

XX CONGRESSO  
NAZIONALE  
2015 

Centro Congressi  
Magazzini del Cotone  
Genova  
13|16  
MAGGIO 2015

L'Evoluzione della  
Diabetologia alla luce del  
Piano Nazionale Diabete



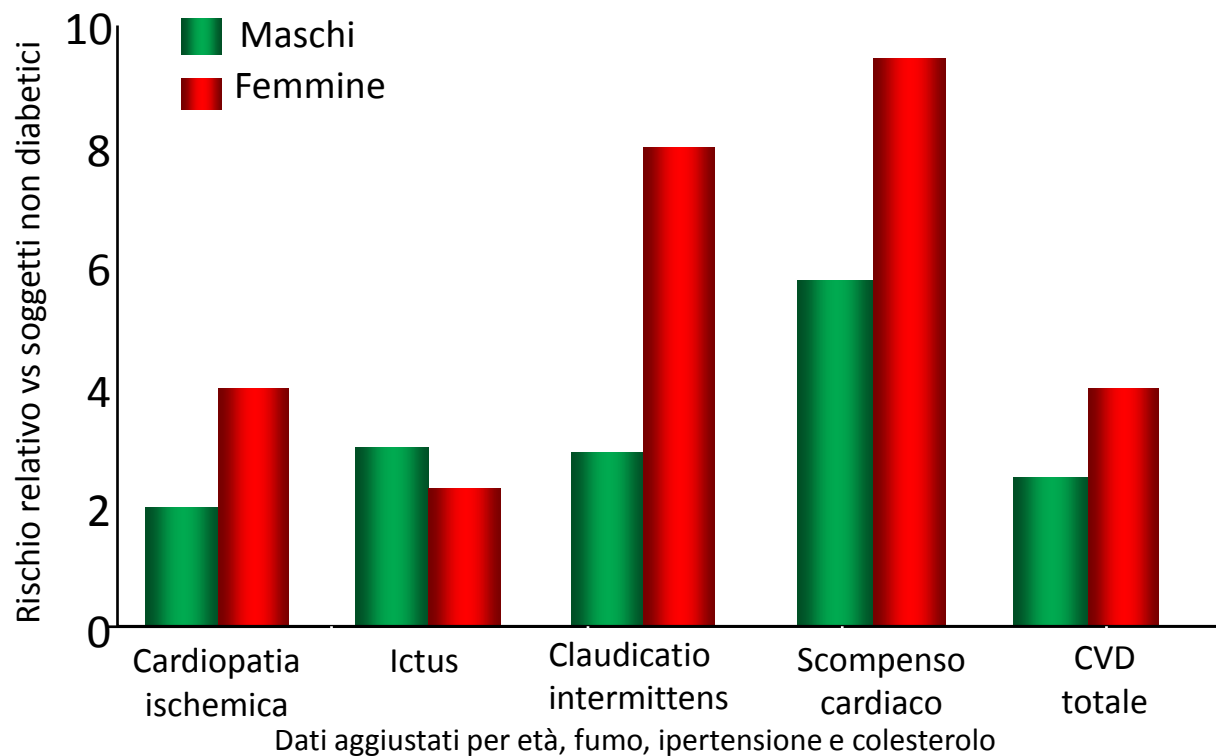
***Incontro con l'esperto  
lipidi 1  
SALA BORA  
15 MAGGIO 2015***

- Dott.ssa Maria Chantal Ponziani
- Aou Maggiore della Carita' di Novara
- Consigliere nazionale AMD



## Rischio di malattie cardiovascolari nei diabetici

(Framingham Heart Study, 30-yr follow-up)

