

# il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024



## – RASSEGNE

Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie

Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali

## – EDITORIALI

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

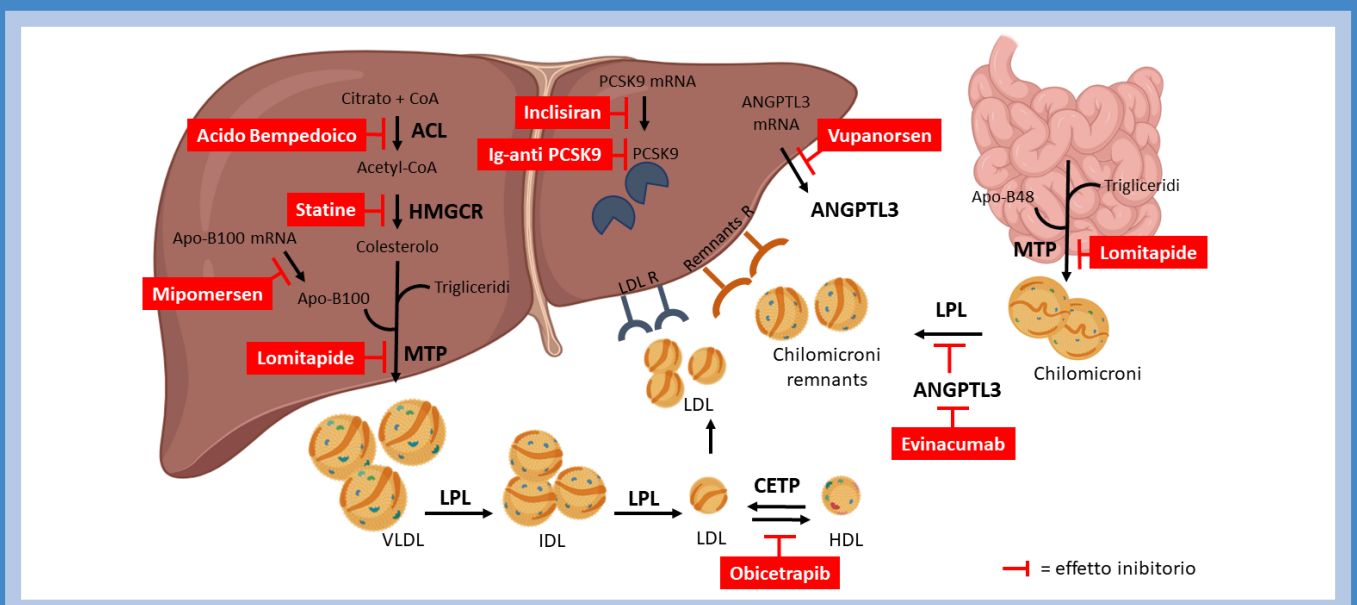
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

151 **Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie**

*Giuseppe Della Pepa*

168 **Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali**

*Paolo Di Bartolo*

181 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

**Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete**

*Edoardo Mannucci*

187 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

**L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto**

*Luca Busetto, Paolo Sbraccia*

197 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL**

199 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

203 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

**Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC**

*Federica Carrieri, Caterina Pipino, Nadia Di Pietrantonio, Giorgia Centorame, Maria Pompea Antonia Baldassarre*

215 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

**Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”**

*Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia*

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024

## **Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

## **Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-533-2

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2403

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

## **Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

## **Avvertenza ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Sebastiano Squatrito

## Sempre più in basso: l'evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

### *Lower and lower: the evolution of LDL-cholesterol targets for patients with diabetes*

Edoardo Mannucci

*Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi; Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze*

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403c>

#### ABSTRACT

*The reduction of LDL cholesterol is associated with a reduction in cardiovascular morbidity and mortality, with no apparent threshold. The availability of new effective cholesterol-lowering drugs has induced Scientific Societies to recommend much lower targets for LDL cholesterol. Targets are differentiated on the basis of cardiovascular risk (the higher the risk, the lower the target). However, the determination of actual risk levels is problematic, particularly in the elderly. Clinical judgement is needed to adapt recommendations and identify proper targets in individual patients.*

