

CON IL PATROCINIO DI



IN COLLABORAZIONE CON



Task Force sulla Patologia Diabetica



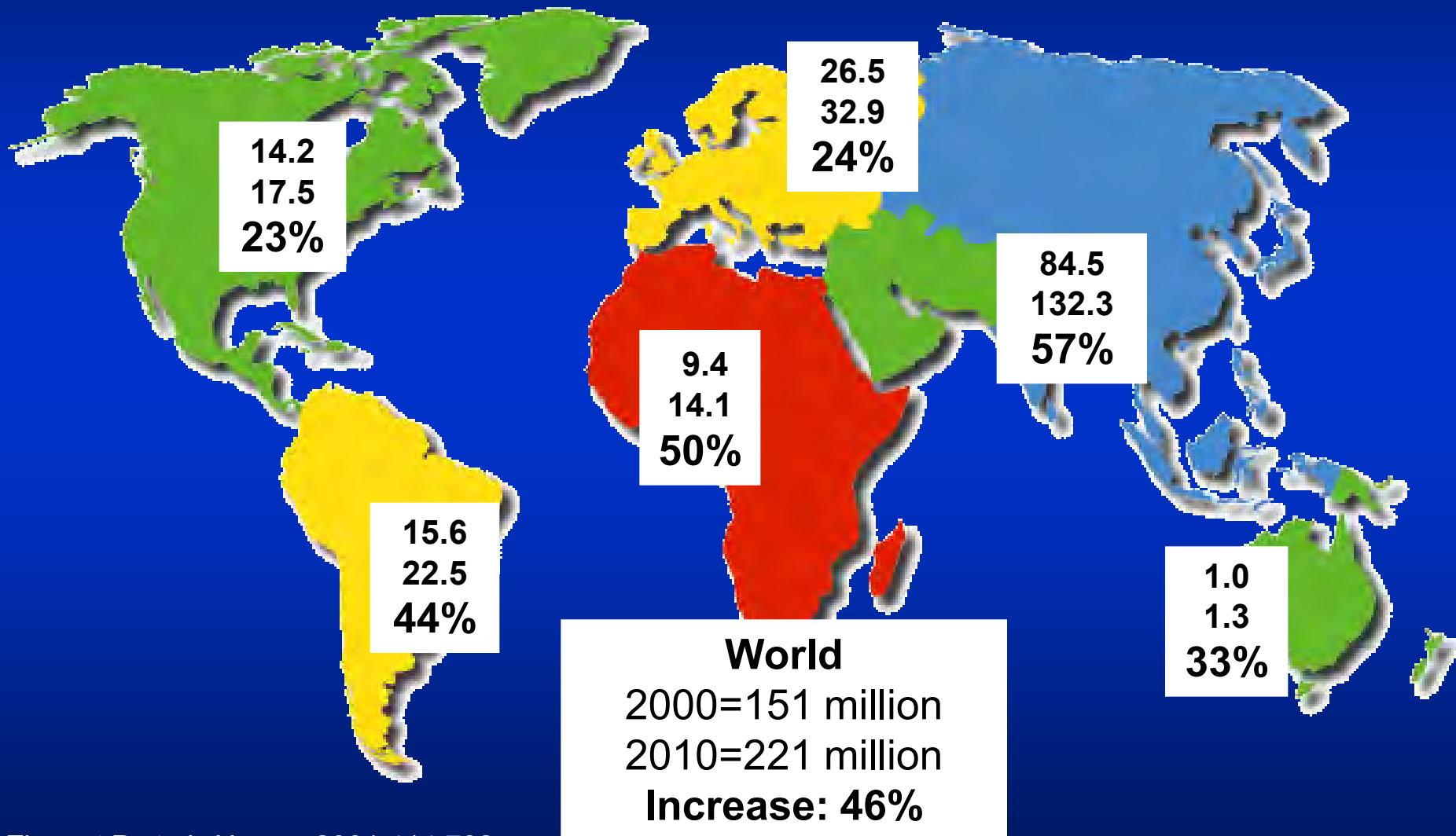
21-22
ottobre 2011

GRAND HOTEL TRAMONTANO
Via Vittorio Veneto 1 - Sorrento

La Dislipidemia Diabetica

Dr Michele Riccio
ASL Napoli 2 Nord

Global Projections for Diabetes 1995-2010



Impatto sulle micro e macro complicanze

↑ Retinopatia

↑ TIA e STROKE

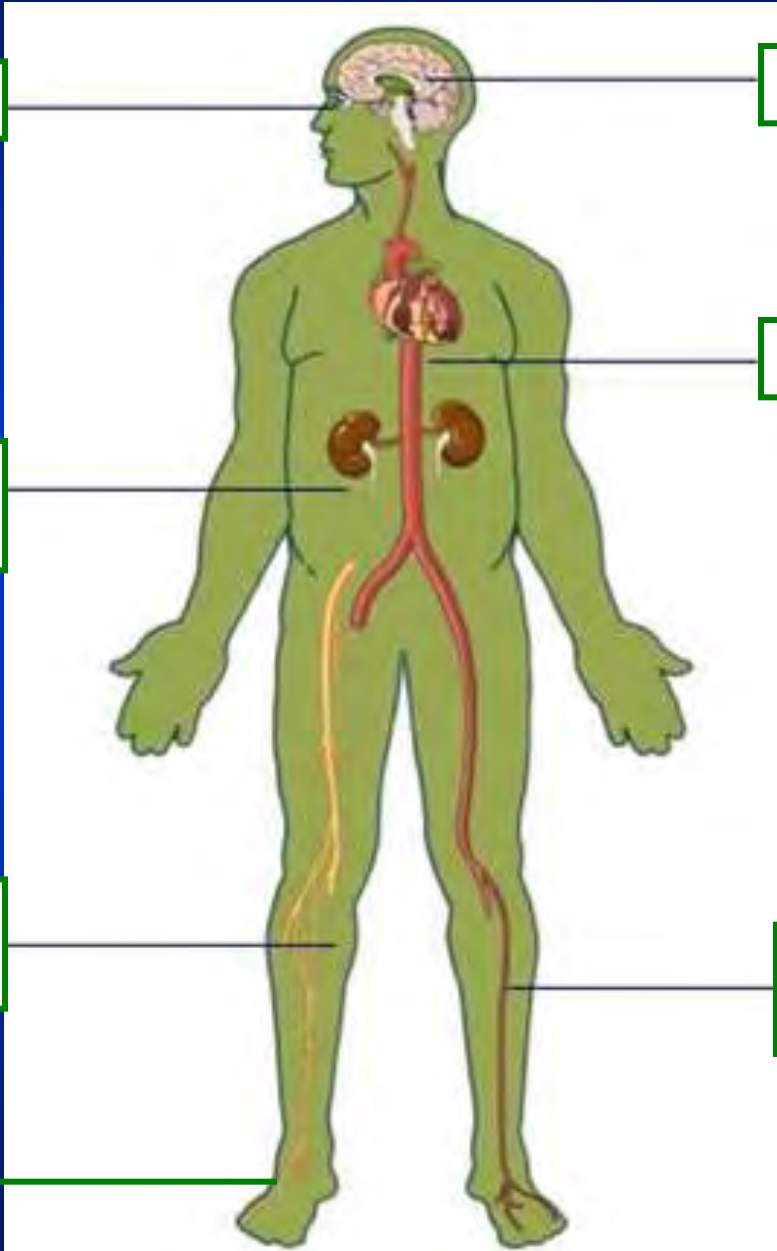