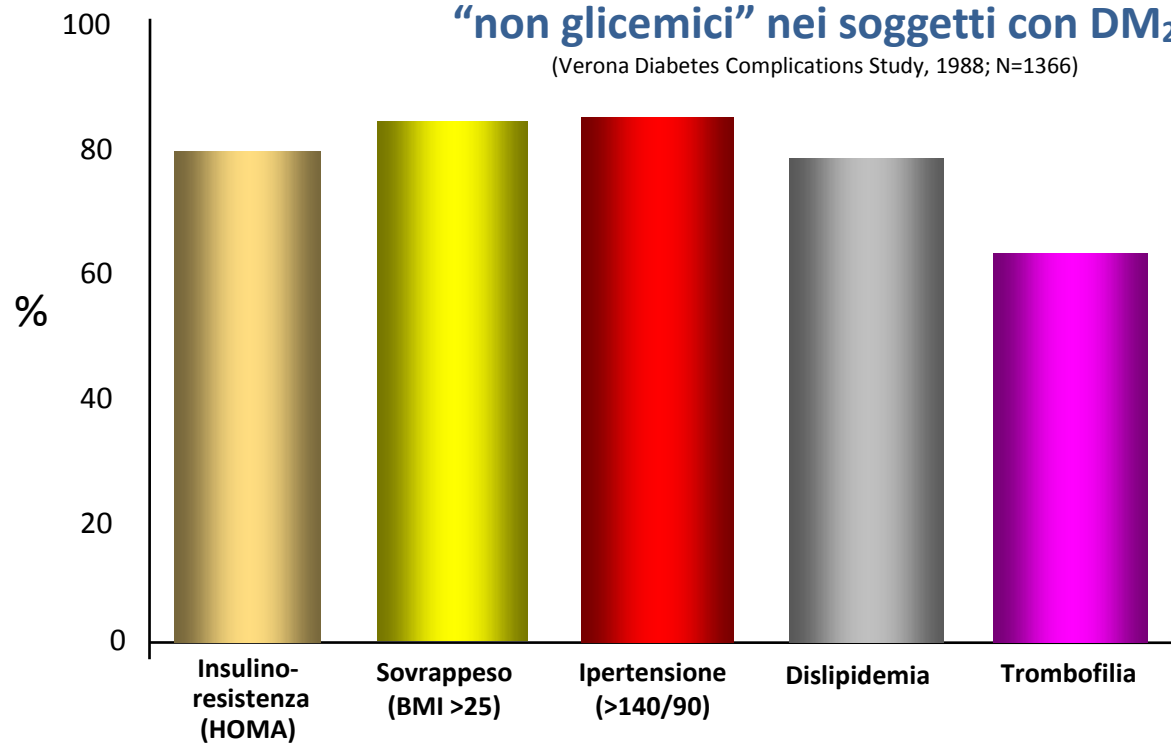




## Prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare

### “non glicemici” nei soggetti con DM<sub>2</sub>

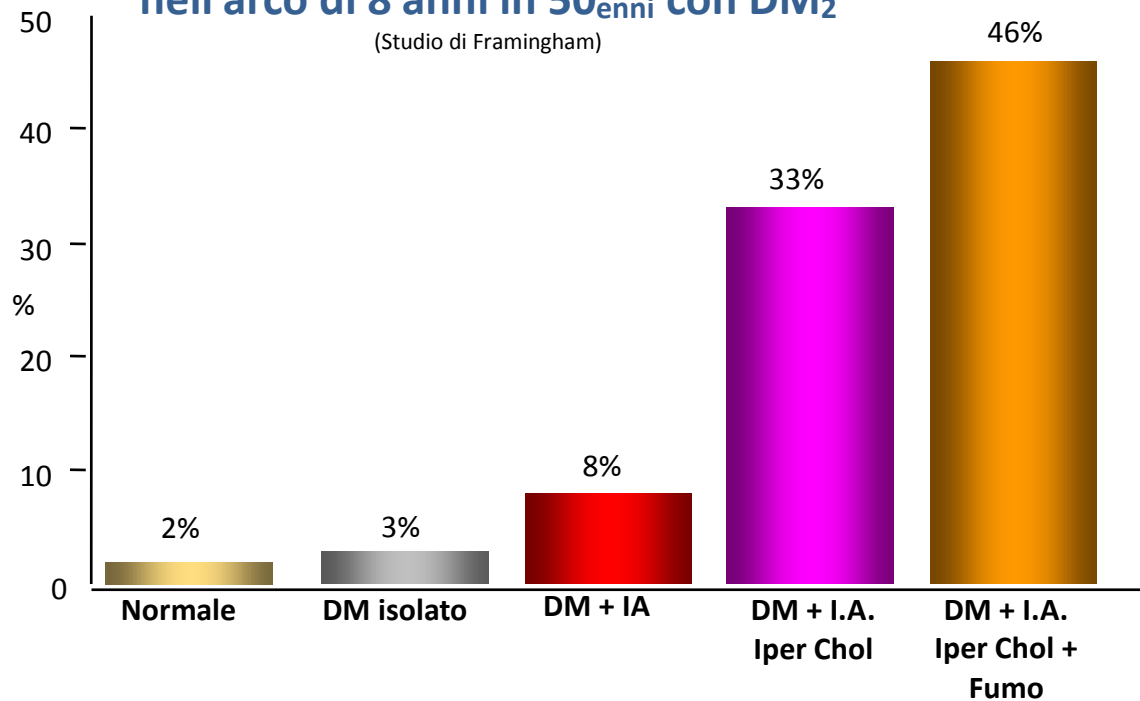
(Verona Diabetes Complications Study, 1988; N=1366)





## Incidenza cumulativa di CVD nell'arco di 8 anni in 50enni con DM<sub>2</sub>

(Studio di Framingham)





## Concentrazione plasmatica media dei lipidi alla diagnosi di DM2 - UKPDS

Uomini

Donne

Tipo 2

Controlli

Tipo 2

Controlli

|               |      |     |      |     |
|---------------|------|-----|------|-----|
| Numero di Pz  | 2139 | 52  | 1574 | 143 |
| CT (mg/dl)    | 213  | 205 | 224  | 217 |
| LDL-C (mg/dl) | 139  | 132 | 151* | 135 |
| HDL-C (mg/dl) | 39** | 43  | 43*  | 55  |
| TG (mg/dl)    | 159* | 103 | 159* | 95  |

\* P<0.001, \*\* P<0.02 confronto tipo 2 vs. controlli

UKPDS Group. *Diabetes Care* 1997;20:1683-1687.

XX CONGRESSO  
NAZIONALE  
2015 

Centro Congressi  
Magazzini del Cotone  
Genova  
13|16  
MAGGIO 2015

L'Evoluzione della  
Diabetologia alla luce del  
Piano Nazionale Diabete



## Bassi livelli di C-HDL



### LA TRIADE ATEROGENETICA

LDL piccole e dense

Incremento delle lipoproteine  
ricche in trigliceridi



## Priorità per la riduzione del rischio per CHD

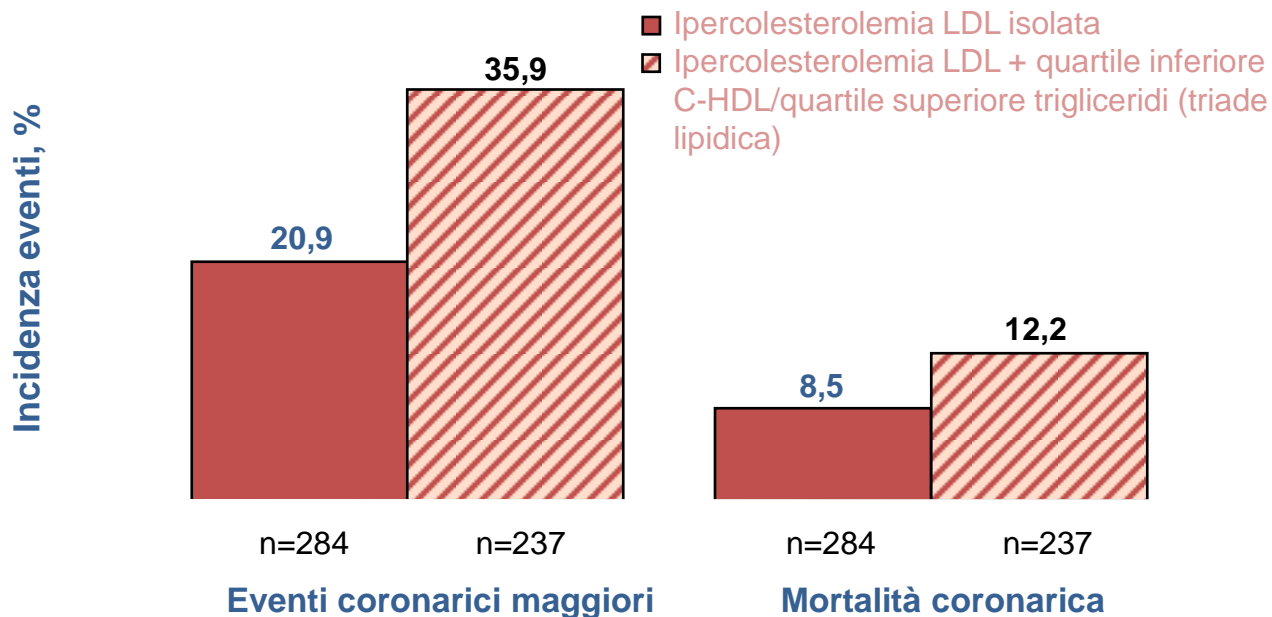
1. Colesterolo LDL
2. Colesterolo HDL
3. HbA<sub>1c</sub>
4. Pressione Sistolica
5. Fumo