#### KEYWORDS

*LDL cholesterol, cardiovascular risk, diabetes, statin, guidelines.*

#### "THE LOWER THE BETTER"

Siamo ormai tutti consapevoli che la terapia del diabete non può limitarsi al trattamento dell'iperglicemia, ma deve comprendere anche la gestione di molti fattori di rischio frequentemente associati al diabete. In particolare, il controllo accurato dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia e la sospensione del fumo hanno un impatto sul rischio di malattie cardiovascolari ancora maggiore della riduzione dell'iperglicemia e contribuiscono alla prevenzione dell'insorgenza e della progressione di complicanze microvascolari come la retinopatia e la nefropatia. Di conseguenza, al diabetologo non si chiede più soltanto di occuparsi della glicemia e di fare screening e stadiazione delle complicanze, ma anche di gestire attivamente, e se possibile in modo pro-attivo, questi fattori di rischio associati al diabete (1).

I livelli di colesterolo LDL, in particolare, hanno un'importanza centrale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Esiste una mole sterminata di dati, derivanti da trial clinici randomizzati, che mostrano che la riduzione del colesterolo LDL attraverso un intervento farmacologico (con statine, ezetimibe, acido bempedoico e PCSK-9 inibitori)

determina una riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, ictus e mortalità cardiovascolare, tanto in prevenzione secondaria quanto in prevenzione primaria (2-3). I dati disponibili indicano che il rischio di malattia cardiovascolare è tanto maggiore quanto più elevato è il colesterolo LDL e che la riduzione di questo parametro si associa ad una proporzionale riduzione del rischio, senza apparente effetto soglia (4), anche nelle persone con diabete di tipo 2 (5). Da questa considerazione è nato il principio "the lower the better", cioè quanto più è basso, meglio è.

Se è sempre vantaggioso avere livelli più bassi di colesterolo LDL, si pone il problema di definire delle soglie di intervento, oltre le quali iniziare o potenziare la terapia farmacologica specifica. Nelle varie linee guida, si è pensato di formulare raccomandazioni differenziate sui target di colesterolo LDL sulla base del livello di rischio complessivo di malattie cardiovascolari. La *European Society of Cardiology* (ESC), ad esempio, distingue pazienti a rischio, basso, moderato, alto e molto alto, fornendo target diversi per ciascuna di queste categorie (Tab. 1). Analogamente, nelle sue raccomandazioni, la *American Diabetes Association* (ADA) stabilisce target differenziati per i pazienti con pregresse malattie cardiovascolari, per quelli ad alto rischio e per quelli a rischio basso-moderato (1).

Ciò che accomuna tutte le società scientifiche, comunque, è che nel corso del tempo hanno abbassato in maniera considerevole i target raccomandati per il colesterolo LDL. La Tabella 1 mette a confronto i target del 2011 (6) e quelli del 2023 (7) della ESC, mentre la Tabella 2 confronta i target 2011 (8) e 2024 (1) della ADA, che hanno avuto un'evoluzione simile. La proporzionalità tra colesterolo LDL e rischio cardiovascolare e la possibilità di ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolari con l'intervento terapeutico, senza fenomeni di soglia, erano già note nel 2011 (4). La disponibilità di nuovi farmaci, combinabili con le statine ed utilizzabili anche nei pazienti intolleranti alle statine (9-11), ed in alcuni casi più efficaci anche delle statine più potenti ad alte dosi (10-11), consente oggi di raggiungere in sicurezza livelli di colesterolo LDL che, in altre epoche, sarebbero stati impensabili. È questo che, probabilmente, ha condotto gli estensori delle varie linee guida a proporre target sempre più ambiziosi. Occorre però verificare in modo critico quanto questa corsa a target sempre più bassi può essere realmente perseguita.

