

UTILIZAREA STATINELOR LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Vera MORARI¹, Carolina ANDRIUȚĂ²,
Elena BĂBĂLĂU², Mariana MALEVAN²,
Natalia PORCERANU¹

¹ IMSP SCR Timofei Moșneaga

² IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).09)

Rezumat

Dislipidemia reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului zaharat (DZ). Atingerea unor obiective terapeutice recomandabile ale LDL-colesterol (LDL-c, LDL – lipoproteină cu densitate scăzută) reduce riscul de apariție și progresie a complicațiilor cronice ale DZ. A fost realizat un studiu transversal descriptiv pe un număr de 485 de persoane cu DZ tip 2, internate în secția Endocrinologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” în perioada septembrie – noiembrie 2023. Dintre 485 de subiecți incluși în studiu, tratament cu statine administrau doar 242 (49,9%). Valoarea medie a LDL-c în grupul subiecților care administrează statine a fost sub aspect statistic mai mică semnificativ comparativ cu grupul care nu administra statine (3,16 mmol/l vs. 3,42 mmol/l; $p < 0,05$). Însă, chiar și în grupul subiecților care administrează statine, valoarea medie a LDL-c depășește mult valoarea țintelor terapeutice recomandate persoanelor cu DZ. Istoric personal de infarct miocardic a fost raportat de către 35 (7,2%) de subiecți incluși în studiu, iar de accident vascular cerebral de către 14 (2,8%) subiecți incluși în studiu. Însă doar 40% dintre cei care au suportat infarct miocardic și 50% care au suportat accident vascular cerebral administrau statine. Studiul a evidențiat că doar jumătate dintre persoanele cu DZ tip 2 administrau tratament hipolipemiant cu statine, nefiind însă atinse obiectivele terapeutice pentru LDL-c recomandate persoanelor cu DZ tip 2.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat tip 2, dislipidemie, statine

Summary

The use of statins in patients with type 2 diabetes mellitus

Dyslipidemia is a major risk factor for the development of cardiovascular disease in people with diabetes. Achieving recommended therapeutic goals of LDL cholesterol (LDL-c, LDL-low density lipoproteins) reduces the risk of occurrence and progression of chronic complications of diabetes. A descriptive cross-sectional study was carried out on a number of 485 patients with type 2 diabetes, hospitalized in the Endocrinology department of Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga” during september-november 2023. Of the 485 subjects included in the study, only 242 (49.9%) were taking statin treatment. The mean value of LDL-c in the group of patients taking statins was statistically significantly lower (3.16 mmol/l vs. 3.42 mmol/l; $p < 0.05$). However, even in the group of subjects taking statins, the mean value of LDL-c far exceeds the value of therapeutic targets recommended for people with diabetes mellitus (DM). Personal history of myocardial infarction was reported by 35 (7.2%) study subjects, and of stroke by 14 (2.8%) study subject. But only 40% of those who suffered a heart attack and 50% who suffered a stroke were taking statins.

The study highlighted that only half of the people with type 2 DM were administering lipid-lowering treatment with statins, but the therapeutic goals for LDL-c recommended for people with type 2 DM had not been reached.

Keywords: cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, statins

Резюме

Применение статинов у больных сахарным диабетом 2 типа

Дислипидемия является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с диабетом. Достижение рекомендуемых терапевтических целей холестерина-ЛПНП (Х-ЛПНП, ЛПНП – липопротеины низкой плотности) снижает риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений сахарного диабета (СД). Проведено перекрестное описательное исследование 485 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение больницы имени „Тимофея Мошняги” с сентября по ноябрь 2023 года. Из 485 субъектов, включенных в исследование, только 242 (49,9%) получали лечение статинами. Среднее значение холестерина Х-ЛПНП в группе субъектов, принимавших статины, было статистически значительно ниже по сравнению с группой, не принимавшей статины (3,16 ммоль/л против 3,42 ммоль/л; $p < 0,05$). Однако даже в группе субъектов, принимавших статины, среднее значение Х-ЛПНП намного превышает значение целевого терапевтического значения, рекомендованного для людей с СД. В личном анамнезе инфаркт миокарда сообщили 35 (7,2%) участников исследования, а инсульт – 14 (2,8%) участников исследования. Но только 40% перенесших сердечный приступ и 50% перенесших инсульт принимали статины. Исследование показало, что только половина людей с СД 2 типа принимали гиполлипидемическую терапию статинами, но терапевтические цели по уровню холестерина ЛПНП, рекомендованные для людей с СД 2 типа, не были достигнуты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, статины

