

XX CONGRESSO
NAZIONALE
2015 

Centro Congressi
Magazzini del Cotone
Genova
13|16
MAGGIO 2015

L'Evoluzione della
Diabetologia alla luce del
Piano Nazionale Diabete



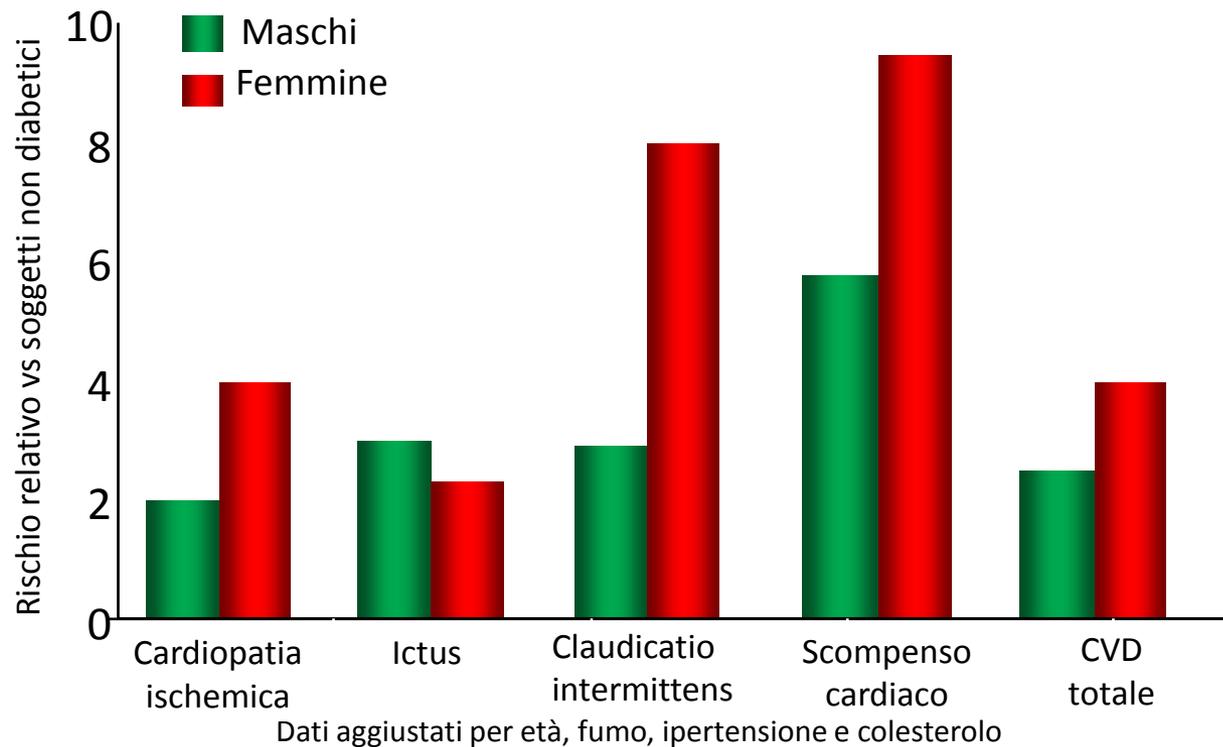
***Incontro con l'esperto
lipidi 1
SALA BORA
15 MAGGIO 2015***

- 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)