**Tabella 1** ◆ Target di colesterolo LDL (in mg/dl) raccomandati dalla *European Society of Cardiology*

2011 (5)			2023 (6)		
Rischio		Target	Rischio		Target
Molto alto	DM2 DM1 complicato	<70	Molto alto	Malattia CV/danno d'organo Rischio >20%	<55
Alto	DM1 + altri fattori rischio	<100	Alto	Rischio 10-20%	<70
Moderato	DM1	<115	Moderato	Rischio 5-10%	<100

DM2: diabete di tipo 2; DM1: diabete di tipo 1; CV: cardiovascolare

**Tabella 2** ◆ Target di colesterolo LDL (in mg/dl) raccomandati dalla *American Diabetes Association*

2011 (7)			2024 (1)		
Categoria di rischio		Target	Categoria di rischio		Target
			Molto alto	Malattia CV	<55
Alto	Malattia CV Fattori di rischio multipli	<70	Alto*	Uno o più fattori di rischio	<70
Moderato		<100	Moderato**		---

CV: cardiovascolare

\* Usare statina ad alta intensità

\*\* Iniziare statina a bassa intensità indipendentemente dal livello di colesterolo LDL

## LA RIFLESSIONE SUI TARGET: BENEFICI E RISCHI

Tutti i farmaci sono gravati da effetti collaterali e presentano, talora, reazioni avverse gravi. La prescrizione di un farmaco è pienamente legittima quando il rapporto benefici/rischi è favorevole, cioè quando i vantaggi superano decisamente gli svantaggi.

Prendendo l'insieme dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare con i trattamenti che riducono il colesterolo LDL, l'entità del beneficio del trattamento risulta tanto maggiore quanto più alto è il rischio cardiovascolare di base; siccome il rischio correla con i livelli di colesterolo LDL, i pazienti con colesterolo LDL più elevato ricevono maggior beneficio dal trattamento (in termini di riduzione assoluta della mortalità e morbilità cardiovascolare) rispetto a quelli con colesterolo LDL più basso. D'altro canto, gli effetti collaterali del trattamento sono indipendenti dal livello iniziale di colesterolo LDL. Di conseguenza, quando trattiamo pazienti con colesterolo LDL molto elevato avremo sicuramente un rapporto benefici/rischi molto favorevole, ma i vantaggi si riducono con la diminuzione dei livelli iniziali di colesterolo LDL; quando si inizia un trattamento in un paziente con un colesterolo LDL relativamente basso, quindi, può accadere che il Number Needed to Harm (numero di pazienti da trattare per osservare un evento avverso clinicamente rilevante) superi il Number Needed to Treat (numero di pazienti da trattare per prevenire un evento), rendendo il rapporto beneficio/rischio sfavorevole (12).

Le linee guida tengono conto di questo fatto. L'ultima edizione delle linee guida ESC, ad esempio, prevede target di colesterolo LDL progressivamente più stringenti all'aumentare del rischio cardiovascolare: 100 mg/dl nei pazienti a rischio moderato, 70% nei pazienti a rischio elevato, 55% in quelli a rischio molto elevato (7). Analogamente, la ADA raccomanda di mantenere il colesterolo LDL entro 55 nei pazienti con malattia cardiovascolare nota e di restare entro 70 mg/dl in quelli a rischio elevato in prevenzione primaria (1). Per i pazienti a rischio meno elevato, se di età compresa tra 40 e 75 anni, viene comunque consigliata una statina a bassa intensità, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL, ma non si forniscono target terapeutici specifici (1). Questo approccio sembra, a prima vista, assolutamente razionale; restano però alcuni problemi nella definizione del rischio e del beneficio della terapia, particolarmente in alcune popolazioni specifiche.