↑ IRC
Terminali

↑ IMA e CHD

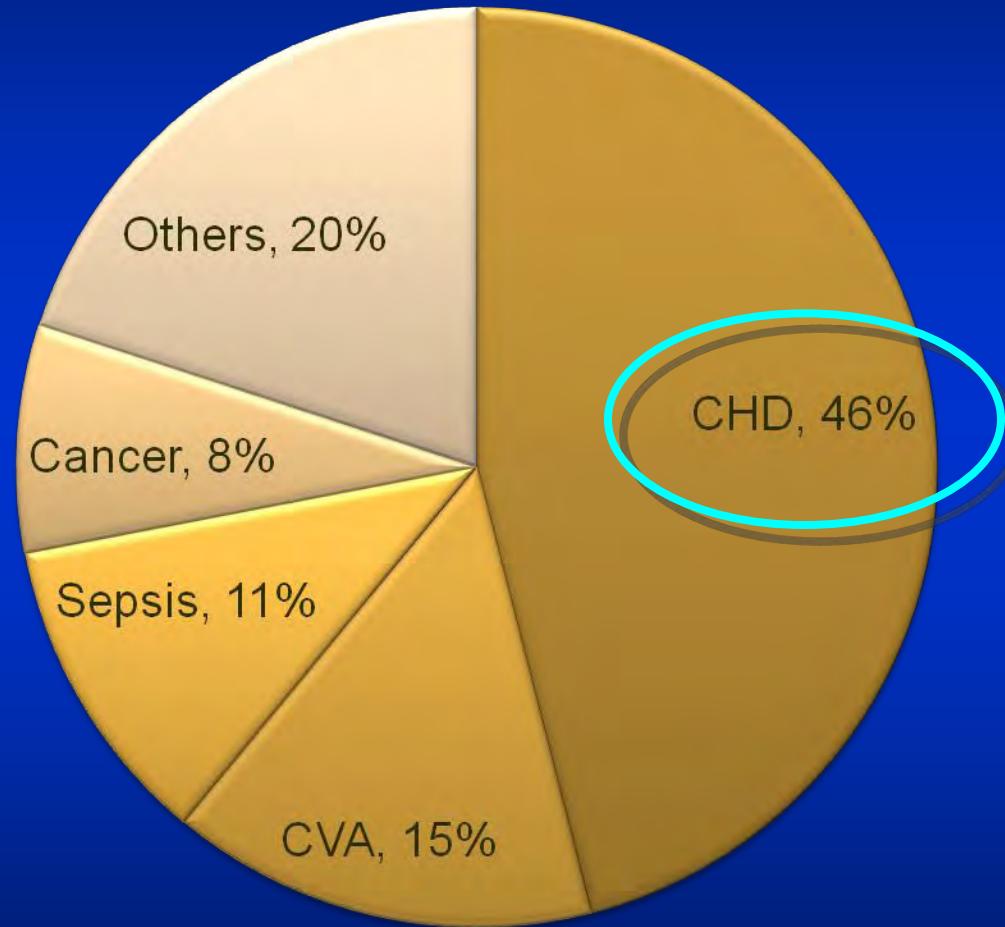
↑ Neuropatie
Periferiche

↑ ACO – Gangrene ed
Amputazioni

↑ Piede
Diabetico



Cause di Morte nel Diabete



Fattori di Rischio CVD

Dislipidemia

Fumo

**Fattori
Psicosociali**

Obesità

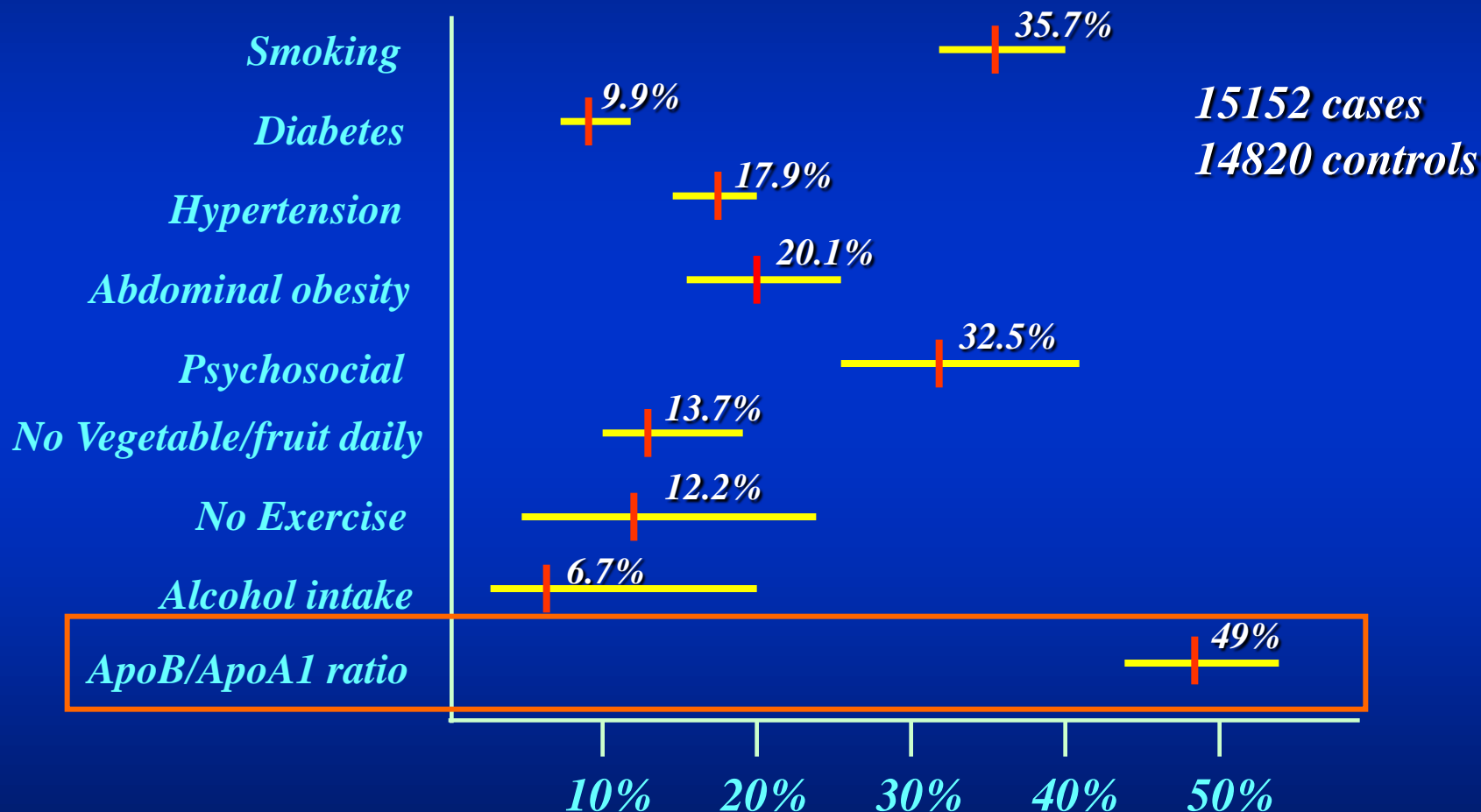
Ipertensione

Diabete

Stile di Vita

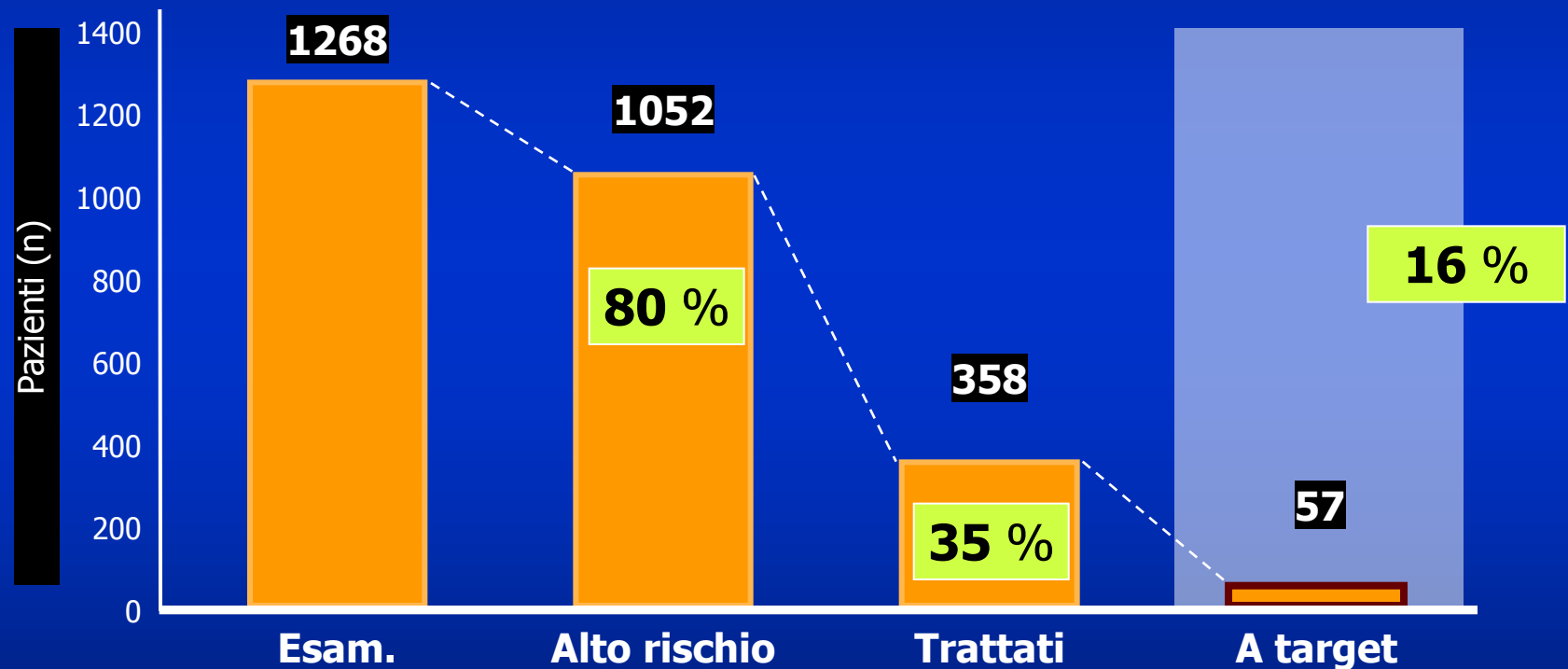
Population attributable risk (PAR) of CHD