United Kingdom Prospective Diabetes Study  
(UKPDS)



LA "TRIADE LIPIDICA" AUMENTA IL RISCHIO CORONARICO RISPETTO ALL'IPERCOLESTEROLEMIA LDL ISOLATA

**Analisi per sottogruppi del braccio placebo dello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**



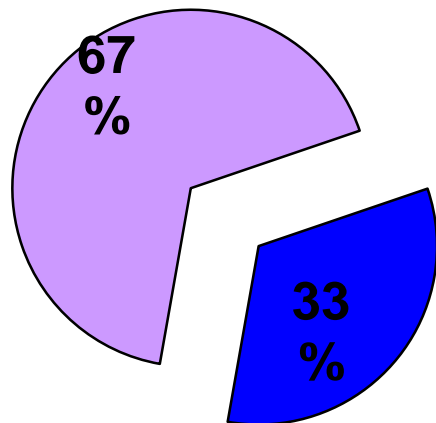
LDL= low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein  
Tratto da Ballantyne CM et al. *Circulation*. 2001;104:3046-3051.





## PAZIENTI CON LIVELLO DI C-LDL PARI O INFERIORE A 2,6 MMOL/L HANNO AVUTO EVENTI VASCOLARI

n=2191



■ C-LDL <2,6 mmol/L

■ C-LDL >2,6 mmol/L

• STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE CONDOTTO IN UK SU  
19.882 PAZIENTI DI ETÀ >35 ANNI

- SU 2191 PAZIENTI TRATTATI CON STATINA CHE HANNO SUBITO UN EVENTO CV/CB, IL **67%** AVEVA RAGGIUNTO UN LIVELLO DI C-LDL PARI A 2,6 MMOL/L
  - IL **33%** DEI 2191 PAZIENTI CHE HANNO AVUTO UN EVENTO CV NON HA RAGGIUNTO UN LIVELLO DI C-LDL DI 2,6 MMOL/L
- DEI PAZIENTI CON UN EVENTO CV/CB E
  - CON C-LDL <2,6 MMOL/L, IL **38,6%** AVEVA UN BASSO C-HDL E/O ELEVATI TRIGLICERIDI
  - CON C-LDL >2,6 MMOL/L, IL **43,9%** AVEVA UN BASSO C-HDL E/O ELEVATI TRIGLICERIDI

Caratteristiche dei pazienti: avevano assunto una statina per ≥6 settimane, disponibilità di >2 anni di storico valori di laboratorio prima e dopo il trattamento con statina, nessun altro farmaco assunto per la dislipidemia e almeno 1 analisi completa del profilo lipidico prima e dopo l'inizio del trattamento con statina. Il follow-up è durato cinque anni.

LDL= *low-density lipoprotein*; HDL = *high-density lipoprotein*; CV = cardiovascolare CB = cerebrovascolare

Phatak H et al. Poster presentato al congresso dell'European Atherosclerosis Society; 10–13 giugno 2007: Helsinki, Finlandia. Poster P016-441.



## ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE PER IL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA

| Farmaco/Classe              | Effetti lipidici  | Risultati clinici  | Effetti collaterali   |
|-----------------------------|---|--|---|
| <b>Statine</b>              | C-LDL ↓18%–55%<br>C-HDL ↑ 5%–15%<br>TG ↓ 7%–30%               | ↓ Eventi coronarici maggiori, morte per CHD, ictus, mortalità totale e procedure coronariche | Miopatia<br>↑ Enzimi epatici  |
| <b>Niacina</b>              | C-LDL ↓ 5%–25%<br>C-HDL ↑15%–35%<br>TG ↓ 20%–50%              | ↓ Eventi coronarici maggiori ?<br>↓ Mortalità totale   | Flushing<br>Iperglicemia<br>Iperuricemia (gotta)<br>Disturbi GI superiore<br>Epatotossicità |
| <b>Fibrati</b>              | C-LDL ↓ 5%–20% <sup>a</sup><br>C-HDL ↑10%–20%<br>TG ↓ 20%–50% | ↓ Eventi coronarici maggiori   | Dispepsia<br>Calcoli biliari<br>Morti per CHD inspiegate (studio OMS)                       |
| <b>Sequestranti biliari</b> | C-LDL ↓15%–30%<br>C-HDL ↑ 3%–5%<br>TG No Δ                    | ↓ Eventi coronarici maggiori e morti per CHD   | Disturbi GI<br>Costipazione<br>↓ Assorbimento di altri farmaci                              |

<sup>a</sup> Potrebbe essere maggiore nei pazienti con TG elevati

LDL= *low-density lipoprotein*; HDL = *high-density lipoprotein*; TG = trigliceridi; OMS = Organizzazione Mondiale per la Sanità; CHD (*coronary heart disease*) = malattia coronarica; GI = gastrointestinale  
Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486–2497.

Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes

## *Conclusions :*

A 6-week treatment with ezetimibe and simvastatin, compared to simvastatin alone, positively influences lipoprotein profile both at fasting and postprandially in type 2 diabetic patients by favouring the production of cholesterol-poor chylomicrons and VLDL particles that have less atherogenic potential.