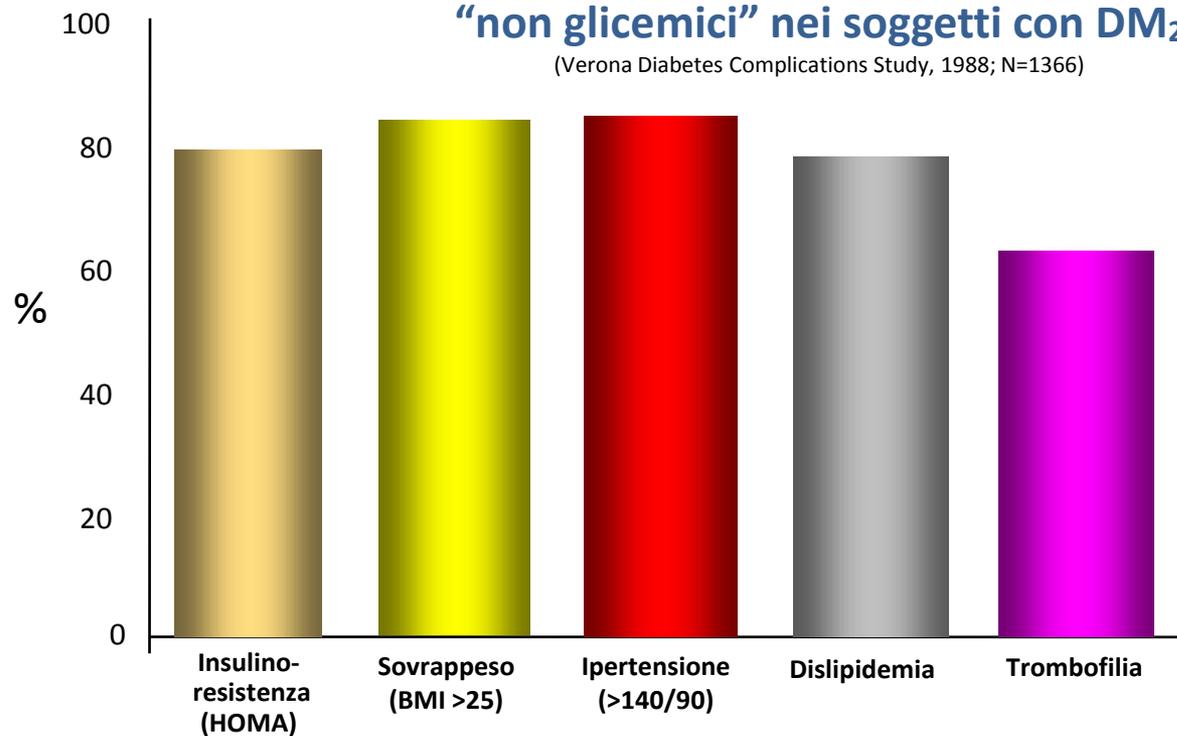




Prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare

“non glicemici” nei soggetti con DM₂

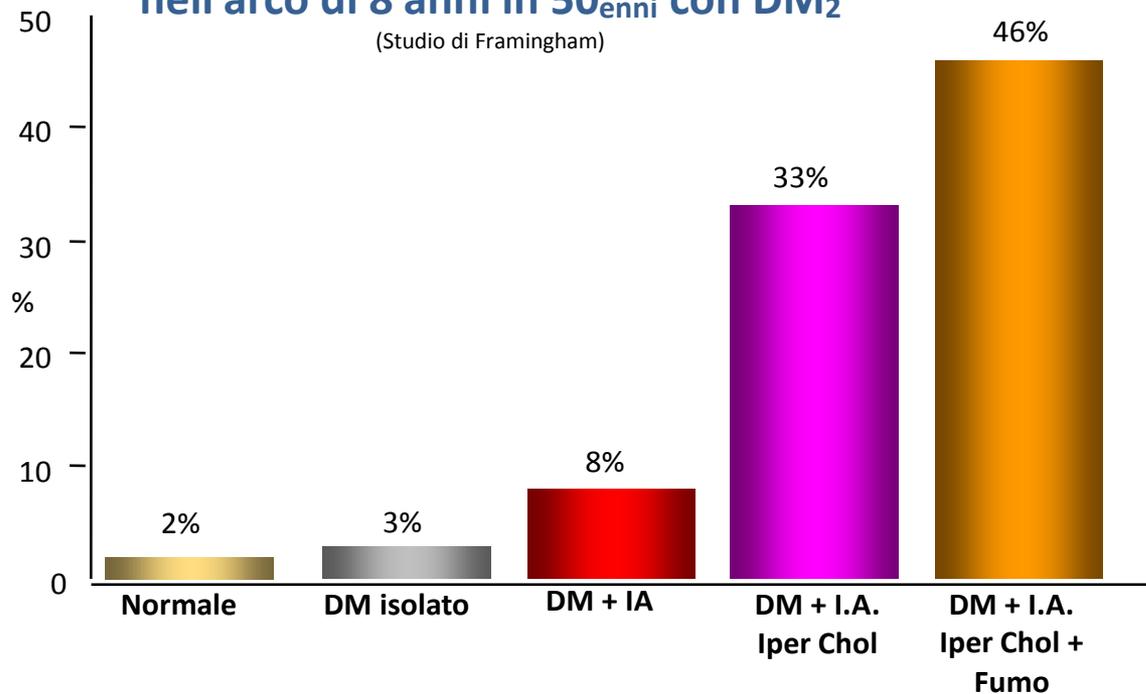
(Verona Diabetes Complications Study, 1988; N=1366)





