

# L'IMPIEGO DEI FIBRATI HA UN RUOLO NELLA MICROANGIOPATIA DIABETICA?

*A. Zambon*

**Clinica Medica 1, Università degli Studi di Padova.**

Il diabete mellito rappresenta una sfida socio-sanitaria globale. Le stime indicano in circa 250 milioni le persone nel mondo a tutt'oggi affette da questa condizione patologica, le cui complicanze rappresentano complessivamente la quarta causa di morte per malattia al mondo (dati IDF 2007 - International Diabetes Federation). Con il rapido incremento della prevalenza del diabete, in larga misura di tipo 2, è drasticamente aumentato, in parallelo, il fardello sanitario e socio-economico delle complicanze ad esso correlate. Nel diabetico, le complicanze associate alla patologia del microcircolo (microangiopatia) rappresentano la principale causa di cecità, insufficienza renale e neuropatia nella popolazione adulta in Europa e negli Stati Uniti. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi della microangiopatia diabetica ha messo in luce il ruolo chiave svolto dal controllo ottimale della glicemia e della pressione arteriosa nel ridurre il rischio d'insorgenza e progressione della microangiopatia, come d'altro canto chiaramente supportato da numerosi studi d'intervento, ad iniziare dallo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) <sup>1</sup> in pazienti con diabete di tipo 2 e dallo studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) <sup>2</sup> nei diabetici di tipo 1. Nello studio UKPDS, una riduzione dei livelli di emoglobina glicata da 7.9% a 7.0%, ottenuta con un approccio terapeutico più intensivo, ha portato ad una riduzione del 25% del rischio relativo (RR) di eventi microvascolari; d'altro canto, un controllo pressorio più stretto (144/82 mmHg) paragonato ad un approccio più convenzionale (154/87 mmHg), sempre nello UKPDS, ha portato ad una diminuzione del 37% degli end-point microvascolari. L'ottimizzazione del controllo pressorio e glicemico rientra negli standard di base per un'efficace prevenzione della microangiopatia diabetica (ADA 2008). Più recentemente, lo studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) <sup>3</sup> ha dimostrato che, se un ulteriore miglioramento dei livelli pressori (135/73 mmHg) può apportare ulteriori benefici sull'insorgenza e progressione della nefropatia diabe-

tica, un più stretto controllo glicemico (HbA1c 6.5% vs. 7.3%) non pare così inequivocabilmente associato a benefici clinici (ad esempio non ci sono effetti significativi sulla retinopatia) e potrebbe in certi casi risultare addirittura dannoso, come evidenziato dallo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) <sup>4</sup> dove, nel gruppo di pazienti trattato intensivamente, con un target di HbA1c <6.0%, vi è stato un eccesso di mortalità che ha portato all'interruzione precoce del braccio dello studio randomizzato al trattamento ipoglicemizzante intensivo. Alla luce degli studi a nostra disposizione risulta evidente che, anche se sottoposti a terapia ipoglicemizzante ottimale ed ad un buon controllo pressorio, la maggior parte dei pazienti diabetici va ancora incontro ad eventi microangiopatici.

L'approccio multifattoriale alla prevenzione della microangiopatia (e di pari passo della macroangiopatia) diabetica, che prenda in considerazione non solo glicemia e pressione arteriosa, ma la presenza di dislipidemia, sovrappeso, alterata aggregabilità piastrinica, è stato oggetto dello studio STENO 2 (Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria) nel suo iniziale follow-up di 7.8 anni (2003) <sup>5</sup> e nella più recente pubblicazione, con follow-up esteso a 13.3 anni <sup>6</sup>. Nello studio STENO 2, il gruppo in terapia intensiva, mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, ipoglicemizzanti orali, aspirina e farmaci ipolipemizzanti (statine in prevalenza) in associazione ad uno stretto controllo dello stile di vita (attività fisica e dieta), ha messo in luce una straordinaria riduzione della mortalità per cause cardiovascolari (RR-57% vs. terapia convenzionale) ed un significativo e costante beneficio (paragonato al risultato del controllo a 7.8 anni) nella prevenzione della progressione della microangiopatia nelle sue diverse manifestazioni (Fig. 1).