## COME SI DEFINISCE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

Assumendo che i rischi di eventi avversi siano sempre gli stessi in tutta la popolazione trattata, mentre il beneficio è tanto più grande quanto più alto è il rischio cardiovascolare di base, le persone che hanno maggiori vantaggi dal trattamento sono quelle con il rischio cardiovascolare più elevato. Pur essendo correlato ai livelli di colesterolo LDL, il rischio cardiovascolare risente anche di molti altri fattori (ad esempio, età, fumo, pressione arteriosa, ecc.), che devono essere considerati nella decisione di prescrivere una terapia ipolipemizzante.

La American Diabetes Association (1) considera come categoria a rischio massimo (meritevole di un approccio più aggressivo) quella con malattia cardiovascolare nota, per la quale si raccomanda un target di colesterolo LDL di 55 mg/dl. In prevenzione primaria, nella fascia di età fra 40 e 75 anni, la ADA distingue tra pazienti a rischio più elevato, in cui somministrare una statina ad alta potenza e mantenere il colesterolo LDL entro 70 mg/dl, e quelli a rischio più basso, nei quali invece usare una statina a bassa intensità senza target specifici prefissati. È interessante notare che, in ossequio al principio "the lower the better", la ADA raccomanda una statina a tutte le persone con diabete tra 40 e 75 anni, pur effettuando una distinzione, in prevenzione primaria, tra soggetti a rischio più o meno elevato, che si riflette nella scelta della statina e nella definizione del target. Per stabilire il livello di rischio, la ADA suggerisce di considerare i fattori di rischio associati: sono soggetti a rischio elevato quelli con altri fattori di rischio oltre al diabete (ipertensione, fumo, ecc.). Questo modo di definire il rischio, attraverso il conteggio del numero di fattori di rischio, è effettivamente molto semplice, ma anche molto impreciso: fattori di rischio diverso hanno un impatto differente sul rischio cardiovascolare. Inoltre, molti fattori di rischio (ad esempio, la pressione arteriosa) sono in realtà parametri continui, che determinano un effetto continuo e non discreto sul rischio cardiovascolare – come, del resto, lo stesso colesterolo LDL.

La European Society of Cardiology (7) prevede anch'essa target di colesterolo LDL differenziati per pazienti con livelli di rischio diversi: 55 mg/dl per il rischio molto elevato, 70 mg/dl per il rischio elevato, 100 mg/dl per il rischio moderato. Il modo in cui si identificano le varie fasce di rischio, nelle ultime linee guida ESC, è però differente da quello proposto dalla ADA. La categoria a rischio elevato, oltre ai pazienti con malattia cardiovascolare nota, comprende anche quelli con danno d'organo (cioè, ad esempio, quelli con nefropatia diabetica rilevante o con complicanze microvascolari multiple), ed inoltre tutti quelli con rischio di eventi cardiovascolari maggiori calcolato a 10 anni superiore al 20%. Il rischio elevato invece corrisponde ad un rischio a 10 anni compreso tra il 10 e il 20%, ed il rischio moderato al 5-10%. Contrariamente a precedenti edizioni delle proprie linee guida sui pazienti diabetici (13), la ESC quindi – a meno che il paziente non abbia già malattia cardiovascolare nota o danno d'organo – raccomanda l'uso, per la definizione del rischio cardiovascolare, di apposite tabelle o equazioni di rischio. A questo riguardo, l'equazione consigliata per il diabete è la SCORE-2 Diabetes (14), appositamente sviluppata per le persone con diabete e validata su popolazioni europee, disponibile anche sotto forma di semplice App. I parametri necessari per determinare il rischio, con questa equazione, sono sesso, età, abitudine al fumo, data di diagnosi del diabete, pressione sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, emoglobina glicata e filtrato glomerulare stimato, oltre alla regione di provenienza.