Introducere

DZ tip 2 reprezintă o provocare atât din punctul de vedere al controlului glicemic (atingerii țintelor glicemice individuale), cât și din perspectiva controlului celorlalți factori de risc cardiovascular și al complicațiilor cronice (atingerea țintelor individuale pentru LDL-colesterol, tensiune arterială și greutate corporală). Astfel, gestionarea DZ tip 2 necesită o

strategie comprehensivă axată pe scăderea riscurilor asociate. Boala cardiovasculară (BCV) este principala comorbiditate și cauză majoră de deces în rândul persoanelor cu diabet zaharat, iar dislipidemia reprezintă unul din factorii de risc modificabili pentru BCV la acești pacienți [1]. Datorită complexității și numeroaselor mecanisme care leagă diabetul zaharat de boala cardiovasculară, este esențial ca tratamentul să fie orientat prioritar spre reducerea riscului cardiovascular. Astfel, un control eficient al factorilor de risc cardiovascular este esențial pentru prevenirea apariției și stoparea progresului BCV.

Dislipidemia este definită ca alterarea metabolismului lipidic ce se manifestă atât prin creșterea fracțiilor de lipoproteine cu densitate joasă (LDL-c) și a trigliceridelor (TG), cât și prin reducerea fracțiilor de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL-c) [17]. Prezența valorilor elevate de LDL-c este direct corelată cu riscul dezvoltării patologiei cardiovasculare aterosclerotice. În diabetul zaharat tip 1, valorile ridicate ale LDL-c sunt observate la pacienții cu hiperlipidemie necontrolată, iar nivelurile crescute ale HDL-c ar putea avea efect proinflamator și aterogenic, în schimbul efectului protector [6, 18]. În DZ tip 1 bine controlat, nivelurile HDL-c tind să fie în limitele normei (sau ușor majorate) [17]. Astfel, controlul glicemic optim în DZ tip 1 contribuie la reducerea evenimentelor cardiovasculare. Totuși, prezența patologiei CV la persoanele cu DZ tip 2 este independentă de controlul glicemic intensiv [4].

Nivelurile reduse de HDL-c asociate cu valori crescute ale trigliceridelor și ale LDL-c reprezintă patternul cel mai răspândit de dislipidemie la persoanele cu DZ tip 2 [12]. Cauzele hipertrigliceridemie la persoanele cu DZ tip 2 sunt asociate cu insulinorezistența și hiperglicemia, care determină hiperproducția lipoproteinelor bogate în trigliceride la nivelul ficatului, scăderea clearance-ului trigliceridelor și, posibil, dereglarea metabolizării postprandiale a lipoproteinelor. Cu toate că acest model lipidic are frecvență înaltă la persoanele cu DZ tip 2, dovezile pentru utilizarea medicamentelor care vizează aceste fracții lipidice sunt substanțial mai puțin solide decât cele pentru terapia cu statine [6].

Studiile epidemiologice au demonstrat că nivelul înalt al LDL-c și non-HDL-c și nivelul redus al HDL-c sunt asociate cu creșterea riscului de evenimente CV și mortalitate la persoanele cu și fără DZ [5, 10, 13]. În schimb, trialurile clinice randomizate cu agenți hipolipemianți la pacienții cu risc de evenimente CV (inclusiv pacienții cu DZ tip 2) au demonstrat o reducere proporțională a evenimentelor CV și a mortalității pentru fiecare scădere a nivelului de LDL-c doar cu 1 mmol/l [7, 8]. Ținta principală a terapiilor hipolipemiente este LDL-c, iar statinele reprezintă

medicația de primă linie pentru reducerea nivelului de LDL-c la pacienții cu DZ și dislipidemie, datorită eficacității lor în prevenirea evenimentelor CV și reducerea mortalității [9].

Obiectivele terapeutice diferă la persoanele cu DZ în funcție de categoria de risc cardiovascular. Diverse ghiduri internaționale au adoptat tactici diferite pentru managementul dislipidemiei. Astfel, în Ghidul de Management al bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat tip 2, al Societății Europene de Cardiologie din anul 2023, sunt recomandate ținte individualizate ale LDL-c bazate pe 4 categorii de risc, și anume: risc scăzut (LDL-c <2,6 mmol/l); risc moderat (LDL-c <2,6 mmol/l); risc înalt (LDL-c <1,8 mmol/l) și risc foarte înalt (LDL-c <1,4 mmol/l) [9]. Asociația Americană de Diabet (ADA) 2024 recomandă pentru persoanele cu DZ tip 2 cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, aflate la risc CV mai mare, inclusiv cele cu unul sau mai mulți factori de risc pentru BCV aterosclerotică, utilizarea terapiei cu statine de intensitate înaltă, pentru a reduce LDL-c cu ≥50 % față de valoarea inițială și pentru a atinge un obiectiv al LDL-c <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). În cazul prezenței BCV aterosclerotice, terapia cu statine de mare intensitate este recomandată pentru a viza o reducere a LDL-c cu ≥50 % față de valoarea inițială și un obiectiv al LDL-c <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) [9]. Conform recomandărilor ADA, terapia cu statine de intensitate înaltă include Atorvastatina 40-80 mg și Rozuvastatina 20-40 mg și va realiza o reducere ≥50% a LDL-c. Terapia cu statine de intensitate moderată (Atorvastatina 10-20 mg, Rozuvastatina 5-10 mg) realizează reduceri de 30-49 % ale LDL-c. Asocierea ezetimibului sau a unui inhibitor proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) cu beneficii dovedite la această populație este recomandată, dacă acest obiectiv nu este atins cu terapia cu statine maxim tolerată [2, 19].

