Oltre la glicemia: il controllo dell'C-Ldl nel diabetico a rischio cardiovascolare molto alto



Riccardo Bertulazzi[1,2], Elisa Casella[1], Giulia Arenare[1], Francesca Zani[1], Massimo Crippa[1]

[1] Sc Medicina Po Gardone Val Trompia, Asst Spedali Civili Brescia
[2] Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Brescia

In questa analisi real-world di una coorte ambulatoriale di pazienti diabetici a rischio cardiovascolare molto alto, il controllo glicemico è risultato relativamente vicino a obiettivi pragmatici, mentre il target lipidico è stato raggiunto solo da una minoranza, suggerendo come, nella pratica clinica, la rivalutazione periodica dell'C-Ldl e della terapia ipolipemizzante debba affiancare sistematicamente il monitoraggio dell'HbA1c

Messaggi chiave

- Nei pazienti diabetici a rischio cardiovascolare molto alto il *target* C-Ldl ≤ 55 mg/dL resta spesso non raggiunto, anche quando il compenso glicemico appare accettabile.
- Nel campione osservato, il 70,8% dei pazienti aveva HbA1c ≤8%, ma solo il 39,5% era a *target* C-Ldl.
- La terapia ipolipemizzante di combinazione era presente nel 32,5% dei pazienti e risultava molto più frequente nei soggetti già a *target*.
- Il rischio cardiovascolare manifesto sembra guidare più facilmente l'intensificazione terapeutica rispetto a danno renale o complicanze microvascolari.

Perché osservare il C-Ldl nel diabetico complesso

Il diabete mellito rappresenta una delle condizioni croniche più frequentemente gestite nella pratica territoriale e ambulatoriale. Il controllo glicemico rimane un obiettivo fondamentale, ma non esaurisce il problema clinico: nel paziente diabetico, soprattutto se anziano, pluripatologico o con danno d'organo, il rischio cardiovascolare dipende dall'interazione tra più fattori modificabili.

Tra questi, il colesterolo Ldl mantiene un ruolo centrale. Le linee guida Esc/Eas indicano per i pazienti a rischio cardiovascolare molto alto un obiettivo di C-Ldl inferiore a 55 mg/dL, associato, quando applicabile, a una riduzione di almeno il 50% rispetto al valore basale. Nella pratica quotidiana, tuttavia, questo obiettivo rimane spesso difficile da raggiungere, anche nei pazienti già in terapia con statina.

Studi *real-world* europei, come **Da Vinci**[2] e **Santorini**[3], hanno già documentato il **divario tra raccomandazioni e pratica clinica**. Il presente lavoro nasce con un intento pragmatico: descrivere una popolazione diabetica a rischio molto alto seguita in ambito ambulatoriale e verificare, nella fotografia basale, quanto il controllo lipidico sia effettivamente allineato al livello di rischio.

> **"Studi *real-world* hanno documentato il divario tra raccomandazioni e pratica clinica"**

Il nostro studio osservazionale

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva su un *database* clinico anonimizzato comprendente 329 pazienti diabetici classificati a rischio cardiovascolare molto alto secondo le raccomandazioni Esc/Eas 2019[1]. L'analisi riguarda esclusivamente la valutazione al *baseline* e non include *outcome* longitudinali.
Le variabili cliniche e metaboliche sono state descritte con mediana [Iqr] o frequenze assolute e percentuali. Le analisi sui correlati del *target* C-Ldl e della maggiore intensità terapeutica hanno finalità esplorativa e non consentono inferenze causali. Per mantenere un taglio clinico, i risultati statistici sono qui riportati in forma sintetica.

Cosa emerge dalla coorte

La nostra popolazione di studio presentava le caratteristiche comuni dei pazienti che ci troviamo ad assistere nella pratica clinica: età avanzata, lunga durata del diabete, elevata prevalenza di ipertensione, frequente coinvolgimento macrovascolare o cardiaco e presenza rilevante di danno renale o albuminuria (*tabella 1*). Quasi la metà dei pazienti aveva almeno 75 anni e oltre un terzo presentava almeno tre complicanze concomitanti.
La mediana di C-Ldl pari a 61 mg/dL può apparire relativamente vicina al *target*, ma l'analisi per classi mostra una realtà diversa: solo 4 pazienti su 10 raggiungevano l'obiettivo ≤55 mg/dL, mentre oltre un terzo aveva C-Ldl superiore a 70 mg/dL. In una popolazione a rischio molto alto, questa distanza dal *target* rappresenta un'area concreta di miglioramento.

Confronto tra assetto glicemico e lipidico

Il confronto con il compenso glicemico aiuta a interpretare meglio il problema. La HbA1c mediana era 7,37% e il 70,8% dei pazienti risultava entro una soglia di HbA1c ≤8%, compatibile con una popolazione anziana e pluripatologica. Al contrario, il target C-Ldl ≤55 mg/dL era raggiunto solo dal 39,5% (*figura 1*).
Questa discrepanza suggerisce una criticità nella gestione clinica dei pazienti complessi: spesso nella pratica clinica, l'attenzione al compenso glicemico può prevalere sulla rivalutazione sistematica degli altri fattori di rischio, incluso il profilo lipidico.