Figura 2. Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico [ref. 1])

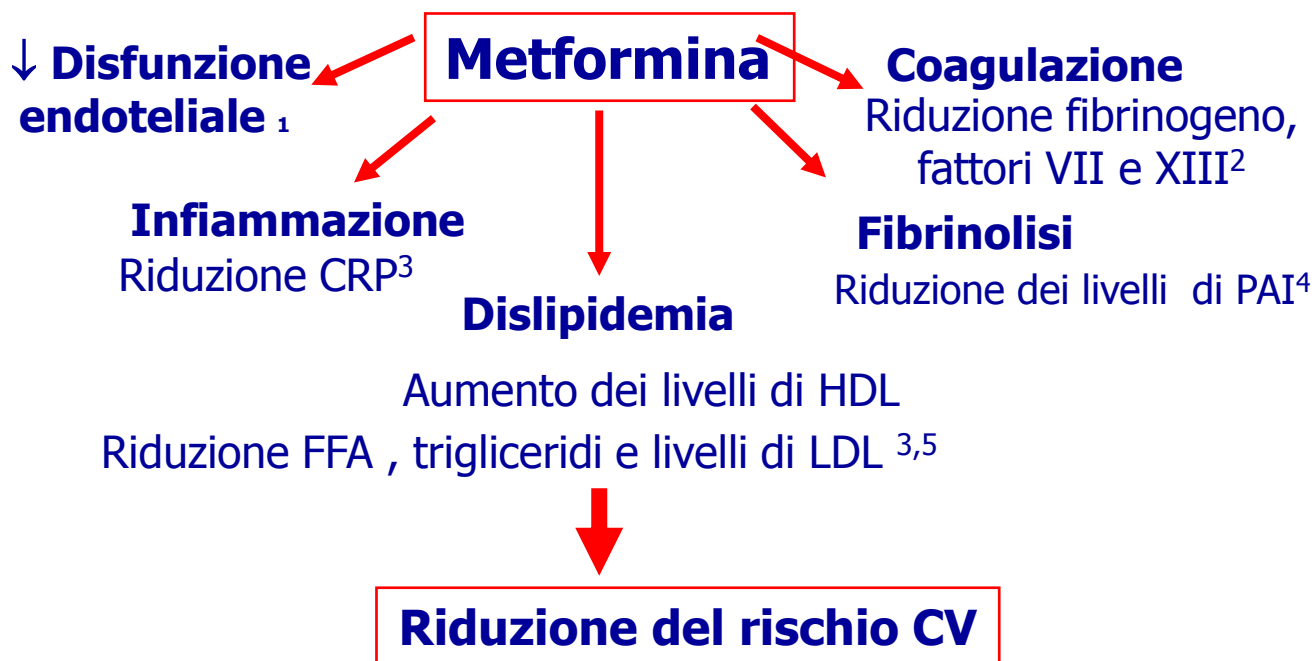


Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die



| Add on a metformina        | Ipglic. | Peso | Effetti indesid.        | CVD    | Fattori rischio CV | Scomp. cardiaco | Effetti GI | Costo   |
|----------------------------|---------|------|-------------------------|--------|--------------------|-----------------|------------|---------|
| Gliptina                   | 1A      | 1B   | Rari                    | 1A     | 1B                 | 2B (2)          | 1A         | Elevato |
| A.R. GLP-1                 | 1A      | 1A   | Non indicato in IRC     | 3B     | 1A                 | 2B              | 1C         | Elevato |
| Sulfonilurea o repaglinide | 1D      | 1D   | Non indicato in IRC (3) | 3C (2) | 1B                 | 1B              | 1A         | Basso   |
| Pioglitazione              | 1A      | 1D   | Fratture                | 1A     | 1A                 | 1E              | 1A         | Medio   |
| Acarbosio                  | 1A      | 1D   | Rari                    | 2B     | 2B                 | 3C              | 1C         | Basso   |
| Gliflozina                 | 1A      | 1A   | Infezioni GU            | 3C     | 2B                 | 2B              | 1A         | ???     |
| Insulina basale            | 1D      | 1A   | Rari                    | 1B     | 1A                 | 1B              | 1A         | Medio   |

In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che



**La metformina ha favorevoli effetti sui fattori di rischio cardiovascolari**

<sup>1</sup>Mather KJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1344–50.

<sup>2</sup>Standeven KF, et al. *Diabetes* 2002; 51:189–197.

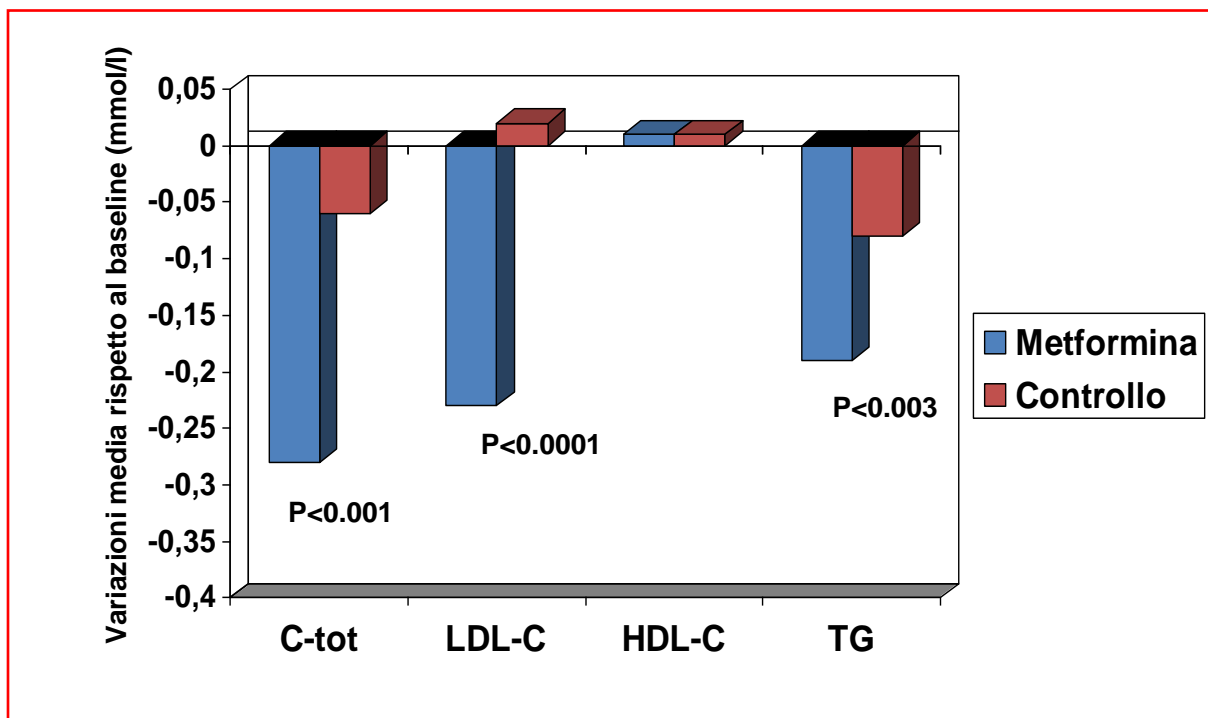
<sup>3</sup>Chu NV, et al. *Diabetes Care* 2002; 25:542–549.