Incidenza cumulativa di CVD nell'arco di 8 anni in 50enni con DM₂

(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

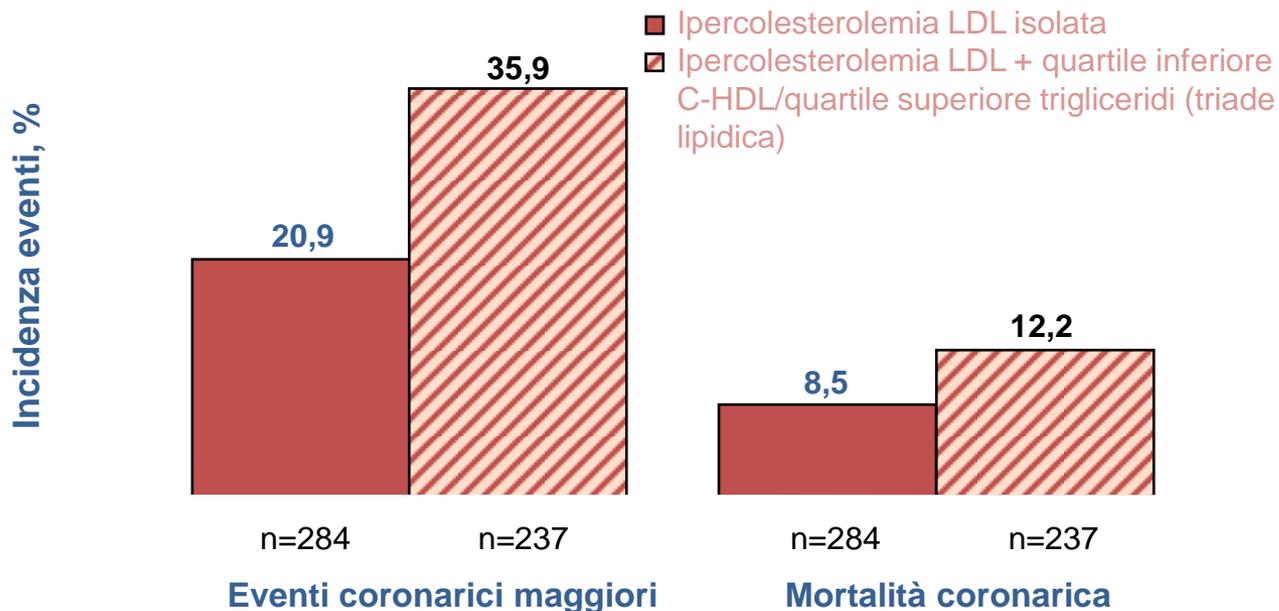
1. Colesterolo LDL
2. Colesterolo HDL
3. HbA_{1c}
4. Pressione Sistolica
5. Fumo

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)

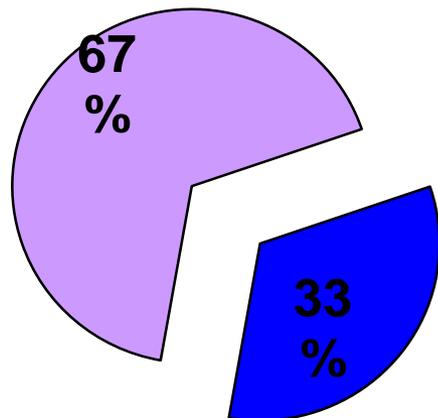


LDL= *low-density lipoprotein*; HDL = *high-density lipoprotein*
Tratto da Ballantyne CM et al. *Circulation*. 2001;104:3046-3051.



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

^a 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])

