiave nel metabolismo del colesterolo, espressa prevalentemente a livello epatico e intestinale⁽⁴³⁾. Nel reticolo endoplasmatico degli epatociti, essa è sottoposta a clivaggio autocatalitico ed è successivamente secreta nel circolo ematico. Qui, La PCSK9 lega LDLR sulla superficie cellulare. Quando una LDL lega LDLR in presenza di PCSK9, quest'ultimo impedisce la dissociazione di LDLR a livello endosomiale; in tal modo, LDLR viene degradato insieme a LDL a livello lisosomiale e sia la quantità di LDLR sulla superficie cellulare sia la clearance di LDL dalla circolazione sono ridotte (Fig. 1)⁽⁴⁴⁾. Pertanto,

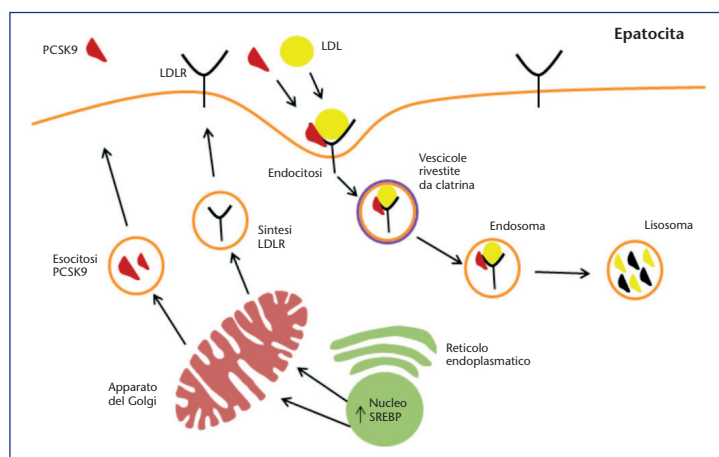


Figura 1 Catabolismo LDL, ciclo cellulare di LDLR e funzione biologica di PCSK9.

la densità di LDLR sulla superficie degli epatociti è inversamente proporzionale ai livelli plasmatici di PCSK9, mentre vi è una diretta proporzionalità tra i livelli di C-LDL e quelli di PCSK9.

La successiva caratterizzazione di mutazioni con perdita di funzione (*loss of function*) della PCSK9, che si traduce in livelli plasmatici di C-LDL marcatamente ridotti⁽⁴⁵⁾, ha posto le basi per lo sviluppo di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, gli anticorpi monoclonali diretti contro la PCSK9.

Gli inibitori di PCSK9

Gli anticorpi monoclonali contro PCSK9 legano e inibiscono specificamente la PCSK9 circolante, bloccando così la degradazione di LDLR e aumentandone l'espressione sulla superficie cellulare degli epatociti (Fig. 2)⁽⁴⁴⁾. Negli ultimi 5 anni molti anticorpi monoclonali, tra cui evolocumab, alirocumab e bococizumab, sono stati sviluppati come inibitori di PCSK9⁽⁴⁶⁾. In atto, evolocumab e alirocumab sono gli unici anticorpi che hanno completato buona parte degli studi clinici di fase III; per quanto riguarda bococizumab, a 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.

Per quanto riguarda alirocumab, nello studio Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with their Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY LONG TERM) condotto su 2341 pazienti ad alto rischio cardiovascolare (818 soggetti diabetici) che assumevano già statine al massimo dosaggio tollerato sia in monoterapia sia in associazione con altre terapie ipolipemizzanti e con valori basali di C-LDL ≥ 70 mg/dl, il gruppo trattato con alirocumab (al dosaggio di 150 mg somministrato per via sottocutanea una volta ogni due

settimane) ha mostrato alla 24^a settimana una riduzione significativa dei valori di C-LDL rispetto al placebo ($-61,0 \pm 0,7\%$ vs $0,8 \pm 1,0\%$, $p < 0,001$)⁽⁴⁷⁾. Nello studio Efficacy and Safety of Alirocumab versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients with High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO) II effettuato su soggetti ad alto rischio cardiovascolare già in terapia con statine al massimo dosaggio tollerato, il braccio trattato con alirocumab al dosaggio di 75 mg ogni due settimane ha ottenuto alla 24^a settimana una riduzione significativa dei livelli di C-LDL rispetto a ezetimibe ($-50,6 \pm 1,4\%$ vs $-20,7 \pm 1,9\%$, $p < 0,0001$)⁽⁴⁸⁾. In entrambi gli studi, la riduzione dei valori di C-LDL si manteneva costante per tutta la durata degli stessi. Infine lo Study of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular Risk, who Are Intolerant to Statins (ODYSSEY ALTERNATIVE), nel quale sono stati arruolati soggetti intolleranti alle statine con un rischio cardiovascolare moderato o alto, ha mostrato alla 24^a settimana una significativa riduzione dei valori di C-LDL nel gruppo trattato con alirocumab rispetto al gruppo trattato con ezetimibe ($-45,0 \pm 2,2\%$ vs $-14,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,0001$)⁽⁴⁹⁾. Simili risultati sono stati ottenuti con l'utilizzo di evolocumab. Nel programma di studio Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) I e II condotto su 4465 pazienti ad alto rischio cardiovascolare (599 soggetti diabetici) già in terapia ipolipemizzante, l'utilizzo di evolocumab (140 mg ogni due settimane o 420 mg mensilmente per via sottocutanea) ha ridotto significativamente i valori plasmatici di C-LDL già alla 12^a settimana (-61% , $p < 0,001$)⁽⁵⁰⁾. La riduzione dei valori di C-LDL si manteneva costante per tutta la durata di entrambi gli studi. Lo studio Goal Achievement after Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS) III ha dimostrato che l'utilizzo di evolocumab al dosaggio di 420 mg mensilmente in soggetti a medio o alto rischio cardiovascolare intolleranti a terapia