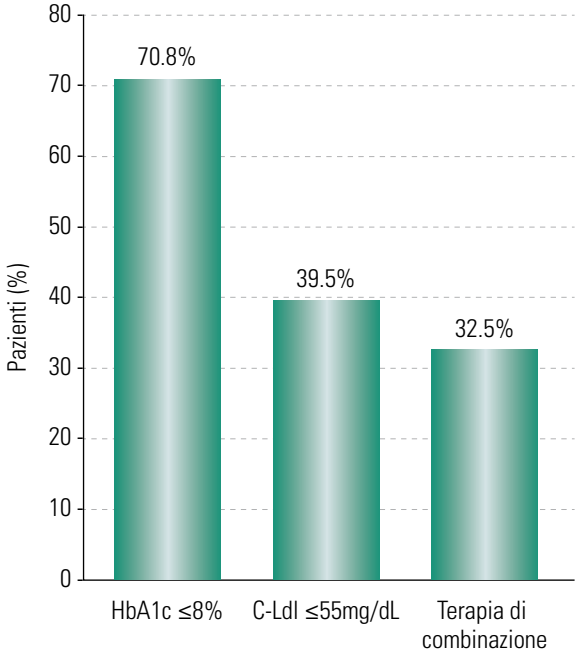
TABELLA 1

La coorte in breve

Parametro	Dato osservato
Pazienti inclusi	329
Età mediana	74,0 anni [65,4-81,3]
Sesso maschile	67,2%
Diabete tipo 2	96,0%
Durata mediana del diabete	16,0 anni [9,1-24,0]
HbA1c mediana	7,37% [6,73-8,10]
HbA1c ≤8,0%	70,8%
C-Ldl mediano	61,0 mg/dL [46,4-81,0]
C-Ldl ≤55 mg/dL	39,5%
C-Ldl >70 mg/dL	38,3%
Terapia con statina	82,1%
Terapia di ipolipemizzante di combinazione	32,5%
Nessuna terapia ipolipemizzante registrata	16,4%
Malattia macrovascolare/cardiaca	59,9%
Insufficienza renale cronica	40,4%
Albuminuria micro/macro	47,7%

FIGURA 1

Controllo glicemico, *target* C-Ldl e terapia di combinazione al *baseline*



Il nodo della terapia di combinazione

Nella coorte osservata, una terapia statinica era presente nell'82,1% dei pazienti, mentre la terapia di combinazione solo nel 32,5%.
Il dato è particolarmente rilevante quando si confrontano i pazienti a *target* e non a *target*: la terapia di combinazione era presente nel 51,5% dei soggetti con C-Ldl ≤55 mg/dL, ma solo nel 20,1% dei non a *target*. Viceversa, quasi un quarto dei pazienti non a *target* non aveva una terapia ipolipemizzante. Pur trattandosi di una fotografia trasversale, il segnale è coerente con il razionale dell'approccio combinato nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto, sottolineato dalle linee guida Esc/Eas e dai dati *real-world* più recenti.
Un altro dato particolarmente rilevante è la quasi totale assenza di terapie non statiniche innovative come acido bempedoico e Pcsk9i, evidenziando un possibile *gap* prescrittivo per quanto riguarda i farmaci più recenti, che possono contribuire a migliorare significativamente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Dati esplorativi: cosa si associa all'intensificazione?

La maggiore intensità terapeutica è stata più frequente nei pazienti con cardiopatia ischemica, pregresso infarto o fenotipo macrovascolare/cardiaco. Non si è rilevata alcuna associazione significativa con HbA1c, glicemia, Bmi, creatinina o numero complessivo di complicanze.
Danno renale/albuminuria e complicanze microvascolari sembrano tradursi meno frequentemente in una strategia terapeutica intensiva rispetto alla malattia cardiovascolare clinicamente manifesta.

> **"Il dato invita a sottolineare l'importanza di valutare l'assetto lipidico come un aspetto centrale della prevenzione Cv nel paziente diabetico"**

Un rischio "visibile" e uno che può restare sottopesato

L'analisi esplorativa suggerisce che, nella pratica clinica, l'intensificazione terapeutica sia guidata soprattutto dalla presenza di una storia cardiovascolare evidente: cardiopatia ischemica o pregressi eventi cerebrovascolari erano associati a una maggiore probabilità di statina ad alta intensità o terapia di combinazione.
Al contrario, parametri come HbA1c, Bmi, creatinina o numero totale di complicanze non discriminavano in modo significativo l'intensità della terapia ipolipemizzante. Questo aspetto è clinicamente rilevante: il paziente con danno renale o complicanze microvascolari può essere formalmente a rischio molto alto, ma il suo rischio potrebbe risultare meno immediatamente percepito rispetto a quello del paziente con ictus o cardiopatia ischemica documentata.

Limiti

L'analisi è retrospettiva, basata su dati registrati nella pratica clinica e limitata alla fotografia basale. Non sono state effettuate imputazioni dei dati mancanti né modelli multivariati. Le associazioni riportate sono esplorative, non aggiustate e non consentono inferenze causali. Il valore dello studio è principalmente descrittivo e generatore di ipotesi.

Conclusioni

Nella nostra popolazione di studio, il controllo lipidico risultava meno soddisfacente del controllo glicemico: meno della metà dei pazienti raggiungeva il *target* di C-Ldl ≤55 mg/dL, a fronte di una quota più ampia con HbA1c ≤8%.
La terapia di combinazione era ancora limitata a circa un terzo della popolazione e risultava molto più frequente nei pazienti già a *target*. Il dato invita a sottolineare l'importanza di valutare l'assetto lipidico come un aspetto centrale della prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, da rivalutare periodicamente e non solo nei soggetti con eventi cardiovascolari già manifesti. I dati sottolineano inoltre l'importanza di considerare il paziente in un'ottica di *continuum cardiovascolare*, distaccandosi dalla visione specialistica e settorializzata e rendendo sempre più centrale l'implementazione di percorsi multidisciplinari che permettano una gestione clinica globale.

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
2. Ray KK, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279-89.
3. Ray KK, et al. "Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study". *Lancet Reg Health Eur* 2023; 29: 100624.

Inquadra il QR-Code per leggere la versione integrale dell'articolo