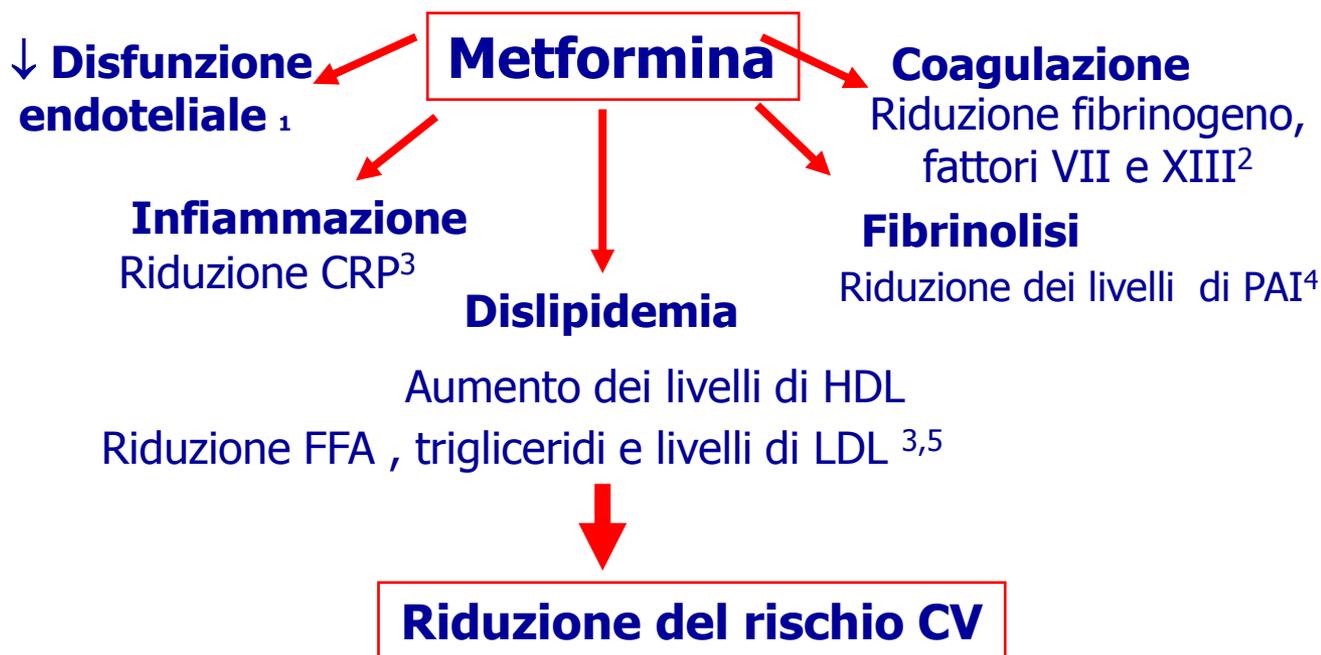


Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die



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
Glifozina	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

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

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

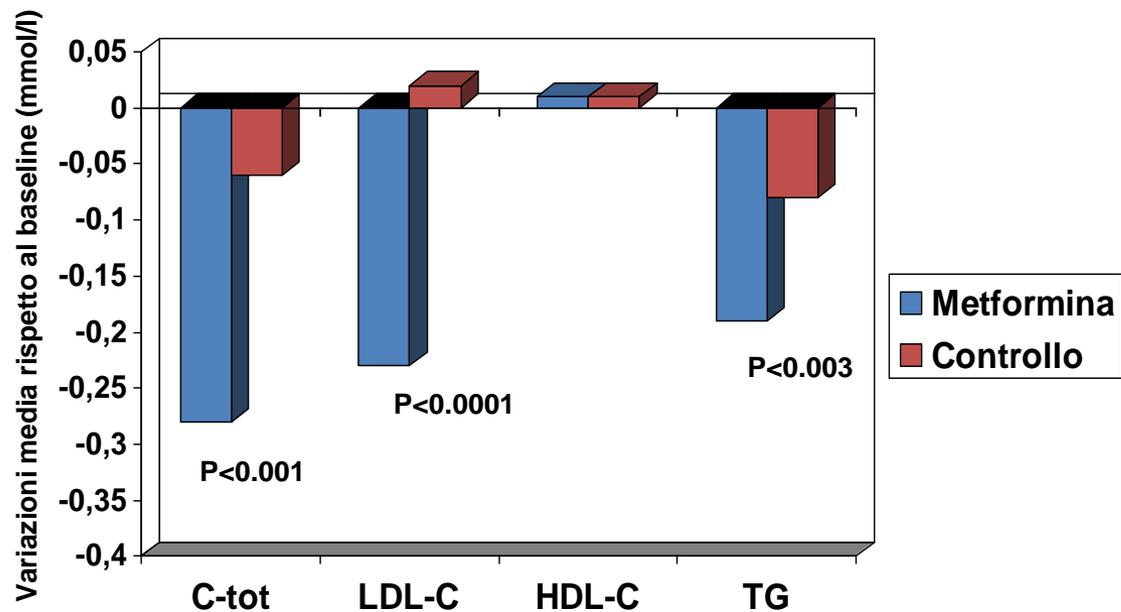
³Chu NV, et al. *Diabetes Care* 2002; 25:542–549.