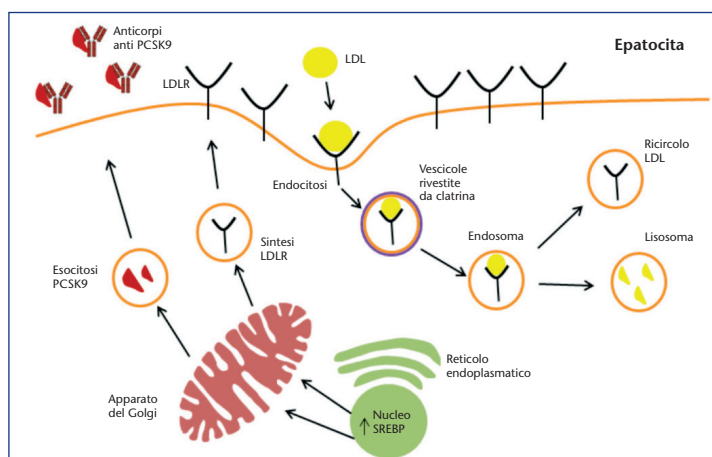


Figura 2 Effetti mediati dagli inibitori di PCSK9.

statinica riduce significativamente i livelli di C-LDL rispetto alla terapia con ezetimibe ($-52,8\%$ vs $-16,7\%$, $p < 0,001$)⁽⁵¹⁾. Un dato rilevante è emerso dallo studio Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLA-GOV); in questo trial condotto su 970 pazienti affetti da coronaropatia diagnosticata tramite coronarografia, il gruppo trattato con evolocumab 420 mg somministrato una volta al mese ha ottenuto alla 78^a settimana una significativa regressione dell'aterosclerosi coronarica (oltre che del valore di C-LDL) rispetto al gruppo trattato con placebo ($-0,95\%$ vs $0,05\%$, $p < 0,001$)⁽⁵²⁾.

Sebbene non siano disponibili studi condotti esclusivamente in soggetti diabetici, una metanalisi basata su tre trial clinici ha evidenziato che evolocumab determinava una riduzione significativa di C-LDL in 413 pazienti con DT2 del 60% rispetto al placebo e del 39% rispetto a ezetimibe⁽⁵³⁾.

Dati preliminari emersi dai trial ODYSSEY LONG TERM e OSLER I e II sottolineano una riduzione degli eventi cardiovascolari nei gruppi trattati, anche se i risultati ufficiali si avranno dagli studi Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES)⁽⁵⁴⁾ e Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER)⁽⁵⁵⁾.

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 l'ODYSSEY LONG TERM e gli OSLER I e II, è stata riscontrata un'aumentata percentuale, seppure non significativa, di disordini neurocognitivi (stato amnestico soprattutto).

Nel 2015 tali farmaci hanno ottenuto parere favorevole dal Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) e sono stati autorizzati dall'Agenzia per gli alimenti e i medicinali (*Food and Drug Administration*, FDA) e dall'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA)^(56,57).

Alirocumab è stato autorizzato per via sottocutanea alla dose iniziale di 75 mg ogni due settimane per il trattamento di FH eterozigote, ipercolesterolemia poligenica e dislipidemia mista. In pazienti per i quali sono richieste riduzioni maggiori dei livelli di C-LDL, la terapia con alirocumab può essere iniziata al dosaggio di 150 mg ogni due settimane. Stesse indicazioni per quanto riguarda l'utilizzo di evolocumab per via sottocutanea alla dose di 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese. Inoltre, evolocumab è stato approvato per il trattamento di FH omozigote al dosaggio di 420 mg una volta al mese; nel caso di mancata efficacia clinica dopo almeno 12 settimane di terapia, è possibile aumentare la frequenza di somministrazione a 420 mg ogni due setti-

mane. Attendiamo in Italia l'autorizzazione per l'utilizzo degli inibitori di PCSK9 da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con le precise indicazioni e termini di rimborsabilità, tenendo conto del rapporto costo/efficacia e della sua sostenibilità da parte del nostro Sistema Sanitario Nazionale.