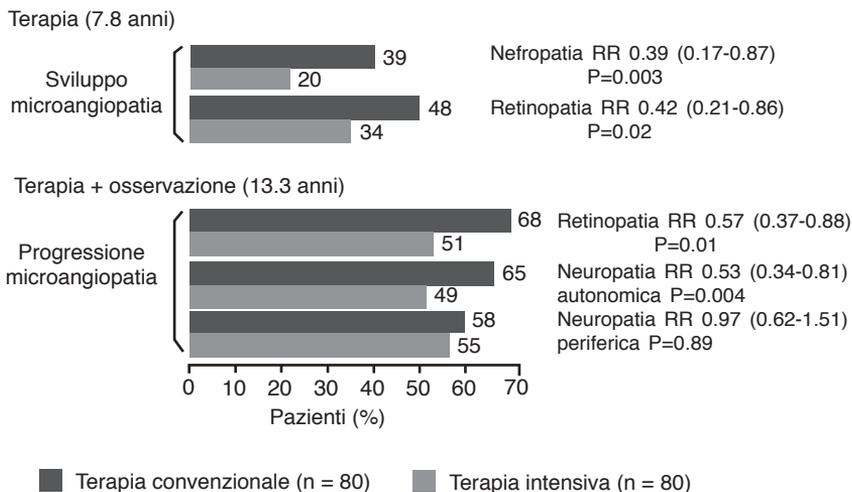


Fig. 1. Il trattamento intensivo, multifattoriale, riduce significativamente lo sviluppo e la progressione delle complicanze microangiopatiche diabetiche, lasciando tuttavia la maggioranza dei pazienti diabetici ancora esposti allo sviluppo/progressione di tali complicanze: STENO-2 study.

Ciononostante, a dispetto di tale approccio multifattoriale ed intensivo, più della metà dei pazienti così trattati ha presentato una progressione della patologia microangiopatica, in particolare della retinopatia e della neuropatia. In tale contesto, appaiono sicuramente interessanti e forieri di significativi benefici clinici nella prevenzione dell'insorgenza e progressione della retinopatia diabetica, i risultati dello studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) <sup>7</sup>. Lo studio FIELD è a tutt'oggi il trial clinico con il maggior numero di diabetici arruolati (n=9.795), inclusi i trial con statine, progettato per valutare l'efficacia della terapia ipolipemizzante con fenofibrato (200 mg al dì per 5 anni) sulla mortalità e morbilità cardiovascolare. Gli endpoint terziari dello studio comprendevano parametri di valutazione della progressione della microangiopatia diabetica, in particolare della retinopatia e della nefropatia. Per di più, un gruppo di pazienti dello studio FIELD è stato randomizzato in un sottostudio specificamente disegnato per monitorare la retinopatia diabetica (FIELD eye substudy, n=1.012) <sup>8</sup> valutando la necessità di sottoporre il paziente a trattamento laser.

La necessità di laser-terapia risultava complessivamente (indipendentemente dalla forma di retinopatia diabetica) e significativamente ridotta nel gruppo di pazienti trattati con fenofibrato (RR -31%, p=0.0002) (Fig. 2) rispetto al gruppo in placebo. Tale effetto era evidente sia nei pazienti affetti principalmente da edema della macula (61% dei casi osservati; RR-31%, p=0.002) che in quelli caratterizzati da retinopatia proliferativa (39% dei casi osservati, RR -30%, p=0.015) (Fig. 2). Il beneficio clinico appare rilevante, in particolar modo nei pazienti con retinopatia già diagnosticata al momento dell'inizio della terapia con fenofibrato: una seduta di laserterapia evitata ogni 17 pazienti trattati con fenofibrato per 5 anni (Tabella I).

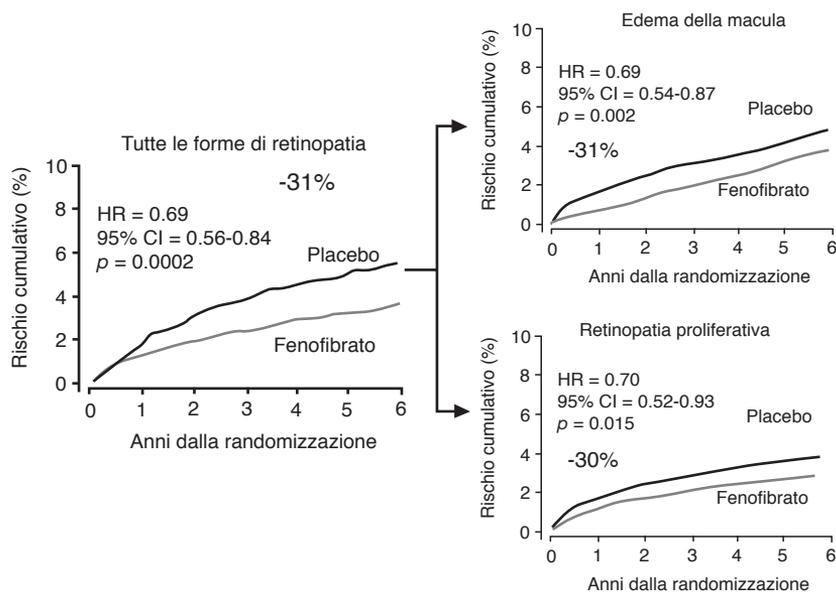


Fig. 2. Fenofibrato e retinopatia diabetica: necessità di intervento di Laser terapia.

Tabella I - Fenofibrato e retinopatia diabetica: considerazioni cliniche.