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

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

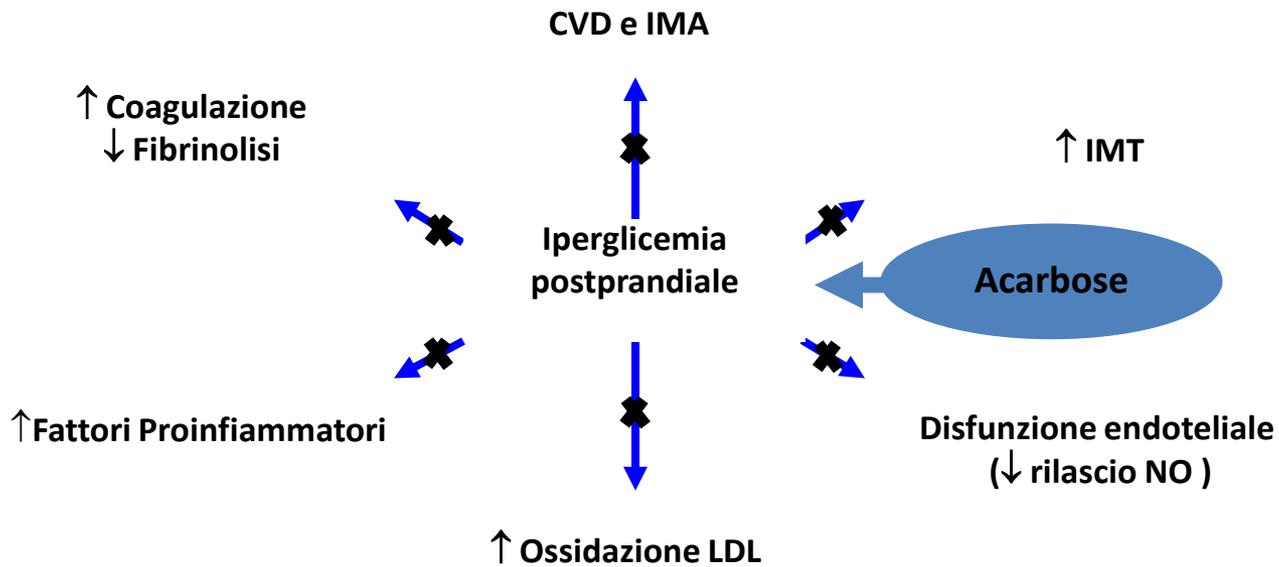


METFORMINA E PROFILO LIPIDICO



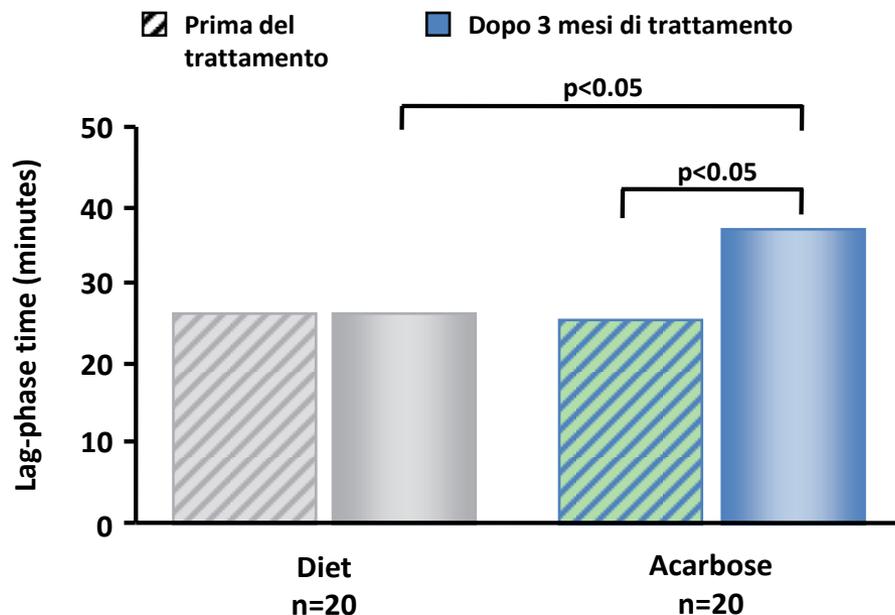


EFFETTI DI ACARBOSE SUI MARKERS DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE





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

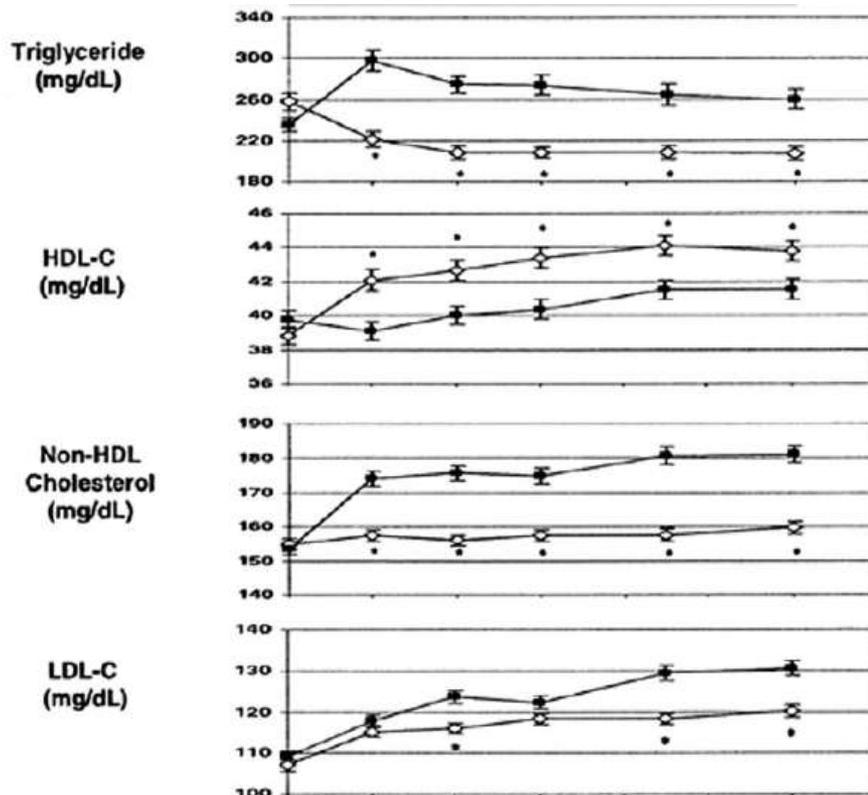
Riduzione del rischio CV

Il pioglitazone ha favorevoli effetti sui fattori di rischio
cardiovascolari



PIO 
ROSI 

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



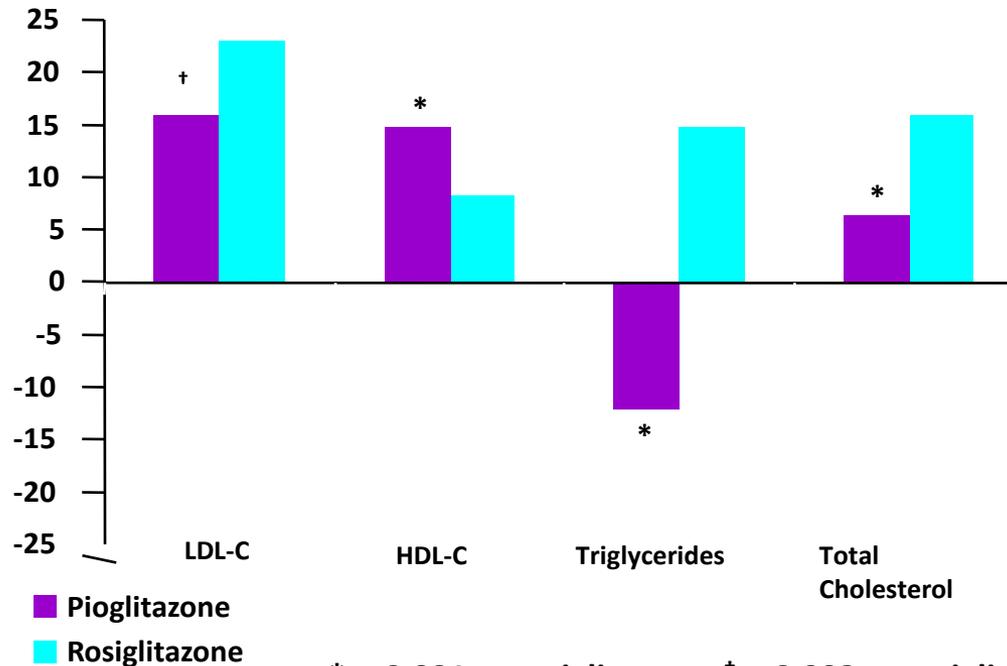
Inzucchi SE et al. Circulation 2008;117:440-449