THE INTERHEART STUDY: case-control study; Lancet, 2004



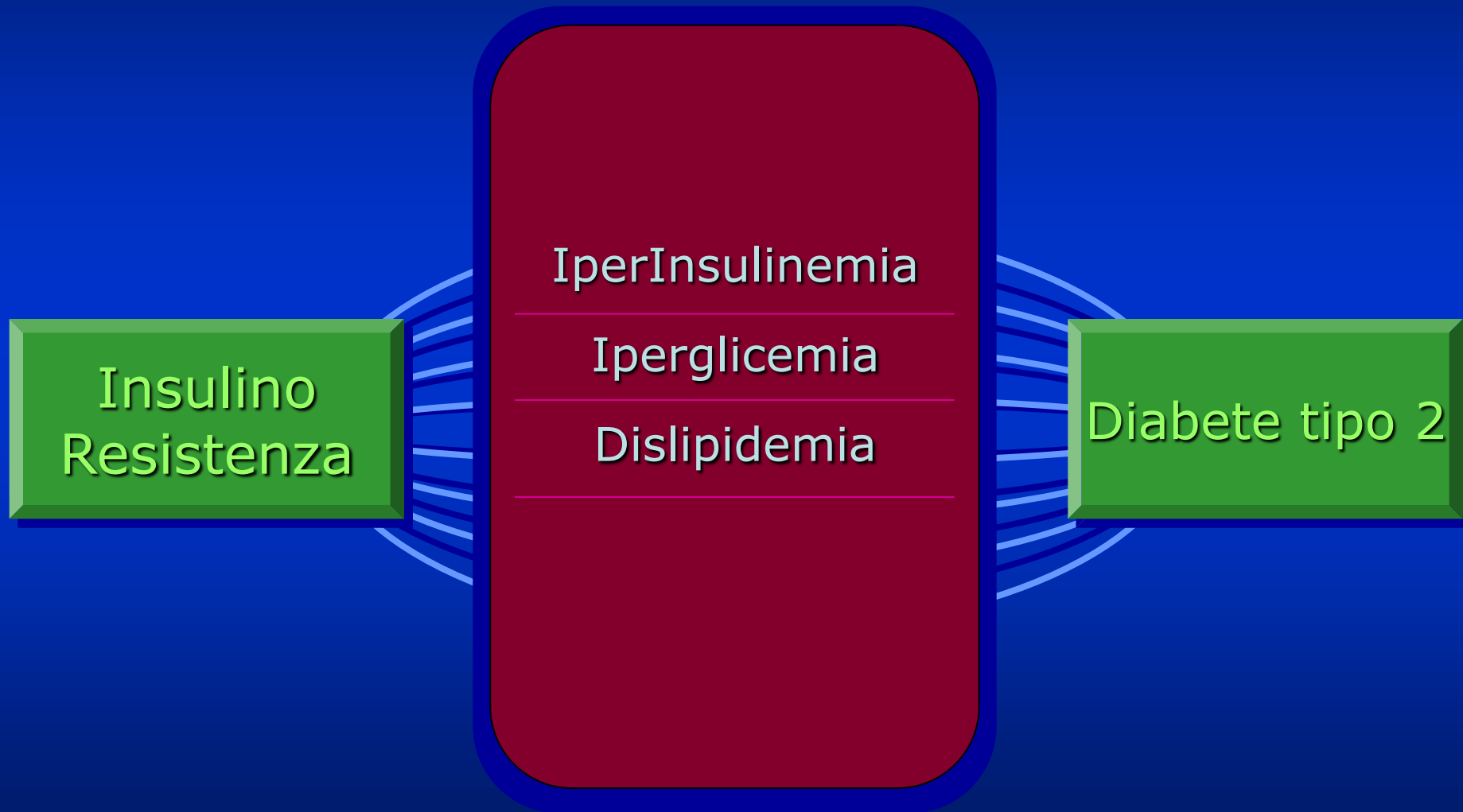
Trattamento delle dislipidemie

Considerando i pazienti ad alto rischio trattati con terapia ipolipemizzante ...



... solo 1 su 6 ha raggiunto l'obiettivo terapeutico

La Dislipidemia Diabetica



La dislipidemia diabetica è un insieme di alterazioni del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine assimilabile a quella che si osserva nelle condizioni di **InsulinoResistenza**.



Alterazioni quantitative

- ↑↑↑ FFA
- ↑↑↑ Trigliceridi
- ↓ HDL-Colesterolo
- ↑↓ Colesterolo Totale
- ↑↑ Apo B

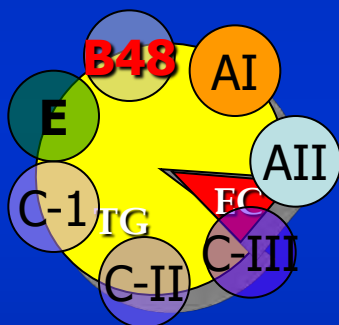
Alterazioni qualitative

- β-VLDL
- HDL ricche di trigliceridi
- LDL piccole e dense
- Iperlipemia postprandiale

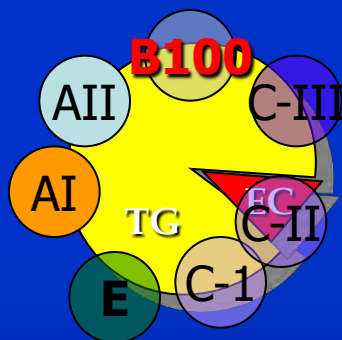
Alcuni elementi di
fisiopatologia del
metabolismo dei
Lipidi

Le Lipoproteine

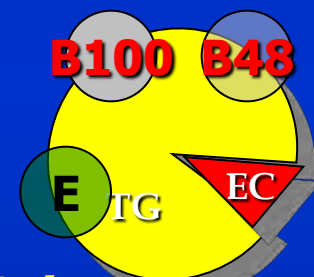
- Miscele di **colesterolo libero**, **Esteri del colesterolo**, **Fosfolipidi** e **trigliceridi** combinati con proteine complesse che hanno lo scopo di stabilizzare la struttura della micella e di regolarne il metabolismo



Chilomicroni



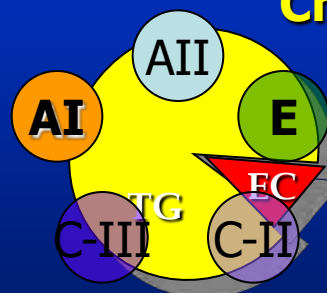
V.L.D.L.



I.D.L. (remnants del Chilo o delle VLDL)



L.D.L.

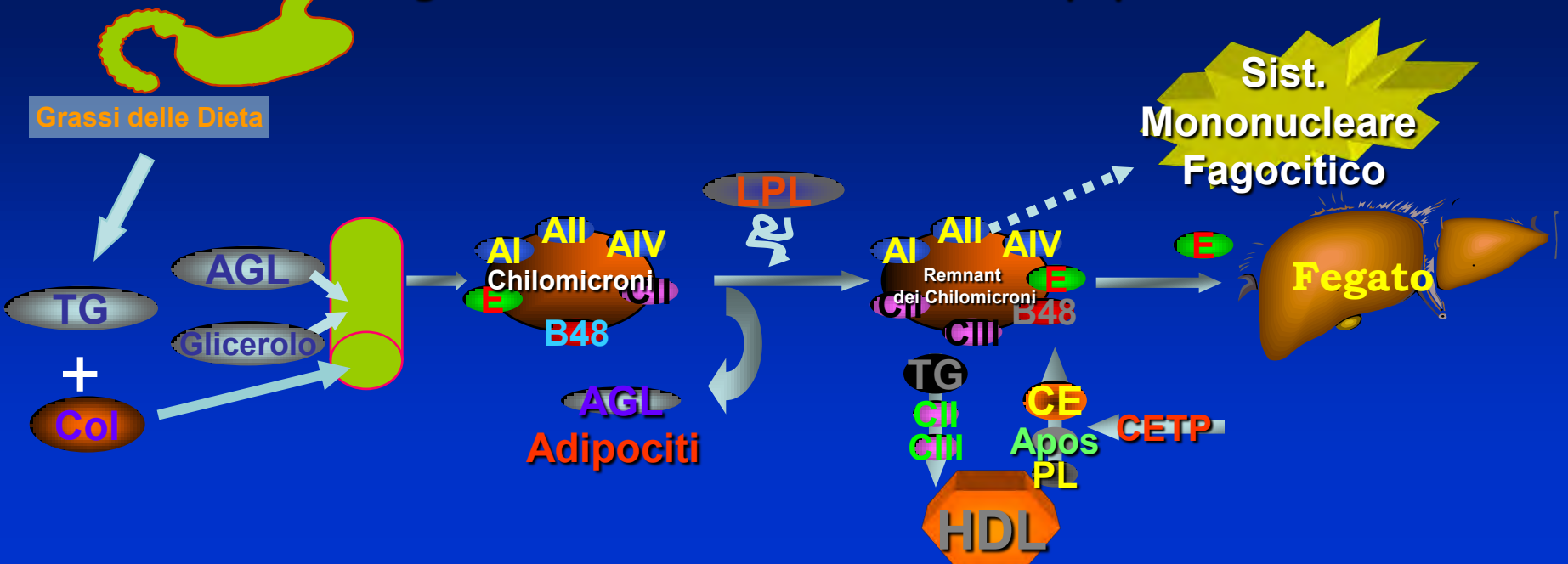


H.D.L.