<sup>4</sup>Kirpichnikov D, et al. *Ann Int Med* 2002; 137:25–33.

<sup>5</sup>DeFronzo RA, et al. *N Engl J Med* 1995; 333:541–549.

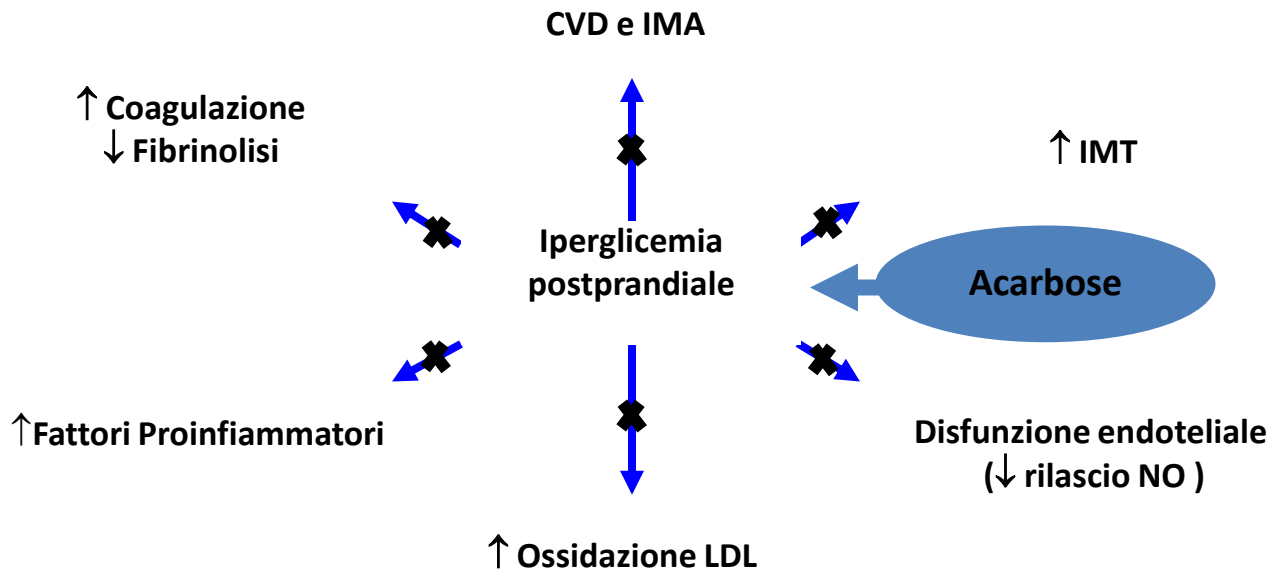


## METFORMINA E PROFILO LIPIDICO



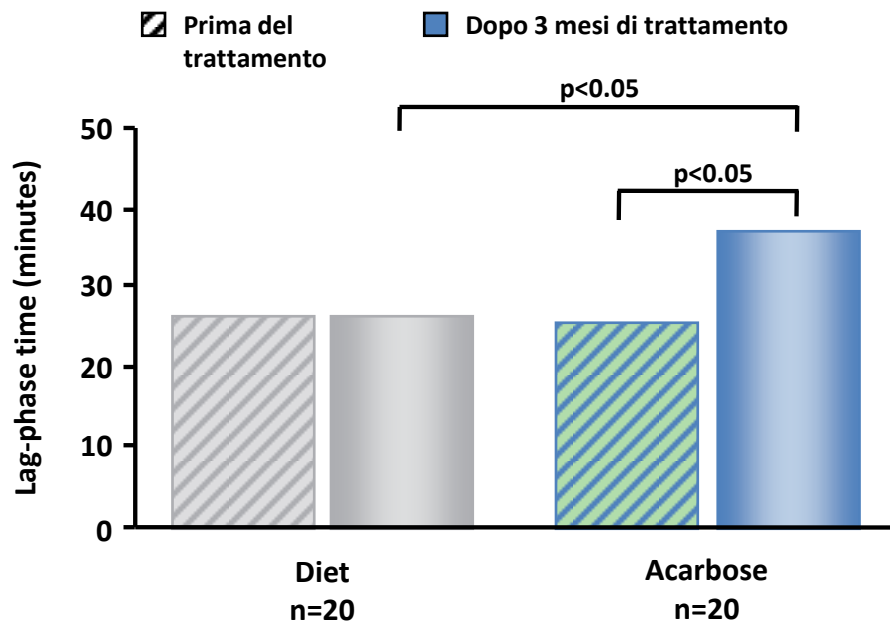


## EFFETTI DI ACARBOSE SUI MARKERS DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE





## LA TERAPIA CON ACARBOSE RIDUCE LA OSSIDAZIONE DELLE LDL IN INDIVIDUI CON IGT



LDL lag-phase time is a marker of LDL oxidation;  
a long lag-phase time indicates a low level of LDL oxidation