L'uso di equazioni di rischio, come proposto da ESC, comporta comunque una semplificazione della realtà: non tiene conto di tutti i possibili fattori di rischio (ad esempio, la familiarità per malattie cardiovascolari in età precoci), non quantifica alcuni fattori importanti (ad esempio, il fumo, per il quale è prevista solo una categoria sì/no), non tiene conto della storia pregressa di esposizione ai fattori di rischio (anni di fumo attivo, data di diagnosi dell'ipertensione, ecc.). Inoltre, molti parametri (emoglobina glicata, pressione arteriosa, quadro lipidico, ecc.) vengono considerati al momento della valutazione, in maniera statica, mentre il rischio cardiovascolare reale risente anche dei livelli cui storicamente è stato esposto il paziente negli anni precedenti. Nonostante queste limitazioni, l'impiego delle equazioni come lo SCORE-2 consente di stimare il rischio cardiovascolare con una approssimazione molto migliore rispetto alla semplice assegnazione grossolana a categorie di rischio (basso, moderato, alto o molto alto) sulla base di pochi parametri per categorie. D'altro canto, l'uso delle equazioni, come attualmente proposto da ESC (6), è più complicato rispetto all'approccio semplificato della ADA (1) e potrebbe essere di più difficile applicazione nella normale pratica clinica diabetologica. Un'altra limitazione importante è rappresentata dall'età: lo SCORE-2 non è applicabile oltre i 70 anni di età. Considerando che l'età media dei pazienti con diabete di tipo 2 visitati nelle strutture diabetologiche italiane è, appunto, di 70 anni (15), circa la metà delle persone visitate dagli specialisti non può essere valutata con lo SCORE-2 per la stima del rischio cardiovascolare.

## L'IPERCOLESTEROLEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO

Le persone anziane, particolarmente quelle oltre i 75 anni, pur rappresentando una frazione consistente dei pazienti con il diabete visitati dagli specialisti (14), sono generalmente poco rappresentate nei trial clinici, sia per le terapie del diabete propriamente dette che per quelle dei fattori di rischio associati, inclusa l'ipercolesterolemia. I dati relativi all'effetto dell'età quale eventuale fattore modulante l'efficacia dei trattamenti, quindi, vengono generalmente desunti da analisi per sottogruppi di età condotte in fasce relativamente più giovani. Nel caso delle statine, le analisi congiunte dei trial indicano che, almeno in prevenzione primaria, l'effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori potrebbe ridursi progressivamente all'aumentare dell'età (15). Questa osservazione non sorprende: è possibile che, nell'età più avanzata, la possibilità di prevenire la comparsa di malattia cardiovascolare tenda di per sé a ridursi. Inoltre, l'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante nella riduzione della morbilità cardiovascolare aumenta progressivamente all'aumentare della durata della terapia (16); quando si inizia un trattamento in un paziente molto anziano, con una aspettativa di vita e quindi con durata della terapia ridotta, i benefici ne risultano inevitabilmente limitati. A fronte di benefici verosimilmente meno ampi derivanti dal trattamento, è possibile che i pazienti anziani possano avere maggiori svantaggi dalla terapia. I dati derivanti dai trial clinici, seppur limitati per la scarsa rappresentazione delle fasce di età più avanzata, non mostrano un aumento significativo degli effetti collaterali nei pazienti più anziani



(17). Con l'aumento dell'età e delle comorbidità, e quindi delle terapie concomitanti, aumenta comunque il rischio di interazioni tra farmaci e la probabilità di ridotta aderenza al trattamento.

Tutte queste considerazioni giustificano un atteggiamento più cauto relativamente al trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti più anziani. La American Diabetes Association, nelle sue raccomandazioni, suggerisce di proseguire comunque la terapia anche oltre i 75 anni nei pazienti che erano già in trattamento; nei pazienti non trattati, invece, le raccomandazioni ADA considerano "ragionevole" (*reasonable*) iniziare il trattamento, ma solo dopo una attenta valutazione di rischi e benefici – senza, cioè, le indicazioni stringenti e perentorie fornite per le fasce di età meno avanzata (1). Ragionevolmente, una analoga valutazione dei rischi e dei benefici è doverosa anche nei pazienti diabetici con comorbidità tali da condizionare l'aspettativa di vita, nei quali i benefici derivanti dalla riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine sarebbero comunque limitati. Al di là delle raccomandazioni delle linee guida, il buon senso del clinico è sempre un elemento importante per una corretta impostazione terapeutica.

## LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA

È fisiologico che, in qualche singolo caso, un medico decida di deviare dalle indicazioni delle linee guida, per motivi specifici ben ponderati e documentati. Se però le deviazioni diventano frequenti e sistematiche, questo deve costituire un elemento di riflessione. Secondo i dati disponibili, per uno su cinque tra i pazienti diabetici visitati in strutture specialistiche non ci sono dati recenti sul quadro lipidico riportati in cartella; tra quelli di cui si conosce il colesterolo LDL, solo il 40% ha un valore inferiore a 70 mg/dl – ben al di sotto di quanto ci si dovrebbe attendere sulla base delle raccomandazioni delle linee guida (18). Dati provenienti dalla popolazione generale indicano che il problema del sottotrattamento dell'ipercolesterolemia non riguarda soltanto i pazienti diabetici: al contrario, è ancora più marcato tra i non diabetici, compresi persino quelli con malattia cardiovascolare nota (19). Le ragioni di questo scarso trattamento dell'ipercolesterolemia sono molteplici e non tutte imputabili ai medici: è verosimile, ad esempio, che abbiano un ruolo rilevante i pregiudizi ingiustificati del pubblico nei confronti della sicurezza dei farmaci ipocolesterolemizzanti, così come le limitazioni all'accesso e alla rimborsabilità di alcuni dei farmaci più recenti (16). Una maggior attenzione a questo fattore di rischio da parte dei medici, però, è doverosa.

La presenza di documenti societari che pongono obiettivi di colesterolo sempre più stringenti può essere un utile fattore di sensibilizzazione della classe medica sull'importanza di considerare attentamente e gestire in maniera adeguata il quadro lipidico, che ha un impatto notevole sulla prognosi a lungo termine delle persone con diabete. Spetta poi al medico applicare il proprio giudizio clinico, valutando caso per caso in maniera ragionata, per verificare in quale misura i target raccomandati sono applicabili nel singolo paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S179-S218.
2. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019; 210:18-28.
3. Ma W, Pan Q, Pan D, Xu T, Zhu H, Li D. Efficacy and Safety of Lipid-Lowering Drugs of Different Intensity on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12:713007.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681.
5. Soroush N, Nekouei Shahraki M, Mohammadi Jouabadi S, et al. Statin therapy and cardiovascular protection in type 2 diabetes: The role of baseline LDL-Cholesterol levels. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024; 34:2021-2033.

5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-1818.
6. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44:4043-4140.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
8. Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022; 12:e048893.
9. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77:1182-1193.
10. Shin KH, Choi HD. Primary and secondary prevention of stroke and cardiovascular events using evolocumab and alirocumab: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2024; 62:250-258.
11. Wang HF, Mao YC, Qi SF, et al. Benefits and Risks of Antihyperlipidemic Medication in Adults with Different Low-Density Lipoprotein Cholesterol Based on the Number Needed to Treat. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2024; 24:557-568.
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41:255-323.
13. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023; 44:2544-2556.
14. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2023. Valutazione degli indicatori AMD della qualità dell'assistenza al diabete in Italia. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali\\_2023-protetto.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali_2023-protetto.pdf).
15. Burger PM, Dorresteyn JAN, Koudstaal S, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2024; 396:118540.
16. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20:334.
17. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022; 400:832-845.
18. Berteotti M, Profili F, Nreu B, et al. LDL-cholesterol target levels achievement in high-risk patients: An (un)expected gender bias. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024; 34:145-152.
19. Underberg J, Toth PP, Rodriguez F. LDL-C target attainment in secondary prevention of ASCVD in the United States: barriers, consequences of nonachievement, and strategies to reach goals. *Postgrad Med*. 2022; 134:752e62.