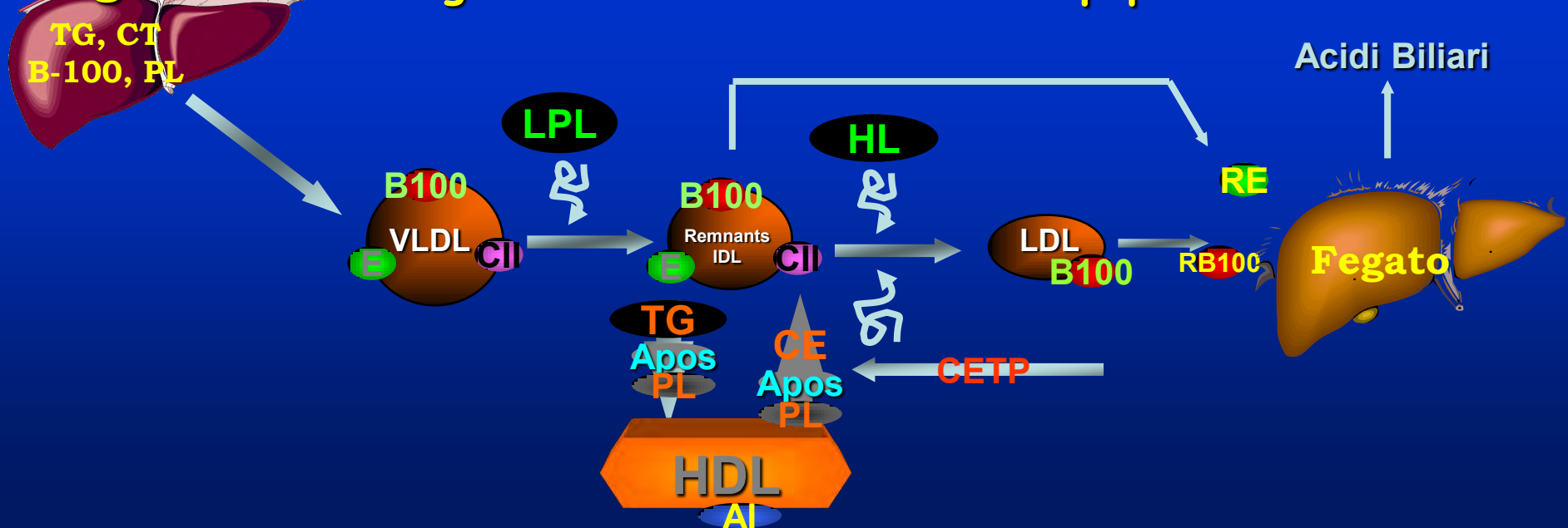
Le Lipoproteine



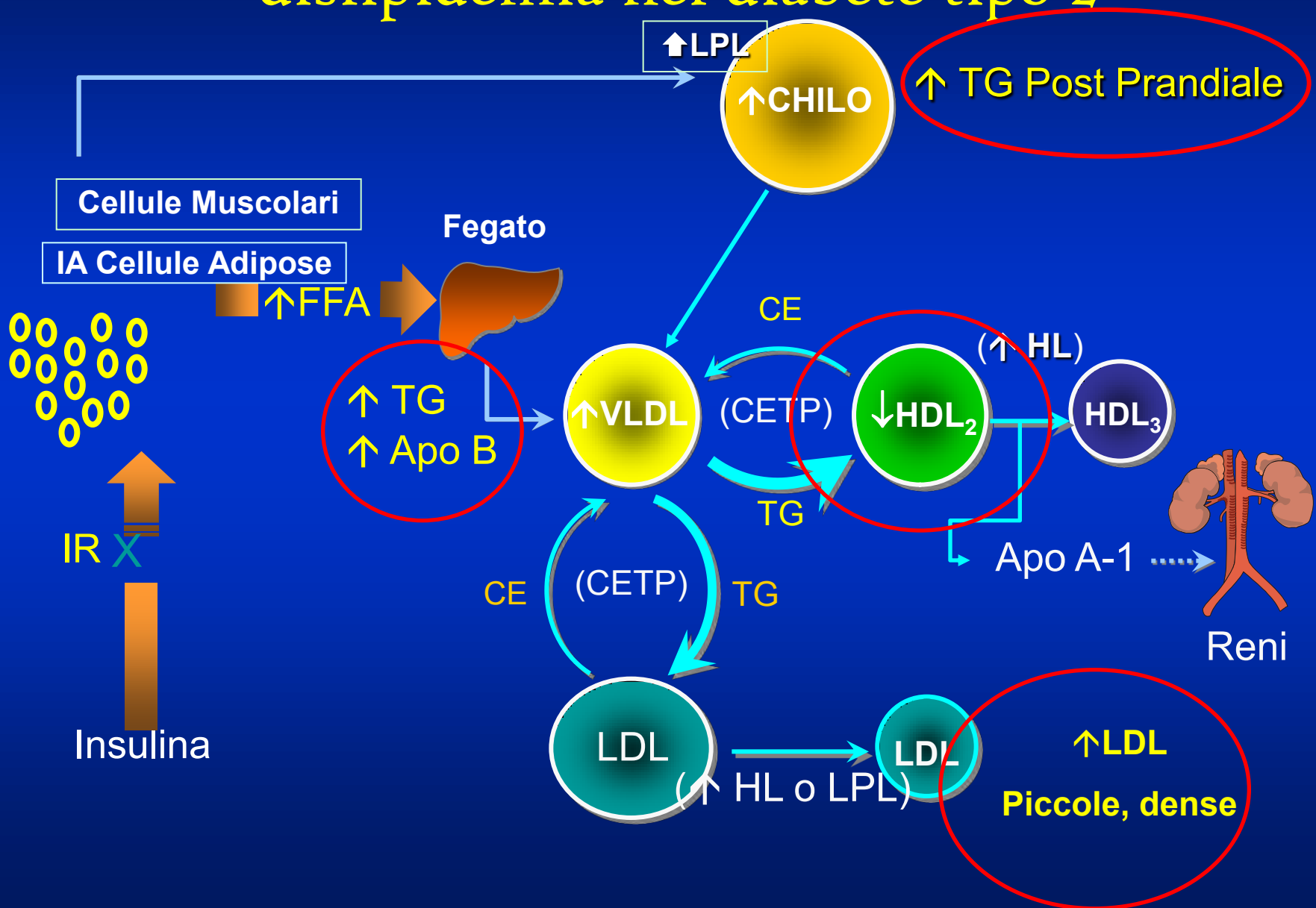
Via Esogena del Metabolismo delle Lipoproteine



Fegato Via Endogena del Metabolismo delle Lipoproteine



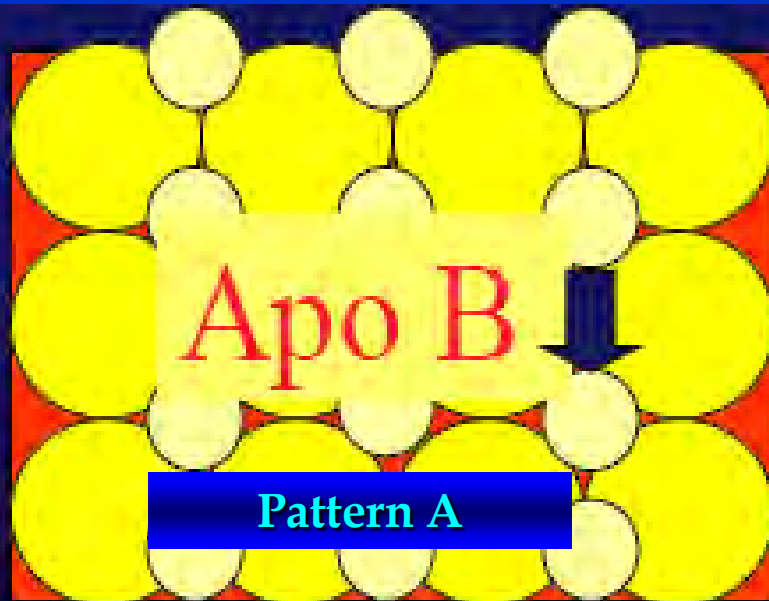
Meccanismi fisiopatologici della dislipidemia nel diabete tipo 2