## Pioglitazone

### Inflammation

Riduzione CRP

Inibizione

attivazione macrofagi e  
produzione citochine

### Effetti antiipertensivi

### Dislipidemia

Aumento dei livelli di

HDL  
Riduzione FFA , trigliceridi e livelli di LDL

### Azione antiossidante



### Fibrinolisi

Riduzione dei livelli di PAI

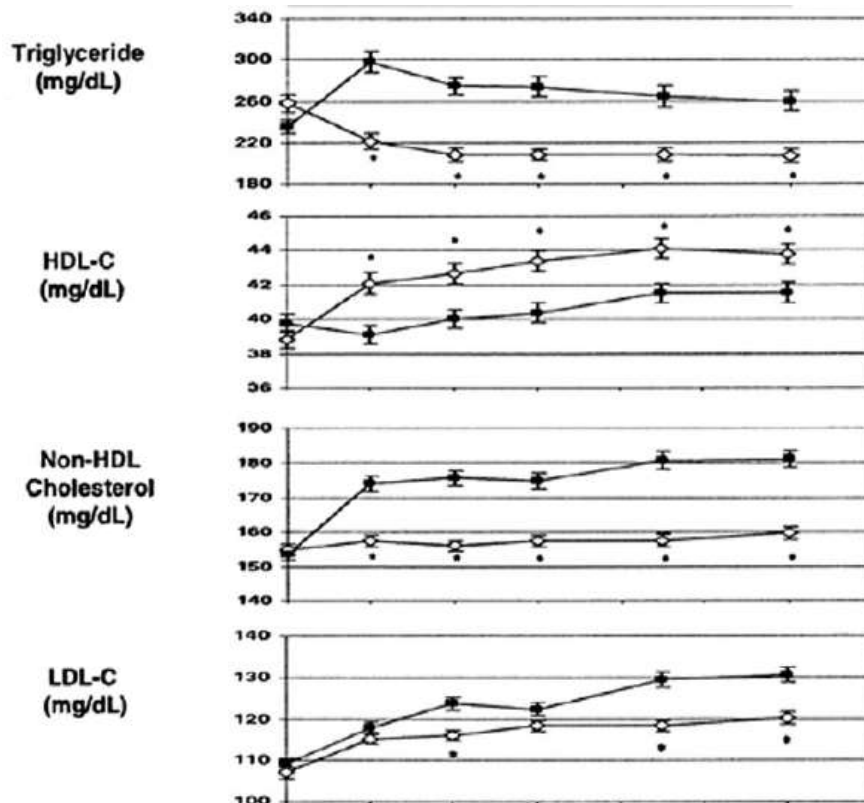
## Riduzione del rischio CV

Il pioglitazone ha favorevoli effetti sui fattori di rischio  
cardiovascolari



PIO   
ROSI 

\* p<0.001 between treatment groups  
+ p<0.05 between treatment groups



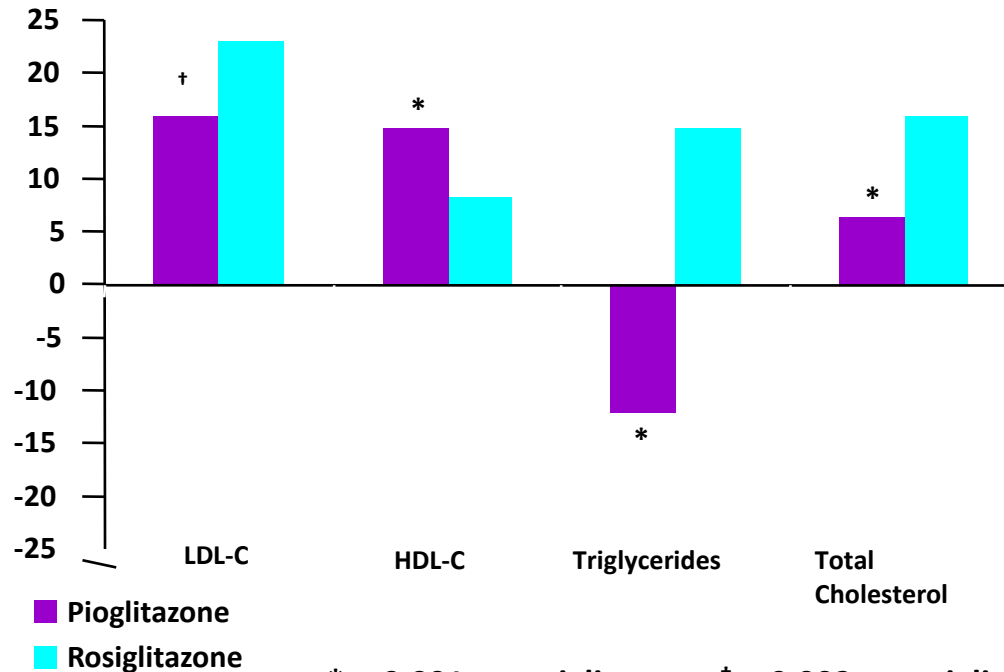
Inzucchi SE et al. Circulation 2008;117:440-449