O mare parte din pacienții care utilizează terapia cu statine nu ating țintele terapeutice stabilite, principalul motiv fiind întreruperea tratamentului, ceea ce îi plasează la un risc și mai mare de boală cardiovasculară. Studiile au demonstrat că riscul cardiovascular crește cu 2-3% pentru fiecare procent de creștere a concentrației colesterolului total. Motivele discontinuării terapiei cu statine sunt numeroase, aderența redusă la administrarea tratamentului și frica de reacții adverse fiind printre cele mai importante [3, 15]. Având în vedere asocierea cauzală bine stabilită între valori crescute ale LDL-c și boala cardiovasculară, pentru un impact benefic pe termen lung este importantă inițierea cât mai precoce a terapiei cu statine, urmărind atingerea obiectivelor terapeutice individualizate în funcție de categoria de risc cardiovascular.

Scopul lucrării

Studierea utilizării statinelor la persoanele cu diabet zaharat tip 2, pentru identificarea frecvenței administrării statinelor și frecvenței atingerii obiectivelor terapeutice pentru LDL-c la persoanele cu diabet zaharat tip 2.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat pe un număr de 485 de persoane cu DZ tip 2, internate în secția Endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” în perioada septembrie-noiembrie 2023. Studiul realizat a fost transversal descriptiv.

Au fost utilizate următoarele date: prezența patologiilor concomitente (tensiunea arterială, istoricul de accident vascular cerebral, infarct miocardic), rezultatele investigațiilor paraclinice (profilul lipidic: LDL-c, trigliceride) și datele privind administrarea terapiei hipolipemiante cu statine.

Criterii de includere: vârsta > 18 ani, prezența DZ tip 2.

Criterii de excludere: insuficiența hepatică, insuficiența renală (rata filtrării glomerulare (eRFG) ≥ 15 ml/min.), insuficiența cardiacă acută.

Pentru colectarea materialului primar a fost folosită metoda extragerii informației din fișele medicale de observație clinică a pacienților, utilizând SIA AMS instituțional (Sistemul Informațional Automatizat pentru Asistența Medicală Spitalicească). Pentru analiza statistică a datelor a fost folosit programul MS Excel și Epi Info 7.25. A fost apreciată semnificația statistică a datelor obținute, cu determinarea valorii pragului de semnificație „p”. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate obținute

Din lotul total de pacienți (N=485) tratament hipolipemiant cu statine administrau doar 242 (49,9%) de persoane cu diabet. Media LDL-c în grupul care administra statine a fost 3,16 mmol/l, în comparație cu valoarea de 3,42 mmol/l la subiecții care nu administrau tratament cu statine ($p < 0,05$).

Din lotul total de pacienți, au suportat infarct miocardic 35 (7,2%). Mai puțin de jumătate din ei – 14 pacienți (40%) administrau terapia cu statine, cu atingerea valorilor medii ale LDLc de 2,8 mmol/l și valorilor medii ale trigliceridelor de 1,85 mmol/l.

Dintre pacienții cu DZ tip 2 istoric de accident vascular cerebral au prezentat 14 persoane (2,8%) și doar 50% administrau tratament hipolipemiant cu statine, având valoarea medie a LDLc de 3,12 mmol/l și a trigliceridelor de 1,75 mmol/l.

Discuții

Analizând datele obținute, putem constata că valorile lipidelor serice (LDL-c) depășesc considerabil țintele LDL-c. Alte studii realizate confirmă existența problemei unui management ineficient al dislipidemie la pacienții cu DZ tip 2. În studiul SANTORINI care a inclus mai mult de 9000 de pacienți cu risc CV înalt și foarte înalt, doar 20,1% au reușit să obțină obiectivul recomandat al LDL-c. Valoarea medie a LDL-c la pacienții cu risc CV înalt a fost 2,4 mmol/l, iar la pacienții cu risc CV foarte înalt de 2,0 mmol/l [16].

