

# MANAGEMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI LA PACIENTUL CU DIABET ZAHARAT

*Management of hypercholesterolemia in the patient with diabetes*

Prof. Dr. Doina Dimulescu, FESC

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

Prevalența diabetului zaharat la nivel global continuă să crească spre 10% în țări ca India și China, care au adoptat modul de viață occidental; în Europa, se estima în 2017 existența a aproximativ 60 milioane de pacienți cu diabet zaharat, dintre care jumătate nediagnosticsați, iar la scară globală se estimează că există 366 milioane de diabetici (1). Până în anul 2030, se estimează că numărul pacienților diabetici va crește la 522 milioane; 80% din populația diabetică trăiește în arii geografice cu nivel economic scăzut, cu predominanță în grupa de vârstă 45-64 ani. Creșterea ratei obezității, îmbătrânirea populației și urbanizarea par a fi legate de această creștere a prevalenței diabetului zaharat.

Tranziția spre nivel economic mai bun, urbanizarea, creșterea consumului de alimente cu conținut crescut în grăsimi animale sunt responsabile și de creșterea prevalenței dislipidemie și hipercolesterolemiei, responsabile de 56% dintre cazurile de boală coronariană și de 18% dintre accidentele vasculare cerebrale. Paralel cu îmbătrânirea populației, există și creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale, care depășește 50% în grupa de vârstă de peste 55 ani (1). Pacienții diabetici au frecvent un cumul de factori de risc: obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie, cu efect aditiv asupra riscului de evenimente cardiovasculare.

Intervenția terapeutică asupra cumulului de factori de risc reduce semnificativ rata de evenimente cardiovasculare, așa cum s-a demonstrat în studiile de terapie antidislipidemică din ultimul deceniu, în studiile cu terapii moderne antidiabetice și din studiile de control terapeutic în hipertensiunea arterială.

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EADS) au elaborat în 2019 un nou ghid de management al diabetului, prediabetului și dezvoltării bolii cardiovasculare. Acest ghid se adaugă Ghidului ESC de management al dislipidemiilor, elaborat în 2019, și Ghidului societăților americane (ACC/AHA) de prevenție primară a bolii cardiovasculare (2019), Ghidul societăților americane (AHA/ACC) de management al colesterolului, Ghidul ESC de management al hipertensiunii arteriale (2018), care au adus precizări importante privind noile ținte terapeutice pentru controlul dislipidemie, al valorilor TA și controlul glicemic pentru reducerea ratei de evenimente cardiovasculare.

Țintele lipidice recomandate în aceste ghiduri sunt mai reduse decât în recomandările ghidurilor precedente pentru pacienții aflați la risc înalt (diabet zaharat cu durată mai mare de 10 ani, fără afectare de organe-țintă și încă un factor de risc adițional) sau foarte înalt, în care sunt incluși pacienții diabetici cu evoluție îndelungată (peste 20 ani), cu afectare de organe-țintă sau cu boală cardiovasculară definită, ca și pentru pacienții considerați la risc extrem de înalt (Ghidul ACC/AHA de management al colesterolului), cu boală polivasculară, evenimente aterotrombotice recurente (2,3,4). Este de remarcat că marea parte a pacienților diabetici (boală de peste 10 ani, cu sau fără afectare de organe-țintă sau boală cardiovasculară) se găsesc în grupul de risc înalt și foarte înalt (4), la risc moderat fiind pacienții tineri, cu diabet cu evoluție sub 10 ani, fără afectare de organe-țintă (4).

Au fost definite strategii terapeutice pentru atingerea acestor ținte în reducerea LDL-colesterolului, care rămâne principala țintă a tratamentului antidislipidemic, incluzând statine în doze mari, asocierea statine-ezetimib și, pentru pacienții cu risc extrem de înalt, asocierea de PCSK9 inhibitori (3,4).

Ghidul ESC/EADS recomandă reducerea LDL-C sub 100 mg/dl pentru pacienții cu risc moderat, sub 70 mg/dl pentru pacienții cu risc înalt și sub 55 mg/dl pentru pacienții cu risc foarte înalt (2).

Ghidul ESC de management al dislipidemie recomandă aceleași ținte terapeutice pentru LDL-colesterol, dar pentru pacienții cu risc foarte înalt și evenimente recurente aterotrombotice recomandă reducerea LDL-C sub 40 mg/dl (4).

Aceste recomandări privind țintele terapeutice pentru LDL-colesterol și strategiile medicamentoase – incluzând statine potente în doză maximă tolerată, asocierea cu ezetimib și, pentru pacienții cu risc foarte înalt, de PCSK9 inhibitori – sunt în toate ghidurile europene menționate ca recomandări de clasa I (2,4) și se bazează pe studii clinice majore publicate în ultimii ani, care au testat aceste asocieri terapeutice.