Myth of LDL cholesterol

Soggetto con BMI 22 senza SM

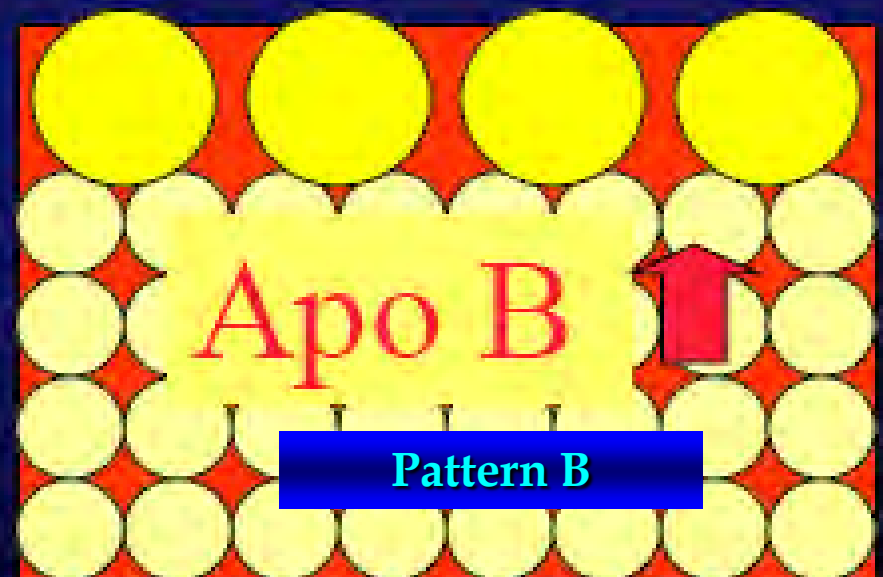
LDLc = 140 mg/dl, TG=90 mg/dl, HDL 50 mg/dl



LDL particle number = 24
Small dense LDL = 12

Soggetto con BMI 32 con SM

LDLc = 100 mg/dl, TG=150 mg/dl, HDL 25 mg/dl



LDL particle number = 36
Small dense LDL = 32

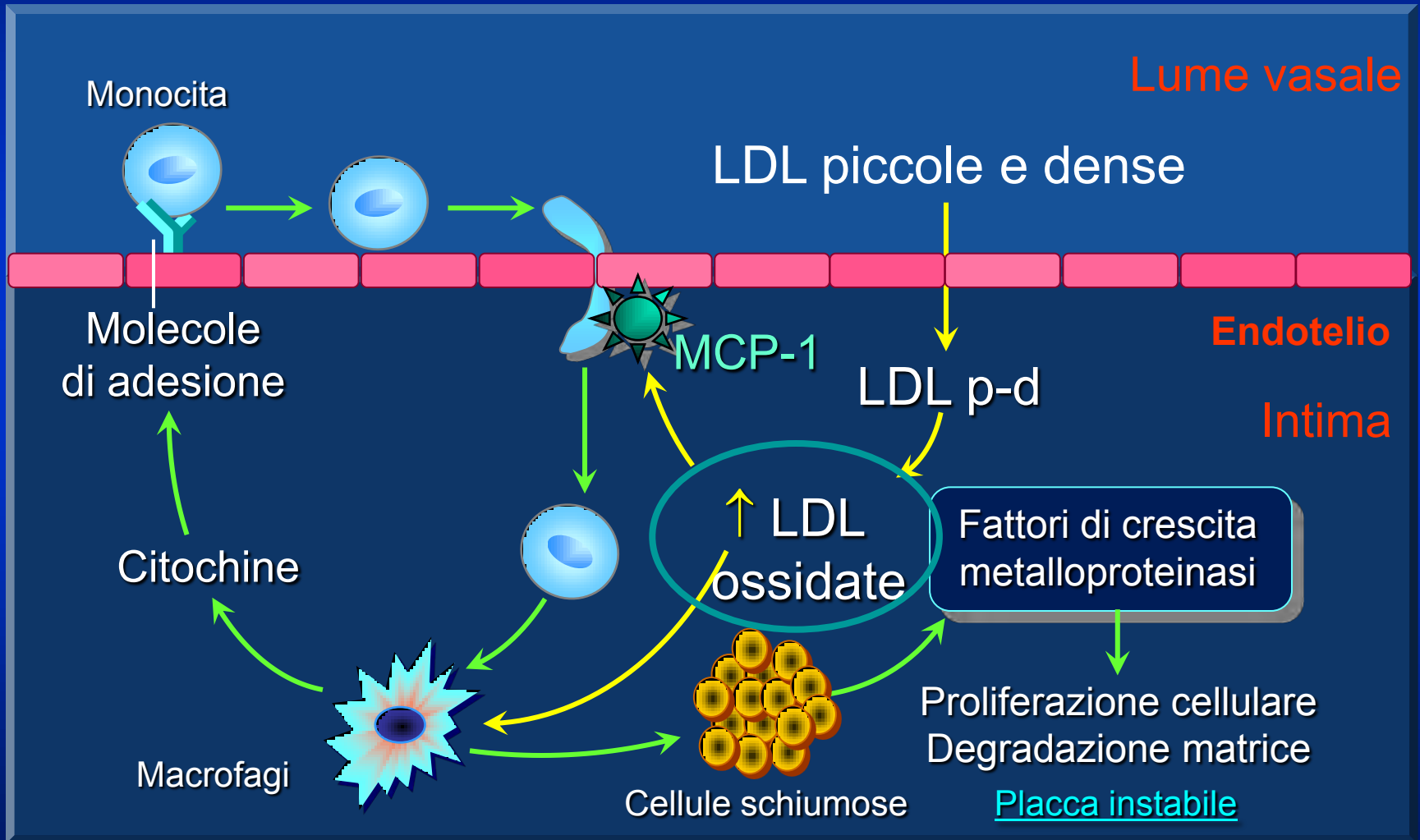
Dislipidemia Diabetica:

Profilo aterogenico delle LDL Piccole e dense

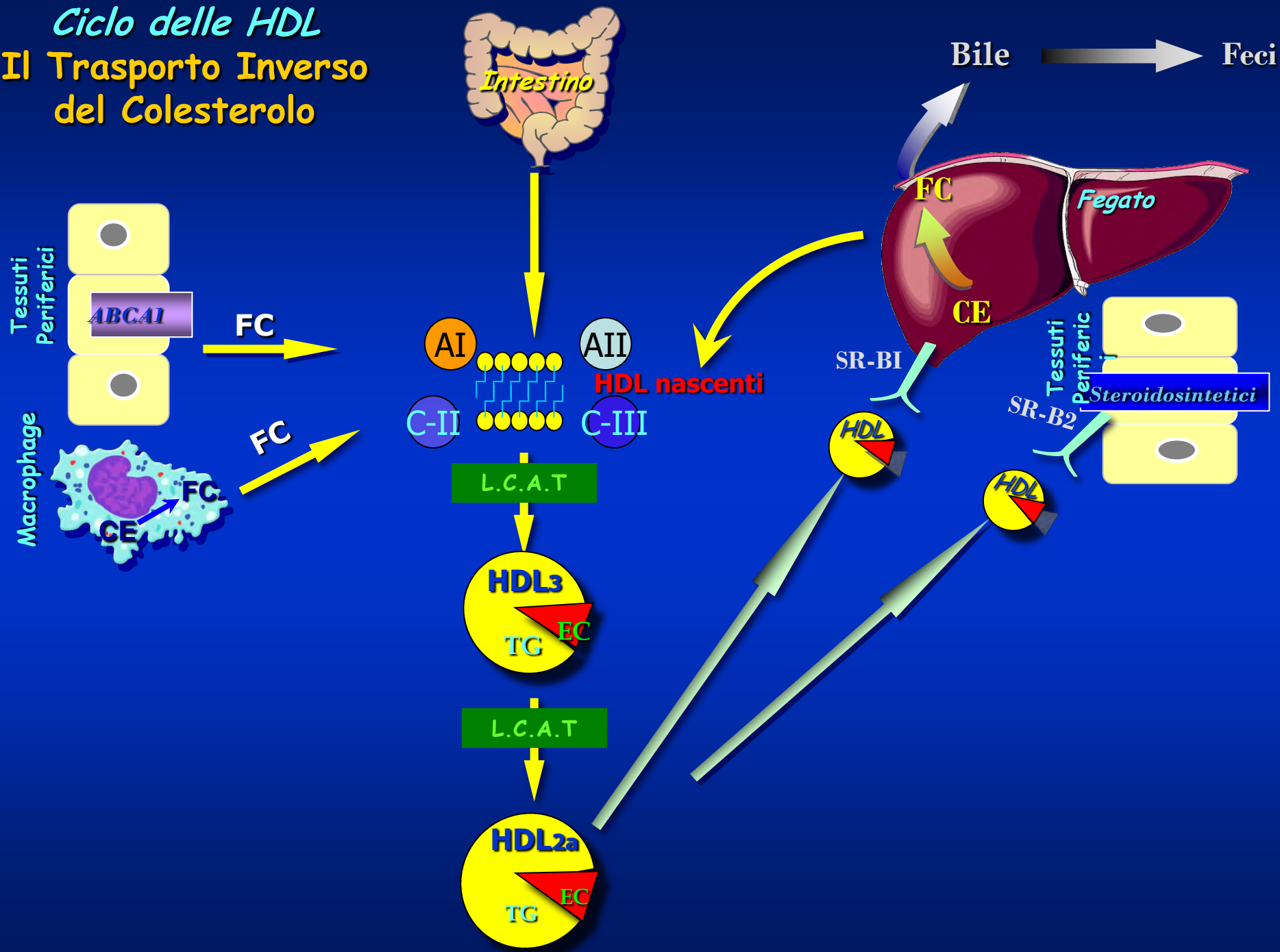
- Minore affinità per il recettore LDL
- Maggiore tempo di permanenza nel plasma per una ridotta clearance
- Maggiore suscettibilità alla ossidazione, glicazione, glico-ossidazione
- Maggiore permeabilità transendoteliale

