

# Prevenzione delle complicanze nel paziente diabetico: ruolo dei fibrati

Livia Tonti

*I nuovi dati provenienti dallo studio FIELD mostrano che il trattamento con fenofibrato è in grado di ridurre significativamente il rischio di amputazioni associate al diabete. Questi dati si aggiungono a quelli già emersi riguardo i benefici di questa strategia nella prevenzione cardiovascolare, della retinopatia e della nefropatia diabetica*

**N**el corso dell'ultimo Congresso della European Association for the Study of Diabetes (EASD), tenutosi a Roma dal 7 all'11 settembre 2008, sono stati presentati i risultati di due analisi dello studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), che hanno fornito un'ulteriore, chiara conferma dei benefici di fenofibrato nella prevenzione micro- e macrovascolare nei soggetti con diabete mellito di tipo 2. La prima di queste analisi ha valutato gli effetti di fenofibrato sul rischio di amputazioni non traumatiche associate a diabete. I risultati hanno mostrato che a un follow-up medio di 5 anni, il trattamento con fenofibrato ha ridotto significativamente il rischio di prima amputazione non traumatica del 38% ( $p=0.011$ ) (figura 1), soprattutto grazie a un significativo calo del 47% ( $p=0.025$ ) delle amputazioni correlate a patologia microvascolare (Colman et al, EASD 2008). L'altro sottostudio del FIELD presentato all'EASD ha individuato tra i partecipanti allo studio quelli con un profilo di sindrome metabolica secondo i criteri del NCEP ATP III. A 5 anni di follow-up, sebbene si sia registrata un'analoga riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti trattati con fenofibrato con o senza sindrome metabolica (rispettivamente 11% e 12%), la riduzione del rischio cardiovascolare con la terapia con fenofibrato è risultata maggiore nei pazienti con dislipidemia aterogena (combinazione di trigliceridi elevati,  $>203$  mg/dL e basso C-HDL,  $<38$  mg/dL per gli uomini e

$<50$  mg/dL per le donne), molto frequente nel paziente diabetico, con una significativa riduzione degli eventi del 27% ( $p=0.005$ ) (O'Brien et al, EASD 2008).

## Lo studio FIELD

I nuovi dati risultano particolarmente preziosi, perché completano i positivi risultati ottenuti nel FIELD sulla prevenzione macro- e microvascolare con fenofibrato nel paziente diabetico e perché aprono nuove importanti speranze per un'efficace gestione delle complicanze diabetiche.

Lo studio FIELD era stato disegnato per valutare se il trattamento con

fenofibrato fosse in grado di prevenire gli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2, con o senza dislipidemia, già trattati per tenere sotto controllo l'iperglicemia e la pressione arteriosa ed eventualmente in trattamento con statine. Al trial, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, hanno partecipato 9.975 pazienti.

Il trattamento con fenofibrato è risultato associato a una riduzione dell'11% rispetto a placebo degli eventi coronarici (combinazione di infarto miocardico non fatale e mortalità coronarica), a una significativa riduzione dell'11% del rischio di eventi cardiovascolari totali ( $p=0.035$ ) e del 21% della necessità di rivascolarizzazione ( $p=0.003$ ) (Keech et al, *Lancet* 2005; 366: 1849).

Oltre ai recenti dati emersi sulla prevenzione delle amputazioni non traumatiche, il FIELD aveva già evidenziato importanti benefici a livello microvascolare. I pazienti trattati con fenofibrato hanno infatti fatto registrare una significativa riduzione della necessità di primo trattamento laser della retinopatia diabetica rispetto al gruppo placebo (3.4% vs 4.9%; RR: -31%;  $p=0.0002$ ) (figura 2) (Keech et al, *Lancet* 2007; 370: 1687).

I benefici di fenofibrato sono stati evidenti anche a livello renale, mostrando una significativa riduzione della progressione della nefropatia, in particolare la regressione dell'albuminuria è stata significativamente più frequente con fenofibrato ( $p=0.002$ ) (Keech et al, 2005).

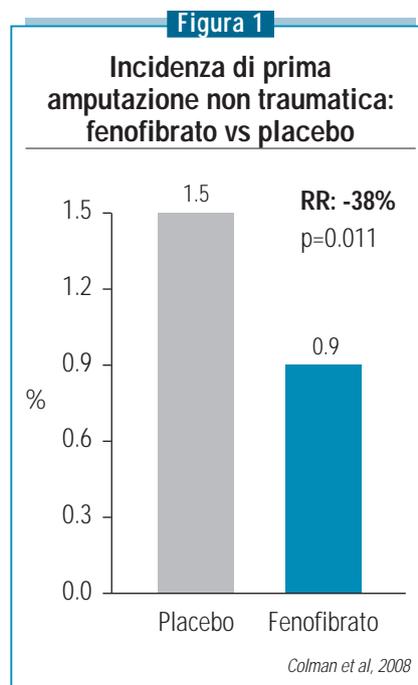
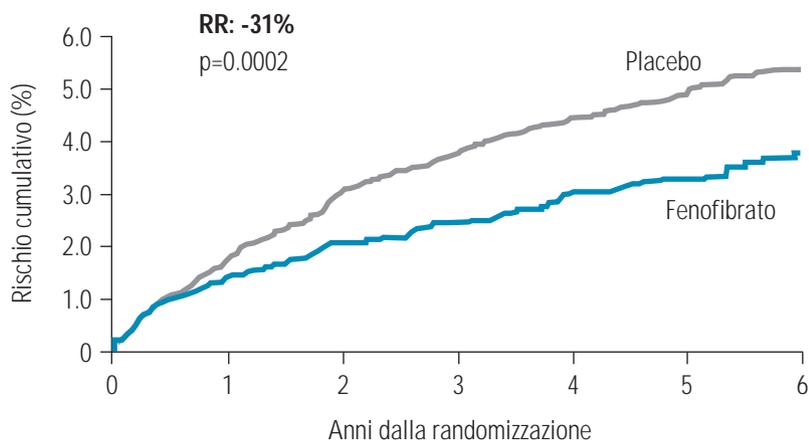