**Statinele** reprezintă una dintre cele mai utilizate clase de medicamente pentru reducerea riscului cardiovascular prin boală aterosclerotică. Efectul de scădere a LDL-C plasmatic se produce prin inhibiția competitivă a HMG-CoA reductaza, inhibând în final sinteza colesterolului și reducând nivelul LDL-C. Numeroase trialuri clinice randomizate au demonstrat eficacitatea statinelor în reducerea evenimentelor cardiovasculare majore (infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, mortalitatea și necesarul de revascularizare) (5,6,7,8). Atingerea unor valori reduse ale LDL-C în terapia cu statine s-a asociat și cu reducerea progresiei leziunilor aterosclerotice, iar la valori sub 60 mg/dl se obține chiar regresia volumului plăcilor aterosclerotice (ASTEROID).

Asocierea de terapie nonstatinică la statine este recomandată de toate ghidurile, care recomandă și asocierea de ezetimib, inhibitor al absorbției intestinale a LDL-C, atunci când există intoleranță la statine în doze mari sau nu se ating țintele terapeutice cu statine sau înainte de a administra inhibitori de PCSK9 (4). Majoritatea pacienților cu simptome musculare la statine au tolerat ezetimib. Majoritatea dovezilor din studii arată că ezetimib în asociere cu statină în doză mică sau în monoterapie nu crește simptomele musculare (9).

Alte hipolipemiente – fenofibrat, niacin – nu au dovedit reducerea riscului de evenimente cardiovasculare.

## Inhibiția PCSK9

Proproteina convertase subtilisin/keksin 9 (PCSK9) este enzima responsabilă de reglarea concentrației de receptori pentru LDL la suprafața hepatocitului; în absența PCSK9, receptorii de LDL încărcăți cu particule de LDL preluate din circulație la suprafața hepatocitului prin apoB inițiază endocitoza, urmată de degradarea LDL în lizozomi, în timp ce receptorul de LDL este recirculat de câteva zeci de ori la suprafața hepatocitului, pentru a prelua noi particule LDL. Scăderea concentrației de colesterol intracelular inițiază transcripția PCSK9. Efectul biologic al inhibiției PCSK9 este de reducere a degradării liozozomale în hepatocit a receptorului pentru LDL, favorizând recircularea acestuia la suprafața hepatocitului și crescând capacitatea de preluare a LDL-C din circulație în interiorul hepatocitului (39). Rolul major al PCSK9 în reglarea nivelului LDL-C plasmatic a fost demonstrat în studiile cu variante genetice ale PCSK9, fie cu gain-of-function (nivel crescut de LDL-C), fie cu loss-of-function (nivel redus de LDL-C). Blocarea PCSK9 cu anticorpi monoclonali complet umaniți (evolucumab și alirocumab) reprezintă una dintre cele mai noi și eficiente terapii de reducere marcată a LDL-C și a evenimentelor cardiovasculare. Studiile cu bococizumab au fost întrerupte din cauza apariției de titruri înalte de anticorpi.

**Evolucumab** a fost evaluat în numeroase studii clinice de faza 2 și 3, cu reducere semnificativă a LDL-C, comparativ cu placebo sau ezetimib (studiile MENDEL – evolucumab administrat la 2 sau 4 săptămâni subcutan; studiile LAPLACE –evolucumab administrat la 2 sau 4 săptămâni la pacienți care primiseră statină, cu sau fără ezetimib); reducerea LDL-C a fost între 41,8% și 66% față de placebo și între 25,2% și 39,3% față de ezetimib. Studiul GLAGOV a evaluat evoluția plăcilor de aterom la pacienți cu boală aterosclerotică coronară angiografic, tratați cu statină și cu nivel de LDL-C peste 80 mg/dl, care au primit 420 mg evolucumab la 4 săptămâni; la 78 de săptămâni, pacienții tratați cu evolucumab au atins niveluri foarte reduse de LDL-C, în medie de 36,6 mg/dl, și care s-au asociat cu regresia volumului plăcilor de aterom la un procent mai mare de pacienți (64,3%, față de 47,3% în grupul placebo), demonstrând pentru prima dată că inhibiția PCSK9 pe fond de terapie cu statine poate genera regresia aterosclerozei (10). Studiul FOURIER a inclus pacienți cu risc

crescut de evenimente cardiovasculare recurente, tratați cu atorvastatină 20 mg sau echivalent, cu LDL-C mai mare de 70 mg/dl, ce au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 2,2 ani; pacienții tratați cu evolucumab au avut o reducere cu 15% ( $p < 0,001$ ) a endpoint-ului primar (deces CV, infarct miocardic, accident vascular cerebral, spitalizare pentru angină instabilă sau revascularizare miocardică). Reducerea LDL-C a fost menținută în timp, atingând o valoare mediană de 30 mg/dl. Reducerea evenimentelor cardiovasculare cu 22% s-a observat și la valori foarte reduse ale LDL-C, de 22 mg/dl, sugerând, împreună cu rezultatele din GLAGOV, că exista beneficii semnificative la niveluri mult mai reduse de LDL-C decât cele recomandate de ghidurile actuale (28). Eficacitatea a fost similară la pacienții diabetici față de nondiabetici, dar reducerea riscului absolut a fost mai mare la diabetici (11).