Glitazoni e compenso lipidico



## Glitazoni e compenso lipidico

Calculated % change from baseline to 1 year

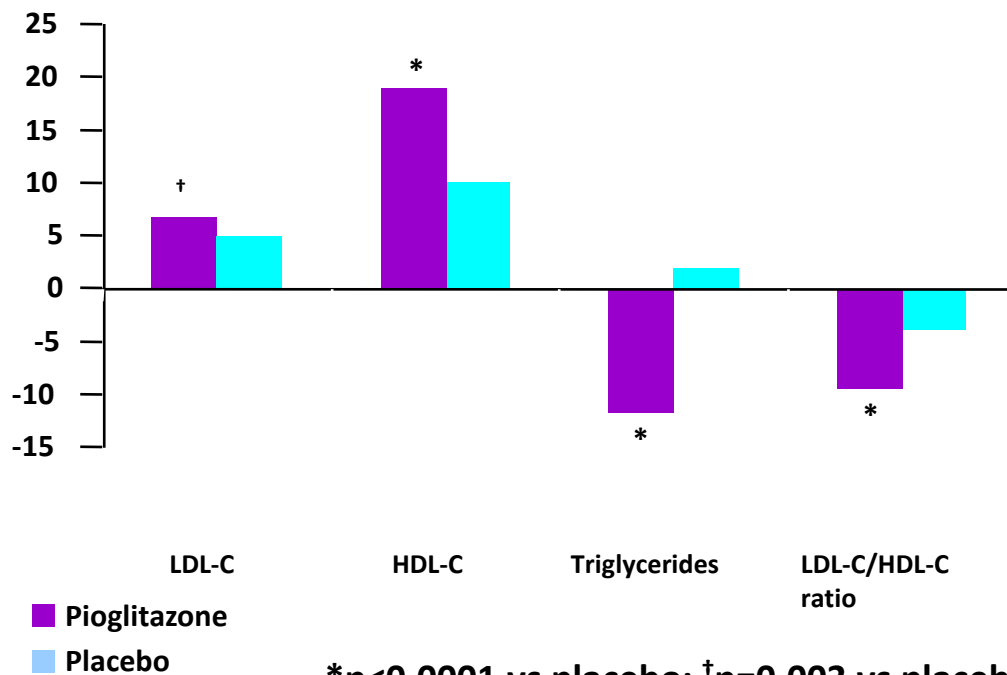


\*p<0.001 vs rosiglitazone; †p=0.002 vs rosiglitazone



## Glitazoni e compenso lipidico

Calculated % change from baseline to 3 year



\*p<0.0001 vs placebo; †p=0.003 vs placebo



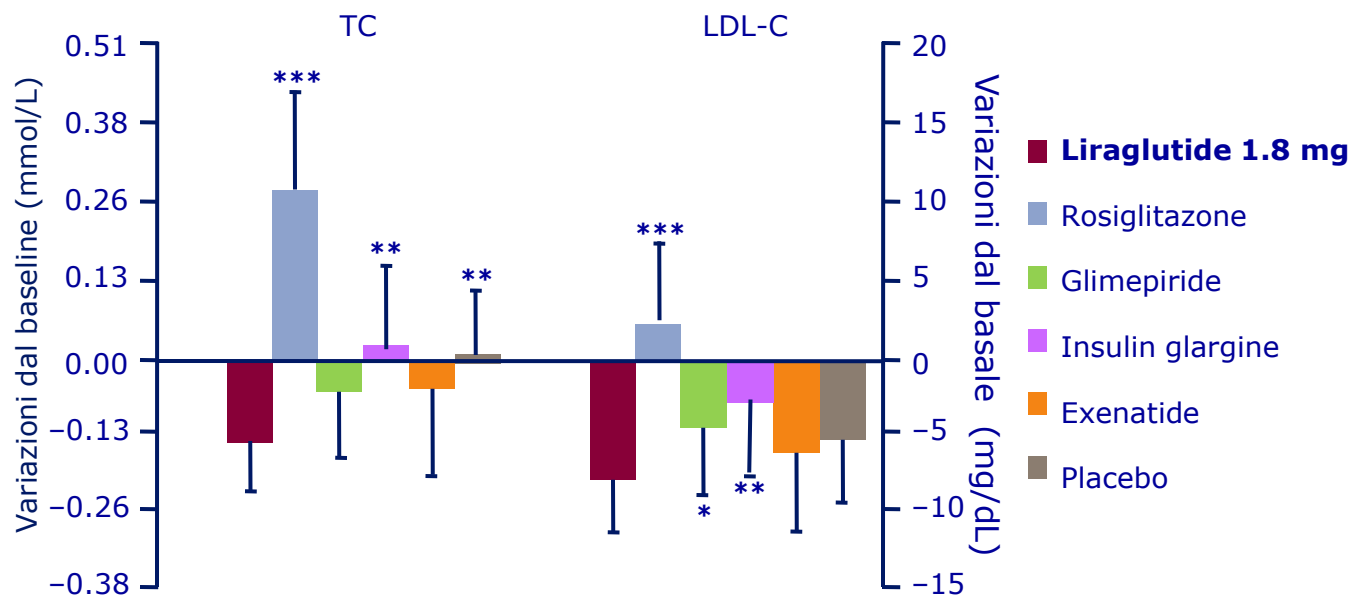
## Effetti sui fattori di rischio cardiovascolare del trattamento con exenatide per un periodo di 3,5 anni

*Table 2. Improvement in cardiovascular risk factors with 3.5 years of exenatide treatment (n = 151)*

| Cardiovascular risk factor      | Baseline<br>(mean ± SEM) | Change from<br>baseline<br>(mean ± SEM) | Mean<br>% change | 95% CI         | p-value |
|---------------------------------|--------------------------|---|------------------|----------------|---------|
| Triglycerides (mg/dL)           | 225.1 ± 11.6             | -44.4 ± 12.1                            | -12              | -68.3 to -20.5 | 0.0003  |
| Total cholesterol (mg/dL)       | 184.4 ± 3.0              | -10.8 ± 3.1                             | -5               | -17.0 to -4.6  | 0.0007  |
| HDL-C (mg/dL)                   | 38.6 ± 0.8               | 8.5 ± 0.6                               | +24              | 7.2 to 9.7     | <0.0001 |
| LDL-C (mg/dL)                   | 113.7 ± 2.7              | -11.8 ± 2.9                             | -6               | -17.5 to -6.1  | <0.0001 |
| Systolic blood pressure (mmHg)  | 129.3 ± 1.0              | -3.5 ± 1.2                              | -2               | -5.9 to -1.0   | 0.0063  |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 79.2 ± 0.6               | -3.3 ± 0.8                              | -4               | -4.9 to -1.7   | <0.0001 |



LEAD 1-6: meta-analisi



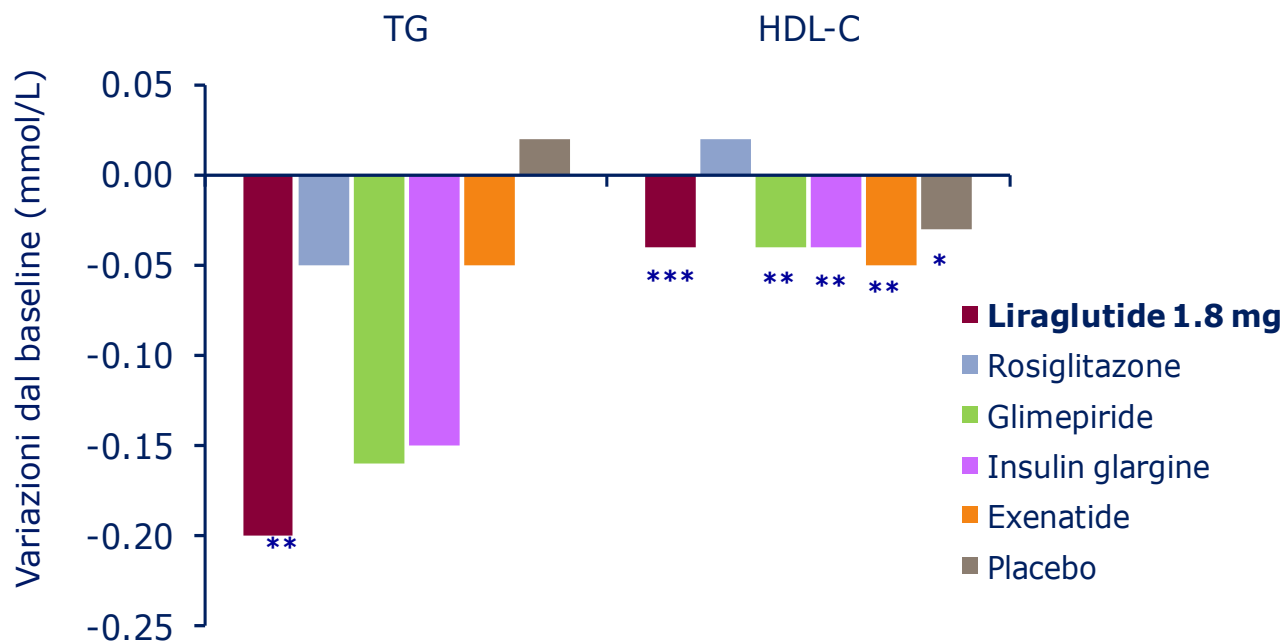
\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  vs. liraglutide  
Dati espressi come valori medi  $\pm$  95% CI

Liraglutide riduce il colesterolo totale e le LDL nei pazienti con diabete tipo 2

Plutzky et al. *Diabetologia* 2009;52(Suppl. 1):S299.