Conclusioni

I pazienti diabetici sono ad alto rischio cardiovascolare⁽⁵⁸⁾. 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⁽⁵⁹⁾. Un grado minore di evidenza suggerisce che i fibrati in aggiunta a terapia statinica potrebbero ridurre il rischio cardiovascolare 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. Nell'attesa dei risultati degli studi sugli outcome cardiovascolari che includono una popolazione considerevole di soggetti diabetici⁽⁶⁰⁾, gli inibitori di PCSK9 potrebbero trovare impiego in pazienti diabetici con determinate caratteristiche, come per esempio con concomitante dislipidemia familiare, ricorrenti eventi cardiovascolari, permanenza di elevati livelli di C-LDL nonostante duplice terapia ipolipemizzante che includa statine al massimo dosaggio tollerato, o intolleranza alle statine.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. *Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study.* JAMA 1987; 257:2176-80.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA 2001;285: 2486-97.
3. Fredrickson DS. *An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias.* Ann Intern Med 1971;75:471-2.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. *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.
5. 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:E906-16.

6. 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;277:793-803.
7. Vergès B. *Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes.* Atherosclerosis 2010;211:353-60.
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu 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;364:937-52.
9. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction.* JAMA 1988;260:1917-21.
10. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer J-C, Aubin F, Rattier S, Foucher C et al. *Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS).* Circulation 2003;107:1733-7.
11. 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;276:875-81.
12. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.* Lancet 2008;371:117-25.
13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. *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).* Eur Heart J 2011;32:1769-818.
14. Paoletti R, Poli A. *Pharmacological control of serum lipid levels: currently available drugs.* Eur Heart J 1987;8(suppl. E):87-91.
15. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. *A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins.* J Clin Pharm Ther 2010;35:139-51.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2003;361:2005-16.
17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W 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;364:685-96.
18. Armitage J. *The safety of statins in clinical practice.* Lancet 2007;370:1781-90.
19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen A et al. *Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials.* Lancet 2010;375:735-42.
20. Preiss D. *Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy.* JAMA 2011;305:2556.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias.* Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
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;23:1209-30.
23. McPherson R, Hegele RA. *Ezetimibe: rescued by randomization (clinical and mendelian).* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35:e13-5.
24. 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;372:2387-97.
25. 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;101:1606-13.
26. Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, Giampaoli S, Maggioni AP, Averna M et al. *ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Consensus document. Hypercholesterolemia and cardiovascular risk: diagnostic and therapeutic pathways in Italy.* G Ital Cardiol (Rome) 2016;17:3-57.
27. Ast M, Frishman WH. *Bile acid sequestrants.* J Clin Pharmacol 1990;30:99-106.
28. Davidson MH. *A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia.* J Clin Lipidol 2011;5:76-81.
29. 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;316:1289-97.
30. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. *Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism.* Circulation 1998;98:2088-93.
31. 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;317:1237-45.
32. 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;341:410-8.
33. 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 2005;366:1849-61.
34. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P et al. *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med 2010;362:1563-74.
35. 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;57:267-72.
36. 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;2:655-66.
37. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. *Safety considerations with fibrate therapy.* Am J Cardiol 2007;99:3C-18C.
38. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, Messig M, Jukema JW, Chiang C-W et al. *A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: the Lipid Treatment Assessment Project 2.* Atherosclerosis 2012;224:150-3.
39. Urbanati S, Olivari Z, Gonzini L, Savonitto S, Farina R, Del Pinto M et al. *Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry.* Eur J Prev Cardiol 2015;22:1548-56.
40. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M et al. *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.* Nat Genet 2003;34:154-6.
41. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review.* Am J Epidemiol 2004;160:407-20.
42. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW, Schneider WJ. *Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system.* Annu Rev Cell Biol 1985;1:1-39.
43. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. *Targeting the proprotein*

- convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1401-8.
44. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. *Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia*. *Eur Heart J* 2013;34:962-71.
 45. Yue P, Averna M, Lin X, Schonfeld G. *The c.43_44insCTG variation in PCSK9 is associated with low plasma LDL-cholesterol in a Caucasian population*. *Hum Mutat* 2006;27:460-6.
 46. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. *PCSK9 Inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment?* *Ann Intern Med* 2015;163:64-5.
 47. 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;372:1489-99.
 48. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R et al. *Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial*. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.
 49. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et al. *Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial*. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-69.
 50. 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* 2015;372:1500-9.
 51. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N et al. *Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial*. *JAMA* 2016;315:1580-90.
 52. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP et al. *Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial*. *JAMA* 2016;316:2373-84.
 53. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R et al. *Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:403-10.
 54. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R et al. *Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial*. *Am Heart J* 2014;168:682-9.
 55. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T et al. *Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial*. *Am Heart J* 2016;173:94-101.
 56. European Medicines Agency. *Assessment report Praluent International non-proprietary name: alirocumab Procedure No. EMEA/H/C/003882/0000*. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf
 57. European Medicines Agency. *Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab. Procedure No. EMEA/H/C/003766/0000*. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf
 58. 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;22:233-40.
 59. 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;240:161-2.
 60. Santos RD. *PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:377-9.