**Alirocumab** este anticorp monoclonal complet umanizat, cu efect de inhibiție a PCSK9 și eficacitate comparabilă cu a evolucumab; în programul de studii ODYSSEY, care include 14 studii de fază 3, administrarea subcutanată la 2 sau 4 săptămâni de alirocumab la pacienți tratați cu atorvastatină, cu sau fără alte terapii hipolipemice,

a produs scăderea LDL-C cu 40-72%, reducerea fiind maximă la administrarea la 2 săptămâni; peste 90% dintre pacienții cu alirocumab au atins LDL-C sub 100 mg/dl și o proporție mare au atins niveluri sub 70 mg/dl. Lp(a) a scăzut semnificativ în toate condițiile testate, ca și apoB și non-HDL-C (12).

Alirocumab a fost eficient și la pacienții tineri cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, tratați cu atorvastatină și ezetimib.

Studiul ODYSSEY OUTCOMES a înrolat peste 18.000 pacienți în primul an de la un sindrom coronarian acut, aflați sub tratament maximal cu statină intensiv, cu

sau fără alte terapii hipolipemice, cu LDL-C peste 70 mg/dl, non-HDL-C peste 100 mg/dl sau apoB peste 180 mg/dl; administrarea de alirocumab subcutan la 2 săptămâni a produs scăderi ale LDL-C până la valori între 25 și 50 mg/dl, unii pacienți atingând și valori de 15 mg/dl. Durata mediană a studiului a fost de 2,8 ani. Pacienții care au primit alirocumab au înregistrat o scădere semnificativă a endpoint-ului primar (deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral, angină instabilă) cu 15% ( $p = 0,0003$ ) și a mortalității generale cu 15%,  $p = 0,026$ , nominal. Nu a fost detectat diabet zaharat nou apărut sub tratament, nu s-au înregistrat declin cognitiv și nici creșterea ratei de hemoragii cerebrale la pacienții cu alirocumab (13).

Datele acumulate din studii clinice majore susțin beneficiul reducerii riscului cardiovascular la nivel cât mai redus al LDL-C. Valorile foarte reduse de LDL-C, sub 25 mg/dl, obținute în trialuri recente, au ridicat suspiciunea că scăderea marcată a LDL-C ar putea afecta nefavorabil starea de sănătate. Mai multe grupe de dovezi pledează împotriva acestei temeri: majoritatea animalelor au nivel foarte redus sau absența LDL-C și produc particule de LDL numai când crește aportul alimentar de grăsimi saturate. Datorită importanței pentru funcțiile celulare, cele mai multe tipuri de celule dispun de mecanisme de sinteză endocelulară a LDL-C.

În studiul EBBINGHAUS, au fost urmăriți 1.204 pacienți tratați cu evolucumab asociat cu statină în doză maximă tolerată, pentru evaluarea funcției cognitive pe o perioadă cu durata mediană de 12 luni. Nu au existat diferențe între grupul tratat cu evolucumab și placebo privind scorurile de funcție cognitive și nu a existat asociere între nivelurile de LDL-C și modificările cognitive (12). Mecanismele care reglează metabolismul lipidic și căile care interconectează diferitele clase de lipoproteine sunt complexe și încă incomplet cunoscute. Descifrarea metabolismului lipoproteinelor va conduce la identificarea de noi ținte terapeutice și dezvoltarea de noi abordări în terapia aterosclerozei și a bolilor asociate.

## BIBLIOGRAFIE

1. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Disease. Elsevier Saunders 2019.
2. The Taskforce for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of European Society of Cardiology (ESC), and European Association for the Study of Diabetes (EASD): 2019 ESC Guidelines for diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, developed in collaboration with EASD; *Eur Heart J* 2019.
3. Writing Committee Members. 2019ACC/AHA Guideline on Primary Prevention on Cardiovascular Disease. *JACC* 2019.
4. The Task Force for the management of dyslipidaemias of ESC and EAS: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modifications to reduce the cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.

7. SchwartzGG, OlssonAG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes in MIRACL study; a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13):1711-8.
8. ShepherdJ, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7 to add nonstatin therapy; a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63.
9. Catapano A, Graham I, De Baker G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of the Dyslipidaemias. The task Force for the management of the Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3028.
10. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376(15):1430-40.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa.1615664>.
12. Nicholls SJ. Lipidology 2018. *Cardiology Clinics* :36(2).
13. Schwartz G, Steg G et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018.