Figura 2

## Incidenza di retinopatia diabetica: fenofibrato vs placebo



Keech et al, 2007

### ■ Per una migliore gestione del diabete

Ridurre le complicanze è la principale sfida che bisogna affrontare in seguito a una diagnosi di diabete mellito. Gli sforzi sono tesi da una parte ad evitare l'insorgenza di eventi cardiovascolari, che rappresentano la prima causa di morte nel paziente diabetico, dall'altra a prevenire le devastanti conseguenze microvascolari, come la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia, che possono portare rispettivamente a cecità, insufficienza renale e patologie a livello delle estremità.

Nonostante gli enormi progressi realizzati finora, la pratica clinica e numerosi studi evidenziano che, anche in pazienti curati al meglio, esiste un rischio residuo molto elevato.

I trial realizzati con statine dimostrano che, anche a dosaggi ottimali, questa strategia non riesce a prevenire il 65-90% degli eventi cardiovascolari (CTT. *Lancet* 2008; 371: 117). Ciò è in larga misura dovuto al fatto che le statine risolvono solo in parte le anomalie del profilo lipidico tipiche di questi pazienti, caratterizzate da basso C-HDL e da livelli elevati di trigliceridi: diverse evidenze hanno mostrato che i bassi livelli di C-HDL sono forti predittori di eventi cardiovascolari anche nei pazienti

che raggiungono livelli di C-LDL <70 mg/dL (Cannon et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425; LaRosa et al. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495). Nello studio PROVE-IT TIMI-22, livelli di TG <150 mg/dL sono inoltre risultati indipendentemente associati a un minore rischio di eventi coronarici dopo sindrome coronarica acuta (Cannon et al, 2005).

Lo studio Steno-2 ha evidenziato come un approccio multifattoriale e intensivo alla malattia diabetica è in grado di ridurre, dopo circa 8 anni, il rischio cardiovascolare e microvascolare di circa il 50% rispetto a un approccio più tradizionale. Nonostante questi benefici il rischio macrovascolare residuo rimane molto alto e le complicazioni microvascolari continuano ad aumentare nel tempo (Gaede et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 383; Gaede et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 580).

In questo contesto sono perciò particolarmente preziosi i risultati prodotti dallo studio FIELD e dalle sue analisi, che stanno dimostrando come fenofibrato, in aggiunta al controllo della glicemia e della pressione arteriosa, anche in pazienti già trattati con statine, possa effettivamente contribuire a ridurre il rischio residuo macro- e microvascolare nel paziente diabetico. Intervendo sul profilo lipidico (riduzione dei trigli-

ceridi e aumento del C-HDL) in maniera complementare alle statine (riduzione del C-LDL), il fenofibrato può infatti contribuire a tenere sotto controllo la dislipidemia, alla base di molte delle complicanze associate a diabete, soprattutto macrovascolari. Il FIELD suggerisce anche come il fenofibrato può svolgere un ruolo cruciale nella prevenzione microvascolare, essendo attualmente l'unico farmaco agente sul profilo lipidico che ha dimostrato di ridurre questo tipo di complicazioni nel diabete, probabilmente anche con meccanismi non dipendenti dall'effetto ipolipemizzante (Keech et al, 2005; Keech et al, 2007).

Questo approccio potrebbe avere ripercussioni fortemente positive anche sui costi sanitari. In Italia, ogni paziente diabetico costa al Ssn in media 2589 euro all'anno, di cui circa il 50% per ricoveri dovuti a complicanze (Osservatorio Arno Diabete). Considerato che i pazienti con diabete sono almeno 3 milioni (ma il dato è probabilmente sottostimato), la spesa sanitaria complessiva per la gestione delle complicanze del diabete mellito nel nostro Paese può essere stimata intorno ai 4 miliardi di euro all'anno. Uno studio statunitense (ADA. *Diabetes Care* 2008; 31: 596) ha evidenziato come il 24% delle spese per complicanze neurologiche siano destinate a pazienti diabetici, come il 31% delle spese per vasculopatie periferiche, il 28% di quelle per complicanze cardiovascolari, il 28% delle spese per patologie renali e il 15% delle spese per complicanze oftalmiche. I dati del FIELD, secondo cui l'aggiunta di fenofibrato al trattamento multifattoriale del diabete per il controllo dell'ipertensione arteriosa e della glicemia è stato in grado di ridurre del 38% il rischio di amputazioni non traumatiche e del 31% della necessità di trattamento laser per la retinopatia, con significativi benefici anche sulla funzionalità renale e sul rischio cardiovascolare, suggeriscono la possibilità di influire decisamente in maniera positiva non solo sulla salute e sulla qualità di vita dei pazienti diabetici, ma anche sui costi sanitari.