- In pazienti con diagnosi di retinopatia diabetica: una seduta di laserterapia evitata ogni 17 pazienti trattati con fenofibrato per 5 anni; NNT=17.
- In pazienti senza diagnosi di retinopatia diabetica: una seduta di laserterapia evitata ogni 90 pazienti trattati con fenofibrato per 5 anni; NNT=90.
- Effetto ampio spettro: efficacia sia su edema della macula che su retinopatia proliferativa; beneficio in pazienti con retinopatia in atto e in quelli con retinopatia non ancora diagnosticata.
- Effetto tempi brevi (entro 8 mesi dall'inizio della terapia).
- Effetto indipendente ed addizionale al buon controllo pressorio e glucidico.

L'efficacia del fenofibrato sulla progressione della retinopatia diabetica appare "ad ampio spettro" includendo, come sopra citato, sia i pazienti con edema della macula che quelli affetti in prevalenza da retinopatia proliferativa; si osserva sia nei pazienti con pre-esistente diagnosi di retinopatia come in coloro che non avevano retinopatia diagnosticata all'inizio della terapia con fenofibrato (Tabella I); l'insorgenza degli effetti positivi pare rapida, con un beneficio evidente già dopo l'ottavo mese di terapia (curve divergenti già prima della fine del primo anno di trattamento) (Fig. 2). Appare, infine, estremamente rilevante dal punto di vista clinico il dato che mette in luce come l'effetto positivo sulla progressione della retinopatia diabetica osservato con fenofibrato sia indipendente ed addizionale agli effetti ottenuti con il controllo glicemico e pressorio ottimale. Nello studio FIELD, l'effetto del fenofibrato sulla microangiopatia diabetica vede affiancati ai dati sulla prevenzione della progressione della retinopatia, quelli sulla riduzione della necessità di amputazione non-traumatica degli arti inferiori (RR -38%,  $p=0.011$ ) e sulla rallentata progressione della microalbuminuria (RR -15%,  $p=0.002$ ) (Fig. 3).

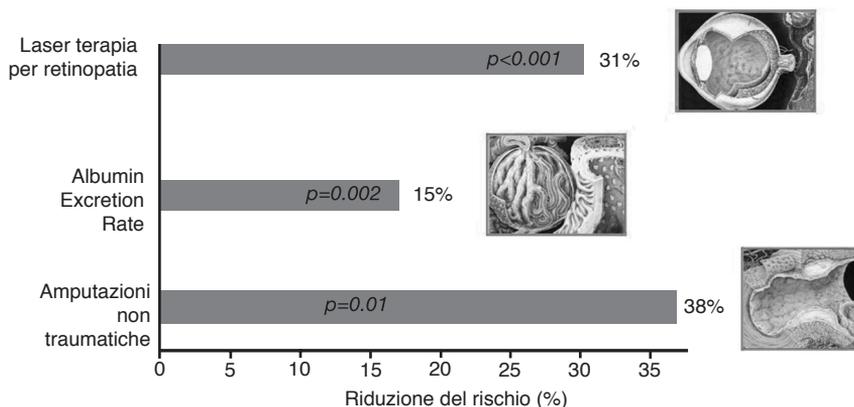


Fig. 3. FIELD: Effetto del fenofibrato sulla microangiopatia. Effetto indipendente dal controllo glicemico (HbA1c), pressorio e da terapie concomitanti. Lancet 2005; 366:1849-61.

Va, infine, ricordato che, sempre nello studio FIELD, per quanto riguarda la macroangiopatia, complicanza che rappresenta la principale causa di mortalità nei pazienti con diabete tipo 2 (65-70% dei decessi), il fenofibrato ha portato, rispetto al placebo, ad una riduzione significativa del RR di infarto miocardico non-fatale (RR -24%, parte dell'end-point primario su eventi coronarici), degli eventi cardiovascolari (RR -11% nella popolazione complessiva e RR -26% nei diabetici con basso HDL-C ed elevati trigliceridi), degli interventi di rivascularizzazione cardiaca (RR-21%) e delle sindromi coronariche acute (RR-18%).

La sicurezza della terapia con fenofibrato è un altro dato chiaramente emerso dallo studio FIELD, dove non sono stati rilevati incrementi significativi sia degli enzimi di citolisi epatica (transaminasi) che di creatinina-chinasi (CPK) rispetto ai pazienti trattati con placebo, anche nei casi dove fenofibrato era stato utilizzato in associazione con una statina. In conclusione, i dati dello studio FIELD suggeriscono la possibilità di utilizzare fenofibrato nella prevenzione della comparsa e progressione della retinopatia diabetica in associazione ad un ottimale controllo glicemico e pressorio. Tale utilizzo deve per altro essere inquadrato nel contesto degli effetti positivi di fenofibrato sugli eventi cardiovascolari emersi dallo studio FIELD.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *UKPDS*. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-853
- 2) *Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B*. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group*. *N Engl J Med* 2005 Dec 22; 353(25):2643-53
- 3) *ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72
- 4) *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes - The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59
- 5) *Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93
- 6) *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91
- 7) *Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott J, Taskinen MR, et al*. The FIELD study investigators. 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
- 8) *Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al*. FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:1687-97