Superko HR, Radhika RG Current Athero Rep 2008
Younis NY et al Current Opinion in Lipidology 2008

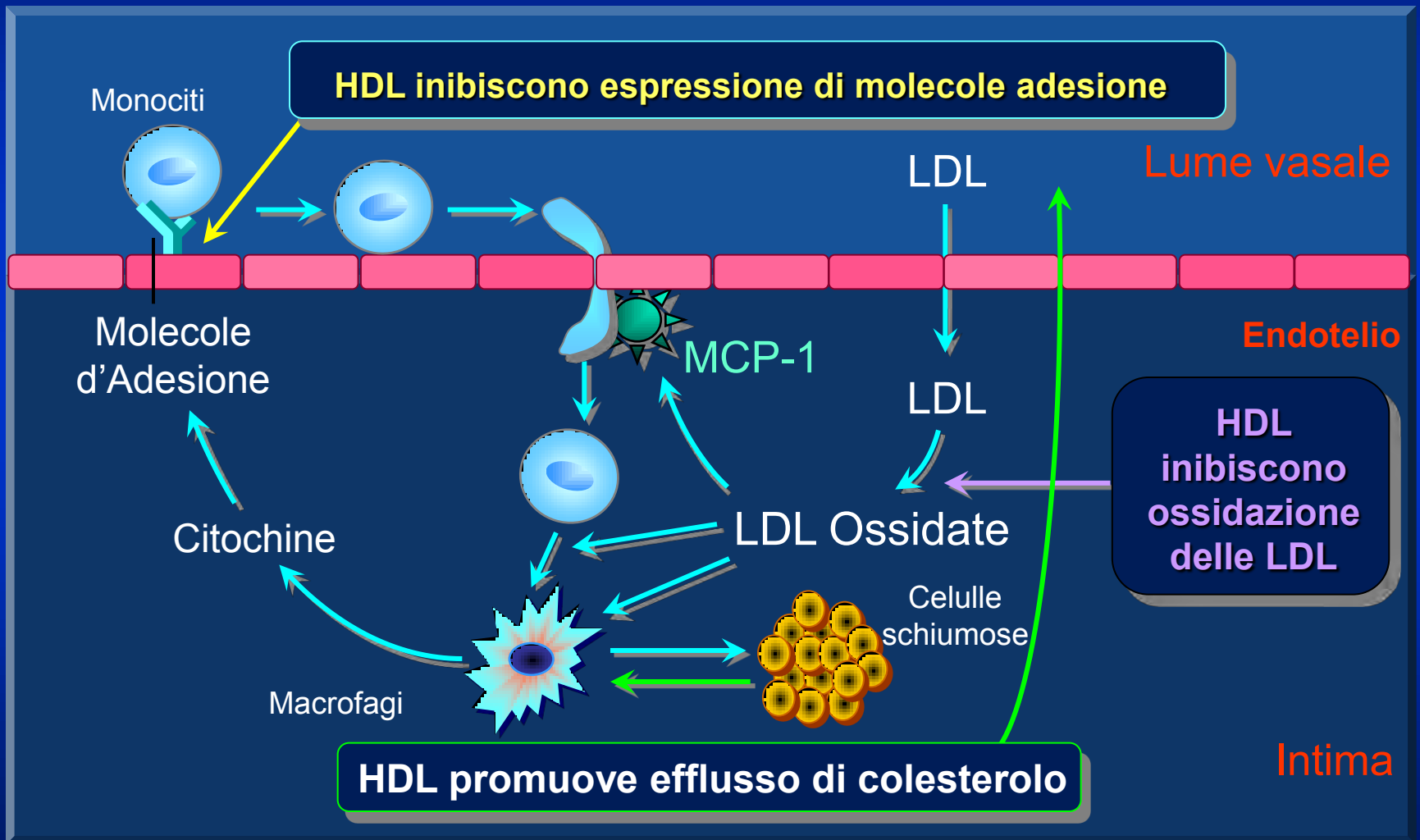
LDL piccole e dense e placca aterosclerotica



Ciclo delle HDL Il Trasporto Inverso del Colesterolo



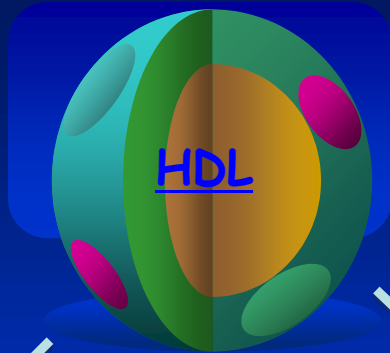
HDL: effetti antiaterogeni



Effetto Vasodilatativo

Stabilizza e prolunga l'emivita plasmatica delle Prostacicline

Aumento produzione di NO Endoteliale tramite la eNOS sintetasi



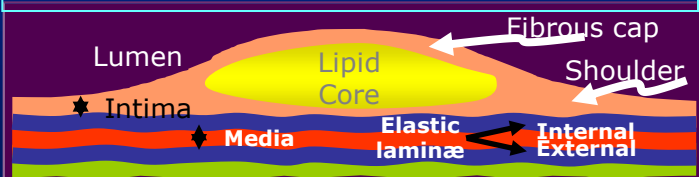
Inibizione della espressione delle molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, Selectina E)

Trasporto Inverso del Colesterolo

Riduzione della aggregazione piastrinica

Effetto Antiossidante sulle LDL

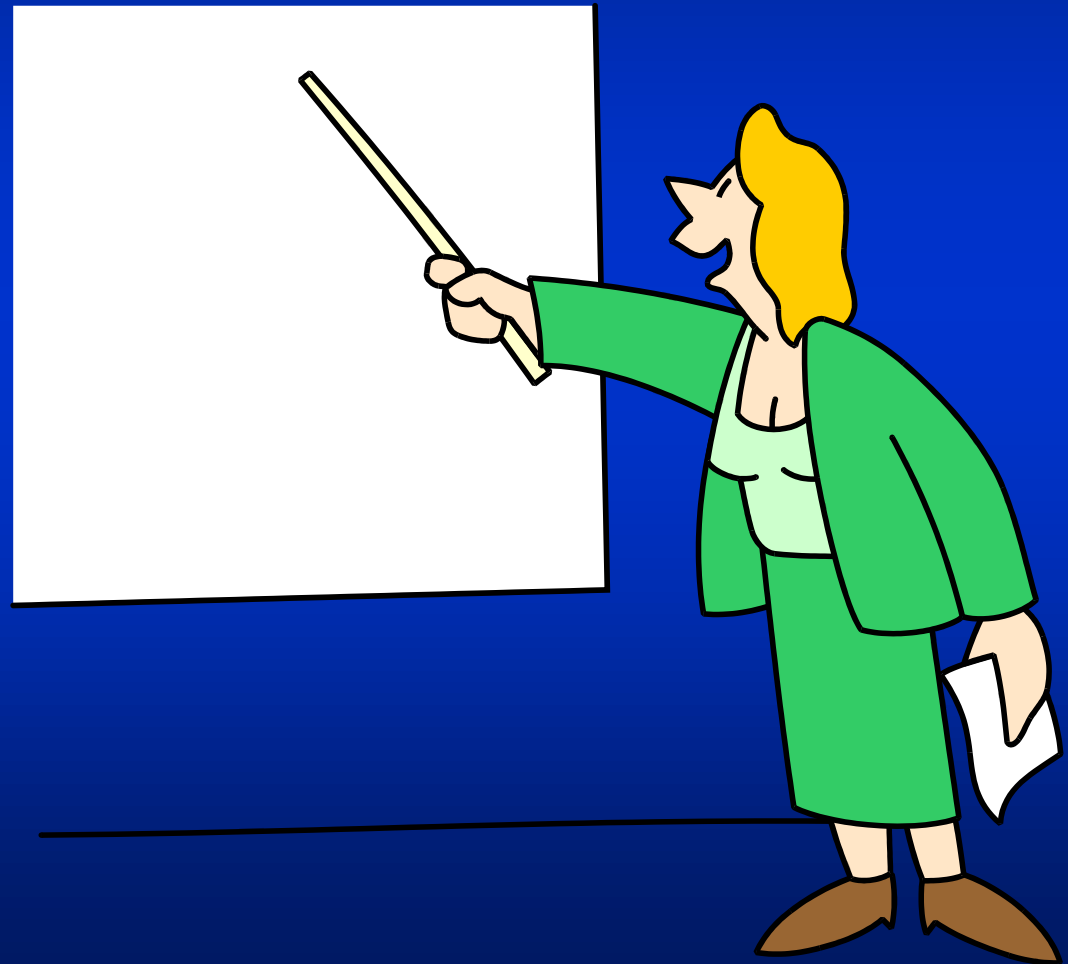
Inibizione Aterosclerosi



La Dislipidemia nel Diabetico tipo 2

- ➡ Aumento dei TG a digiuno e PostPrandiali
- ➡ Elevati livelli di VLDL e IDL per
 - ➡ ↑ disponibilità dei FFA da parte del tessuto adiposo (IR effect)
 - ➡ ↑ uptake epatico dei Kilomicroni remnants (↑ disponibilità di FFA)
 - ➡ ↑ della Lipogenesi epatica de novo (IR effect)
 - ➡ ↓ della clearance plasmatica (competizione sulle LPL e HL con i kilomicroni per la Iperlipemia postprandiale)
- ➡ LDL aumentate o normali ma piccole e dense e con un maggior numero di particelle a parità di livelli di colesterolo
- ➡ Bassi livelli di HDL