Glitazoni e compenso lipidico



Glitazoni e compenso lipidico

Calculated % change from baseline to 1 year

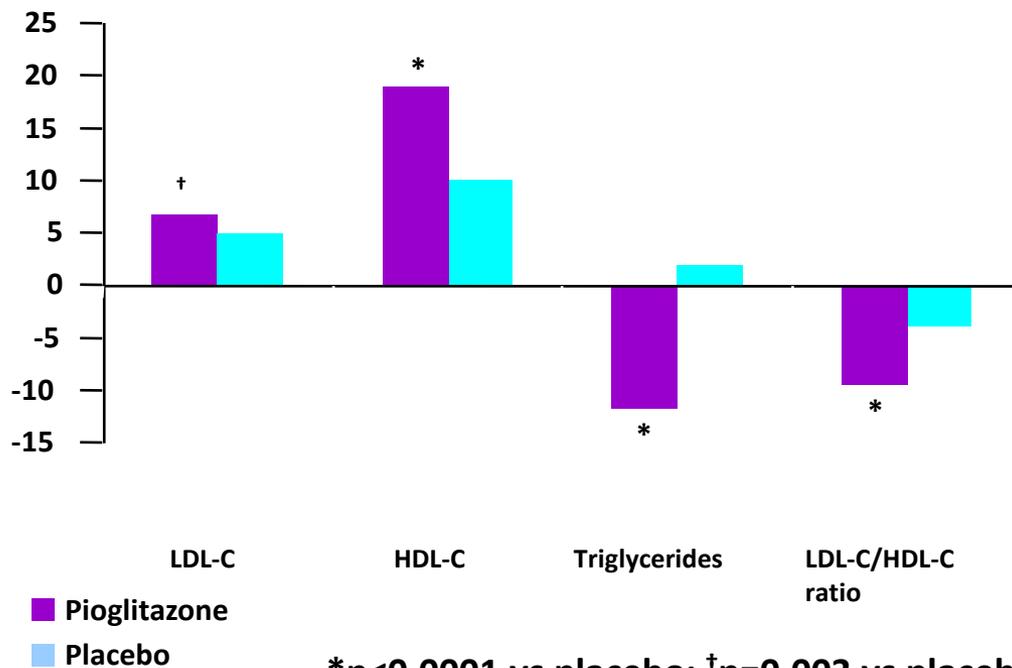


* $p < 0.001$ vs rosiglitazone; † $p = 0.002$ vs rosiglitazone



Glitazoni e compenso lipidico

Calculated % change from baseline to 3 year



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



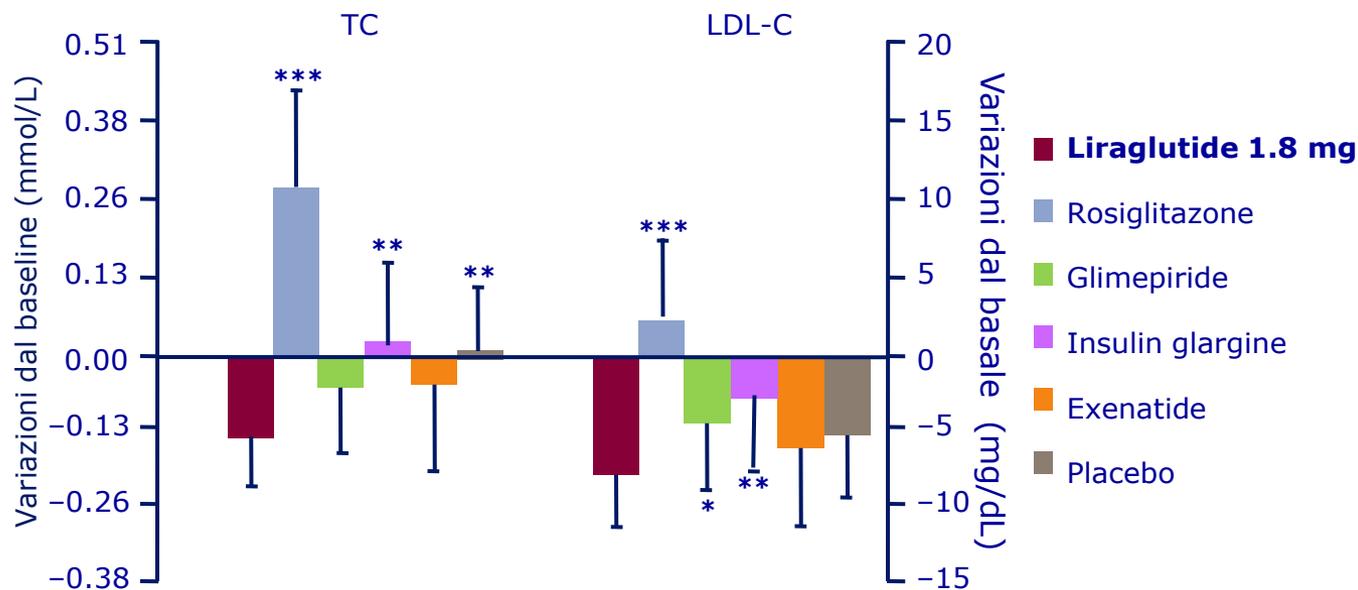
Effetti sui fattori di rischio cardiovascolare del trattamento con exenatide per un periodo di 3,5 anni

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

Cardiovascular risk factor	Baseline (mean ± SEM)	Change from baseline (mean ± SEM)	Mean % 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