### LEAD-1-6: meta-analisi



\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  vs. baseline  
Dati espressi come valori medi

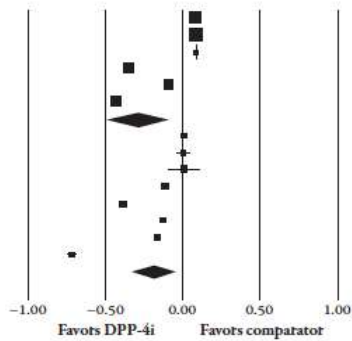
Plutzky *et al.* *Diabetologia* 2009;52(Suppl. 1):S299.

Liraglutide riduce i trigliceridi nei pazienti con diabete di tipo 2



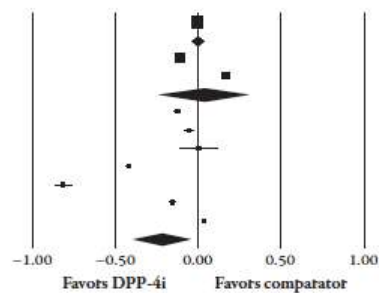
## DPP4-I e Lipidi : Meta-analisi

Difference in means and 95% CI



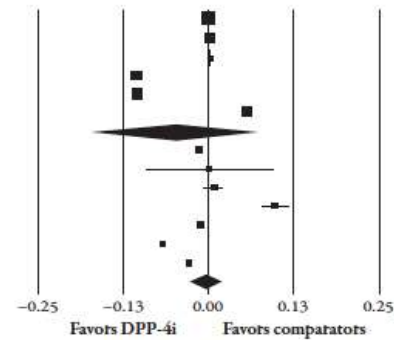
**Colesterolo  
totale**

Difference in means and 95% CI



**Triglicerid  
i**

Difference in means and 95% CI



**Colesterolo  
HDL**





## Effect of Sitagliptin on Lipid Profile in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Erina Shigematsu<sup>a</sup>, Tadashi Yamakawa<sup>a,4</sup>, Kazuaki Kadonosono<sup>b</sup>, Yasuo Terauchi<sup>c</sup>

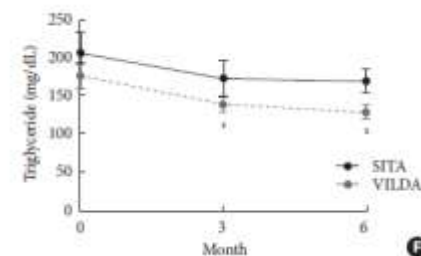
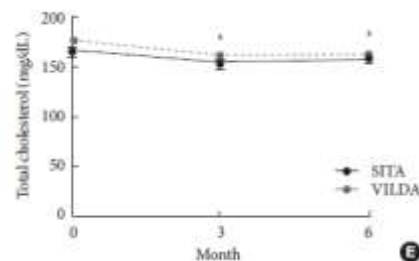
Table 1. Clinical and Laboratory Characteristics at Baseline and After Treatment With Sitagliptin

|                              | Baseline      | 12 weeks      | % Change from baseline 12 weeks |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------------------------|
| Age (years)                  | 61.8 ± 33.9   |               |                                 |
| Sex, men/women               | 247/138       |               |                                 |
| Height (cm)                  | 162.0 ± 9.2   |               |                                 |
| Weight (kg)                  | 64.5 ± 14.5   | 64.3 ± 14.0   | -0.5 ± 5.1                      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )     | 24.4 ± 4.3    |               |                                 |
| Blood levels                 |               |               |                                 |
| TC (mg/dL)                   | 187.5 ± 46.3  | 178.1 ± 40.1* | -3.0 ± 15.6*                    |
| LDL-C (mg/dL)                | 106.7 ± 34.6  | 98.8 ± 28.7*  | -2.5 ± 27.7                     |
| HDL-C (mg/dL)                | 51.0 ± 13.7   | 51.1 ± 13.8   | -0.9 ± 16.4                     |
| TG (mg/dL)                   | 163.9 ± 119.6 | 158.3 ± 128.0 | 1.4 ± 44.4                      |
| Non-HDL-C (mg/dL)            | 136.1 ± 43.1  | 127.1 ± 36.9* | -2.9 ± 19.7*                    |
| Glucose (mg/dL)              | 175.3 ± 64.0  | 148.7 ± 50.1* | -8.7 ± 33.5*                    |
| HbA <sub>1c</sub> (NGSP) (%) | 8.4 ± 1.6     | 7.3 ± 1.0*    | -10.5 ± 12.3*                   |

## The Effect of DPP-4 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes

Eun Yeong Choe<sup>1,\*</sup>, Yongin Cho<sup>1,\*</sup>, Younjeong Choi<sup>1</sup>, Yujung Yun<sup>1</sup>, Hye Jin Wang<sup>2</sup>, Obin Kwon<sup>1,3</sup>, Byung-Wan Lee<sup>1</sup>, Chul Woo Ahn<sup>1,4</sup>, Boong Soo Cha<sup>1,2,4</sup>, Hyun Chul Lee<sup>1,4</sup>, Eun Seok Kang<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Bram Korea 21 Plus Project for Medical Science, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, <sup>4</sup>Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea



XX CONGRESSO  
NAZIONALE  
2015 

Centro Congressi  
Magazzini del Cotone  
Genova  
13|16  
MAGGIO 2015

L'Evolutione della  
Diabetologia alla luce del  
Piano Nazionale Diabete



# E ADESSO

EFFETTI SUL METABOLISMO LIPIDICO DEGLI INIBITORI DEL DPP-IV IN UNA  
POPOLAZIONE UMBRA AFFETTA DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2

---

---

**Autore/i** \* [Digitare qui](#)

Rossi R.\*; Cavallo M.\*; Cruciani C.^; Grilli P. °; Luca G. \*; Calafiore R.\*

**Istituto** \*Dipartimento di Medicina, Università di Perugia e Azienda  
Ospedaliera "S.Maria" di Terni, ^Servizio di Diabetologia ASL UMBRIA2,  
Terni, °Associazione MMG, Perugia

---