Cosa dicono le linee Guida



Evoluzione delle linee guida per il diabete

- ✓ Gli interventi volti a migliorare i parametri lipidici rappresentano una strategia fondamentale nella prevenzione e nel controllo del rischio CV
- ✓ Negli ultimi anni si è osservato un progressivo spostamento temporale dell'inizio della terapia antidislipidemica (**EARLIER IS BETTER**)
- ✓ Anche gli obiettivi terapeutici sono stati resi più aggressivi (**LOWER IS BETTER**)
- ✓ Il raggiungimento del target terapeutico nel pz diabetico costituisce una questione sempre più pressante

Screening e Monitoraggio



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2009-2010

Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Il rapporto apoB/apoA1 può costituire un ulteriore indice di rischio cardiovascolare nel diabetico (rischio elevato: uomini $> 0,9$, donne $> 0,8$). (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

TC is recommended to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.

I

C

LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis for screening and risk

I

C

Apo B should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.

IIa

C

for risk estimation.

HDL-C is a strong risk factor and is recommended to be used for risk estimation.

I

C

Non-HDL-C should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.

IIa

C

Quali i Target da raggiungere



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2009-2010

▶ Il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori < 100 mg/dl. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

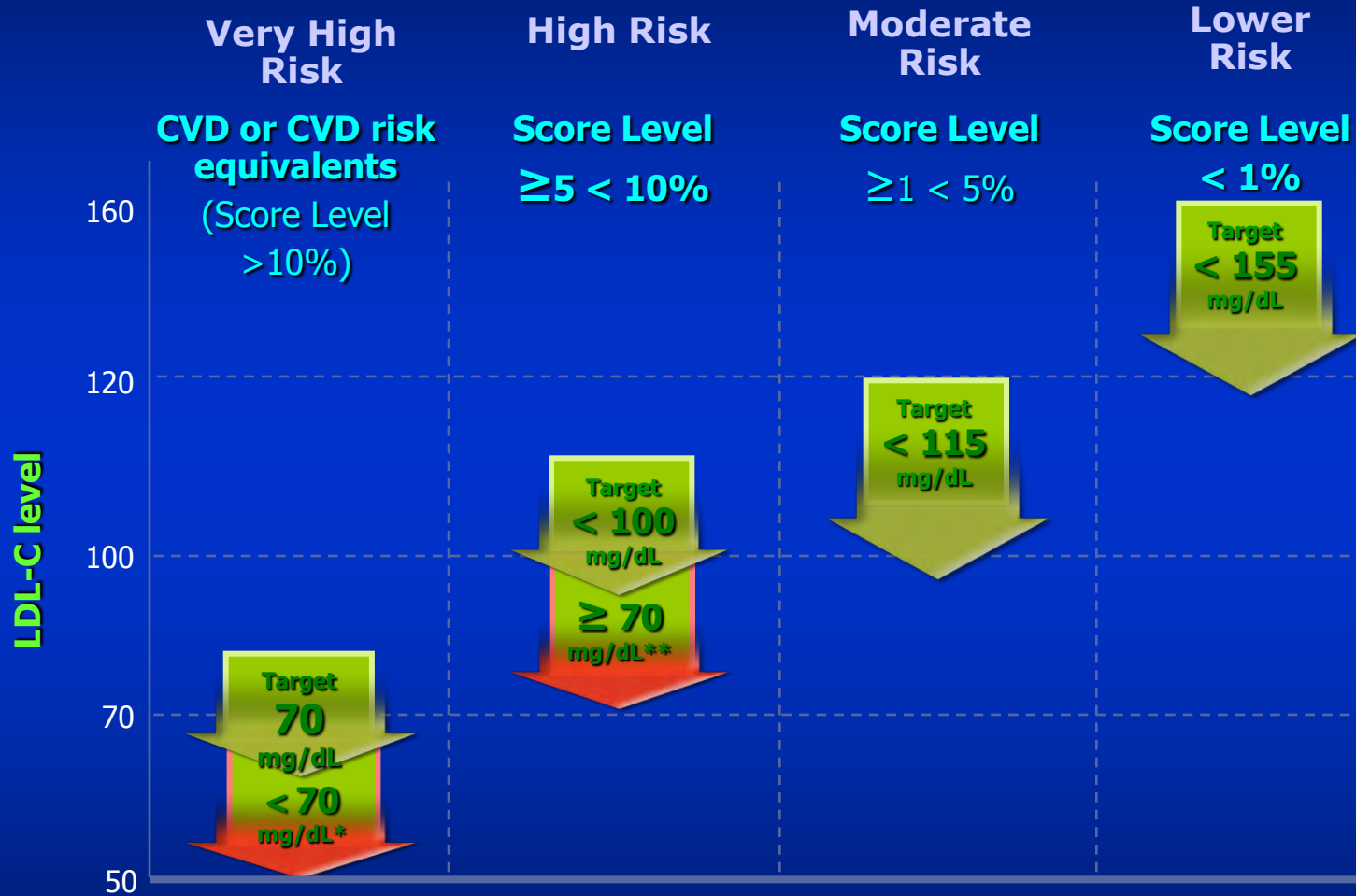
▶ Nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, valori di colesterolo LDL < 70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico opzionale. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

▶ Anche i valori di apoB (< 90 mg/dl o 80 mg/dl nei pazienti a rischio molto elevato) possono essere utilizzati come obiettivo secondario in particolare nei pazienti con trigliceridemia > 200 mg/dl tenendo, però, presente che ci sono dei costi aggiuntivi e che le metodiche di dosaggio non sono ancora uniformemente standardizzate. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione C**)

▶ Ulteriori obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi < 150 mg/dl e di colesterolo HDL > 40 mg/dl nell'uomo e > 50 mg/dl nella donna. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

▶ Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) in particolare nei diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

ESC/EAS Guidelines: LDL-C Goals (European Heart Journal 2011)

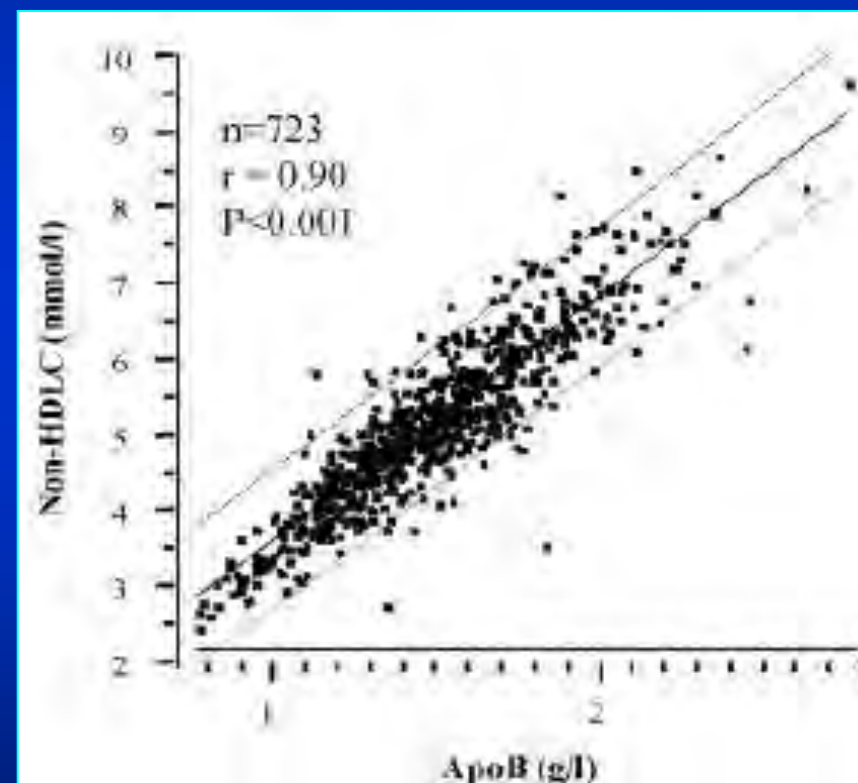
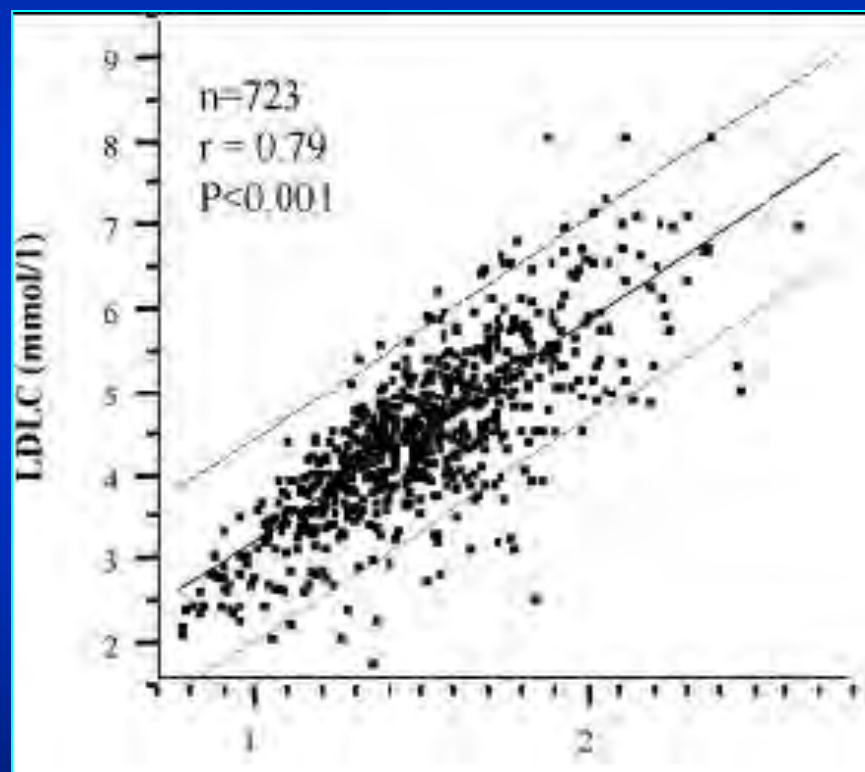