Un studiu observațional de cohortă a raportat că numai 48,5% din pacienții cu DZ tip 2 din sudul Asiei administrează terapia cu statine [15]. Într-un studiu multicentric realizat în India au fost obținute rezultate similare privind administrarea terapiei cu statine, fiind de doar 55,2% [11]. Studiul GALIPDIA, care a cercetat atingerea țintelor lipidice la un grup de populație cu DZ tip 2 din nord-vestul Spaniei, a stabilit că, conform recomandărilor ghidurilor din 2019, doar 39,7% din pacienți au prezentat valori adecvate ale LDL-c ($p < 0,001$) [20].

Prescrierea insuficientă a statinelor rămâne o preocupare majoră, deoarece statinoterapia este asociată cu o reducere cuantificabilă a mortalității și morbidității cardiovasculare.

Este necesară studiarea suplimentară a cauzelor posibile ale controlului lipidic inadecvat și implementarea strategiilor de optimizare a tratamentului hipolipemiant. De asemenea, se recomandă educarea și informarea pacienților cu DZ și dislipidemie, pentru excluderea situațiilor de non-aderență și non-complianță la terapia cu statine.

Concluzii

1. Doar 49,9% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 2 incluse în studiu administrau tratament hipolipemiant cu statine.

2. În pofida tratamentului cu statine administrat, se remarcă insuficiența atingerii obiectivelor terapeutice pentru LDL-c la persoanele cu diabet zaharat tip 2 incluse în studiu.

3. Doar 40% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 2 și infarct miocardic în antecedente și doar 50% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 2 și accident vascular cerebral în anamneză administrau tratament cu statine, având însă valoarea medie a LDL-c peste ținta recomandată.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management. In: *Diabetes Care*, 2017, nr.40, pp. 75-87.
2. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease risk Management: Standarts of Care in Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2024, nr. 47, pp. S179–S218
3. BOEKHOLDT, S.M., HOVINGH, G.K., MORA, S., ARSENAULT, B.J., Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. In: *J Am Coll Cardiol*, 2014, nr. 64, pp. 485–494.
4. CHAIT, A., GOLDBERG, I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. In: *Curr Diab Rep* 2017, nr. 17, 112 p.
5. CHANG, L., DEVINDER, D., ZAKARIA, A. et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. In: *JAMA Cardiology*. 2022, nr.7, pp. 672-680.
6. CHIESA ST, CHARAKIDA M, MCLOUGHLIN E., et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. In: *Eur Heart J*. 2019, nr. 40, pp. 3559–3566.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. In: *Lancet*. 2012, nr. 380, pp. 581–590.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. In: *Lancet*. 2012, nr. 380, pp. 581–590.
9. Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European Heart Journal*. 2023, nr. 44, pp. 4043–4140.
10. FOX CS, GOLDEN SH, ANDERSON C, BRAY GA, BURKE LE, DE BOER IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. In: *Circulation*. 2015, nr. 32, pp. 691–718.
11. GUPTA, R., LODHA, S., SHARMA, K.K., et al. Evaluation of statin prescriptions in type 2 diabetes: India Heart Watch-2. In: *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016, nr. 4, e000275.
12. Jeongmin, Lee, Seung-Hwan, Lee. Lipid variability in patients with diabetes mellitus. In: *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*, 2023, nr. 5, pp. 126-133.
13. MALENE, K., MARTIN, B., KEVIN, K., et al. Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. In: *Lancet Regional Health- Europe*. 2024, nr.36, 100774 p.
14. MASHAD, H., ZAHRA, A., REZA, Z., et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. In: *Lipids in Health and Disease*, 2020, nr. 42
15. PATEL, KK., GOMES, MB., CHARBONNEL, B., et al. Global patterns of comprehensive cardiovascular risk factor control in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DISCOVER study. In: *Diabetes, Obes Metab*. 2021, nr. 23, pp. 39–48.
16. RAY, K.K., HAQ, I., BILITOU, A., MANU, M.C., 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. In: *Lancet Reg. Health Eur*, 2023, nr. 29, 100624 p.
17. SHINTARO, I., YOSHIRO, M., KOUTARO, Y. Updates of dyslipidemia in patients with diabetes. In: *Journal of Diabetes Investigation*, 2023 nr. 14, pp.1041-1044.
18. SHOSHANA, TELL, KRISTEN, J.N., ROBERT, H.E. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, nr. 27, pp. 207–214.
19. TAYLOR, F., HUFFMAN, M.D., MACEDO, A.F., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. In: *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, CD004816 Google ScholarPubMed
20. VILLAR-TAIBO, R., FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, E., TEJERA-PÉREZ, C., et al. GALIPDIA study: Reaching lipid targets in a population with type 2 diabetes (T2DM) from the Northwest of Spain. In: *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2023, nr. 70, pp. 29-38.

Vera Morari, medic specialist endocrinolog,
IMSP SCR Timofei Moșneaga,
tel.: 060280920,
e-mail: veramorari05@gmail.com