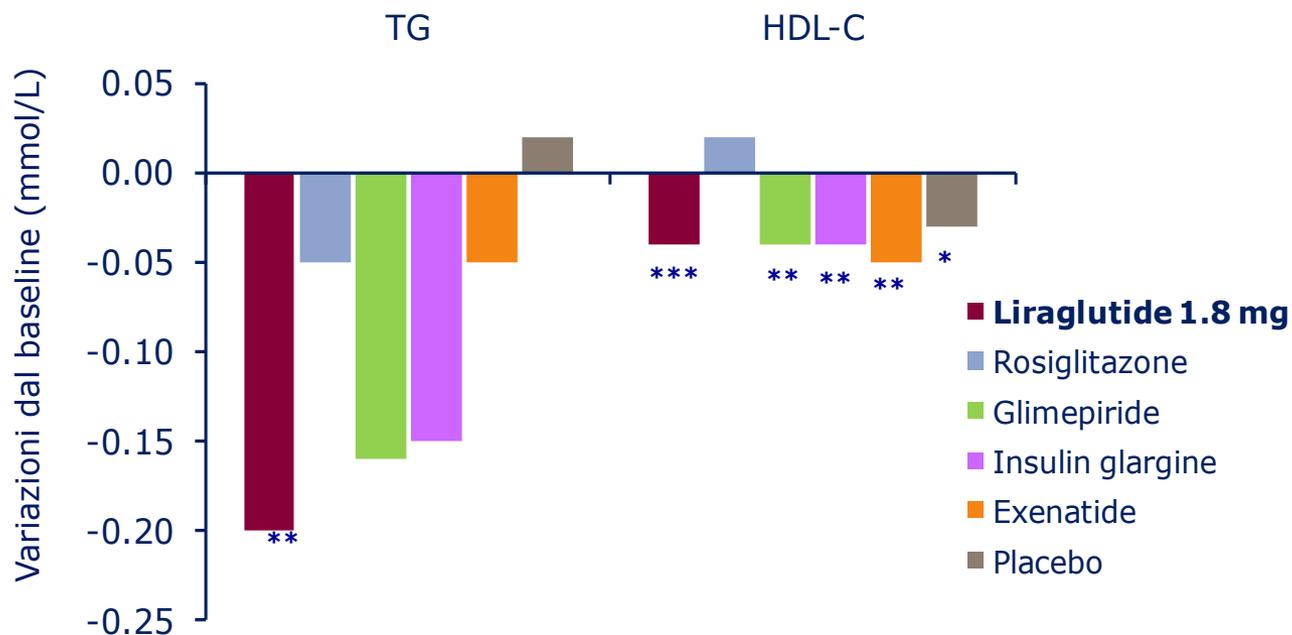
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001 vs. liraglutide
Dati espressi come valori medi ± 95% CI

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

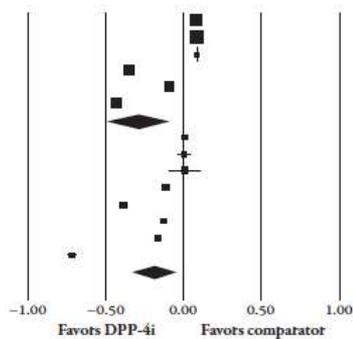
Plutzky *et al.* *Diabetologia* 2009;52(Suppl. 1):S299.

Liraglutide riduce i trigliceridi nei pazienti con diabete di tipo 2



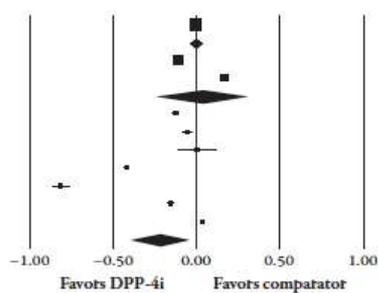
DPP4-I e Lipidi : Meta-analisi

Difference in means and 95% CI



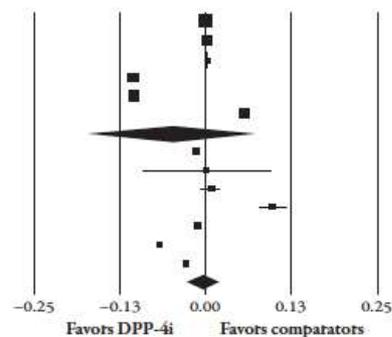
**Colesterolo
totale**

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^a, Tadashi Yamakawa^{a,4}, Kazuaki Kadonosono^b, Yasuo Terauchi^c

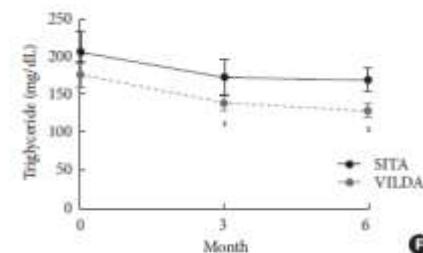
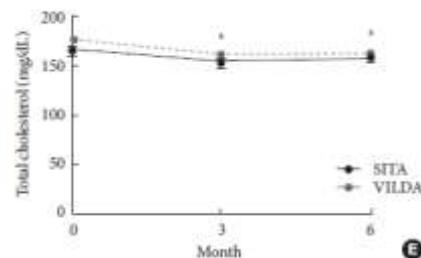
Table 1. Clinical and Laboratory Characteristics at Baseline and After Treatment With Sitagliptin

	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 ²)	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 _{1c} (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^{1,*}, Yongin Cho^{1,*}, Younjeong Choi¹, Yujung Yun¹, Hye Jin Wang², Obin Kwon^{1,3}, Byung-Wan Lee¹, Chul Woo Ahn^{1,4}, Boong Soo Cha^{1,2,4}, Hyun Chul Lee^{1,4}, Eun Seok Kang^{1,2,4}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, ²Bram Korea 21 Plus Project for Medical Science, ³Department of Pharmacology, ⁴Institute 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'Evoluzione 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