* Therapeutic option in very high risk patients and in patients with high TG, non-HDL-C < 100 mg/dL; ** Therapeutic option; 70 mg/dL=1.8 mmol/L; 100 mg/dL=2.6 mmol/L; 130 mg/dL=3.4 mmol/L; 160 mg/dL=4.1 mmol/L

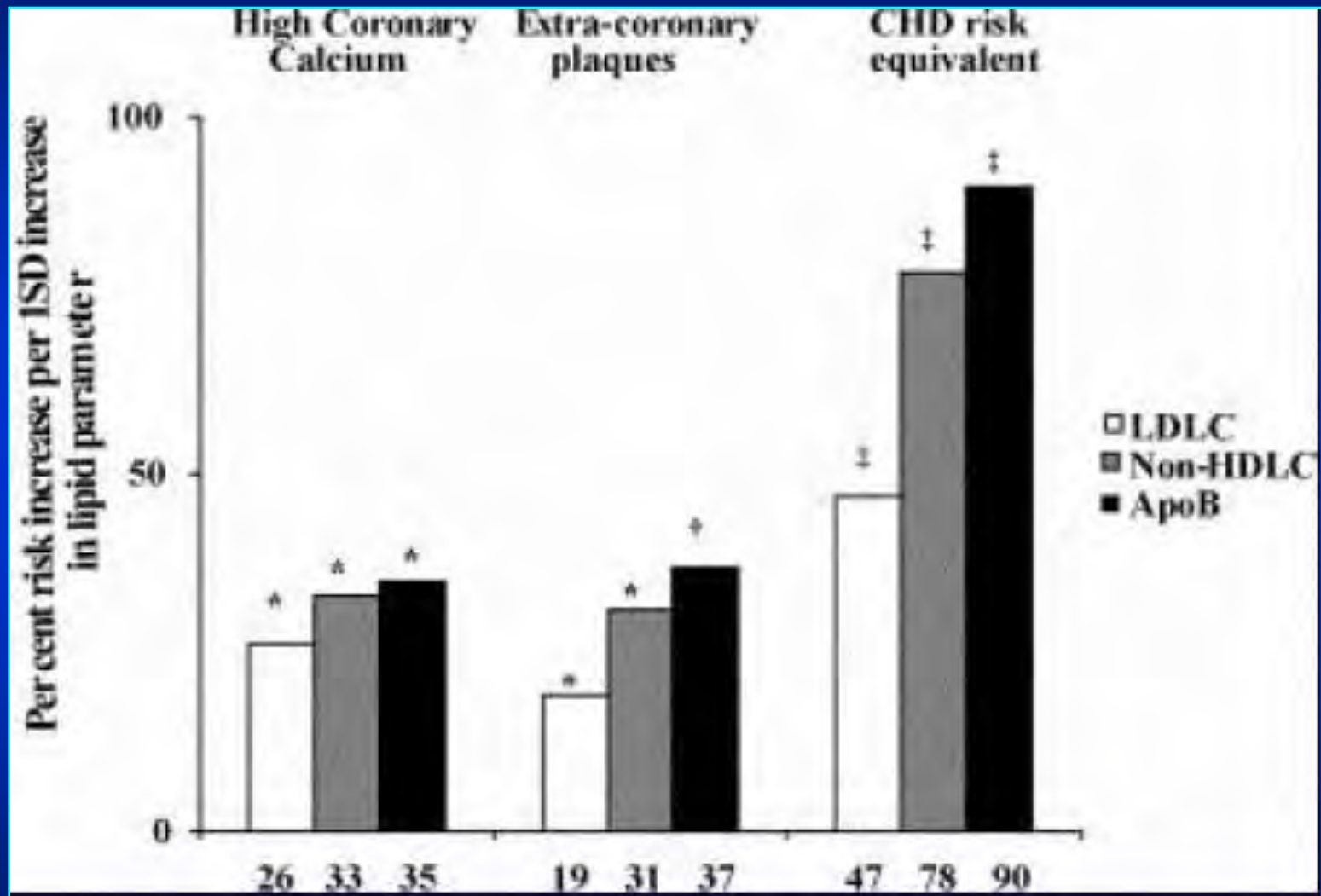
Non-HDL-C Goals in Patients with SM, DMT2, CHD, CKD

Risk category	Non-HDL-C goal (mg/dL)
CHD or CHD risk equivalents Score Level $\geq 10\%$ very High risk	<100
Score Level $\geq 5 < 10\%$ High risk	<130
Score Level $> 1 < 5\%$ (moderate risk)	<160
Score Level $< 1\%$ (lower risk)	<190

APOB VS LDLC AND NONHDLc



APOB VS LDLC AND NONHDLC



Strategie nel trattamento della Dislipidemia diabetica nell'adulto



Il Buono

HDLCol.



Il Brutto

Trigliceridi



Il Cattivo

**LDLCol/non
HDLCol.**

Strategie nel trattamento della Dislipidemia diabetica nell'adulto

■ Riduzione del Colesterolo LDL e NON HDL

- **Prima Scelta** : Inibitori delle HMG CoA reductase (statine)
- **Seconda scelta**: fenofibrato/Ac.Nicotinico
- **Terza scelta**: Aggiunta Ezetimibe o fenofibrato se non a target

■ Aumento del Colesterolo HDL

- Interventi sullo stile di vita come calo ponderale, aumento della attività fisica, smettere di fumare
- Controllo adeguato della glicemia
- Acido Nicotinico, se controindicato fibrati

■ Riduzione dei trigliceridi

- Controllo adeguato della glicemia
- derivati dell'ac.fibrico (gemfibrozil, fenofibrato)
- Acidi Grassi Omega 3
- Ac Nicotinico
- Statine (sono moderatamente efficaci ad alte dosi nei sgg con Ipertrigliceridemia ed elevato LDL colesterolo)

Conclusioni

- *La riduzione del LDL-Colesterolo rimane il target principale delle terapie antidislipidemiche e Cardiovascolari*
- *L'HDL-Colesterolo è un importante fattore di rischio CHD, ed anche piccoli aumenti delle HDL-C possono conferire benefici sostanziali nella prevenzione delle CVD*
- *Una terapia che preveda il contemporaneo intervento sia sui livelli di LDL che di HDL andrebbe sempre considerata nei pazienti con elevato rischio CVD*
- *In considerazione del ruolo che i Trigliceridi hanno nel metabolismo sia delle LDL che delle HDL un concomitante intervento sulle Ipertrigliceridemie andrebbe sempre associato e perseguito*

Grazie per l'attenzione.....!!!!!!



Consensus Statement from the American Diabetes Association and The American College of Cardiology Foundation

Reviews/Commentaries/ADA Statements

CONSENSUS STATEMENT

Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk

Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation

JOHN D. BRUNZELL, MD, FACP¹
MICHAEL DAVIDSON, MD, FACC²
CARRIE D. FURNBERG, MD, PHD³
ANDREW S. GOLD, MD⁴

BARBARA V. HOWARD, PHD⁵
JAMES H. STEIN, MD, FACC, FACP⁶
JOSEPH L. WITZTUM, MD⁷

targets. Many patients with CMR or diabetes have relatively normal levels of LDL cholesterol but increased levels of small dense LDL and other atherogenic lipoproteins.



DIABETES CARE, VOLUME 31, NUMBER 4, APRIL 2008

