

- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
- 8. Obesità, iperuricemie e gotta**

- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
- 8. Obesità, iperuricemie e gotta**

Sindrome metabolica

Definizione

Fisiopatologia

Rischio metabolico

Rischio cardiovascolare

Altre comorbidità

Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Definizione

World Health Organization (WHO), 1999

Diabete di tipo 2 o IGT o insulino-resistenza e 2 o più delle seguenti alterazioni:

- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterolo < 35 mg/dl M, < 40 mg/dl F
- Ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg)
- Obesità (circonferenza vita/fianchi > 0.90 M - > 0.85 F o BMI > 30)
- Microalbuminuria (UAE > 20 μ g/min o AC > 30 mg/g)

National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP) III, 2005

3 o più delle seguenti alterazioni:

- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl
- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterolo < 40 mg/dl M, < 50 mg/dl F
- Ipertensione arteriosa ($\geq 135/85$ mmHg)
- Obesità addominale (circonferenza vita > 102 M, > 88 F)

o trattamento specifico

International Diabetes Federation (IDF), 2005

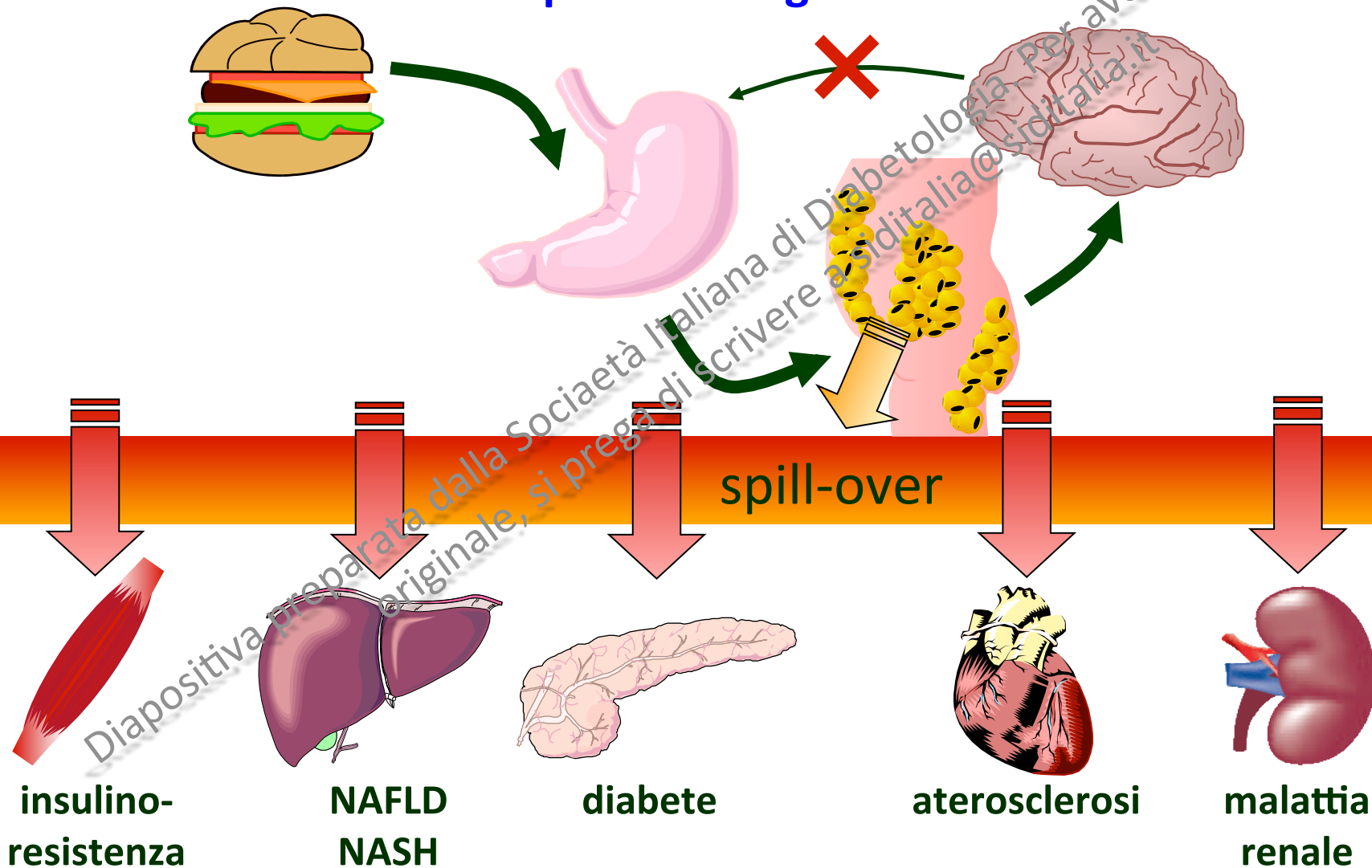
Obesità addominale (circonferenza vita in caucasici >94 M, >80 F)
e 2 o più delle seguenti alterazioni:

- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl
- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterolo < 40 mg/dl M, < 50 mg/dl F
- Ipertensione arteriosa ($\geq 135/85$ mmHg)

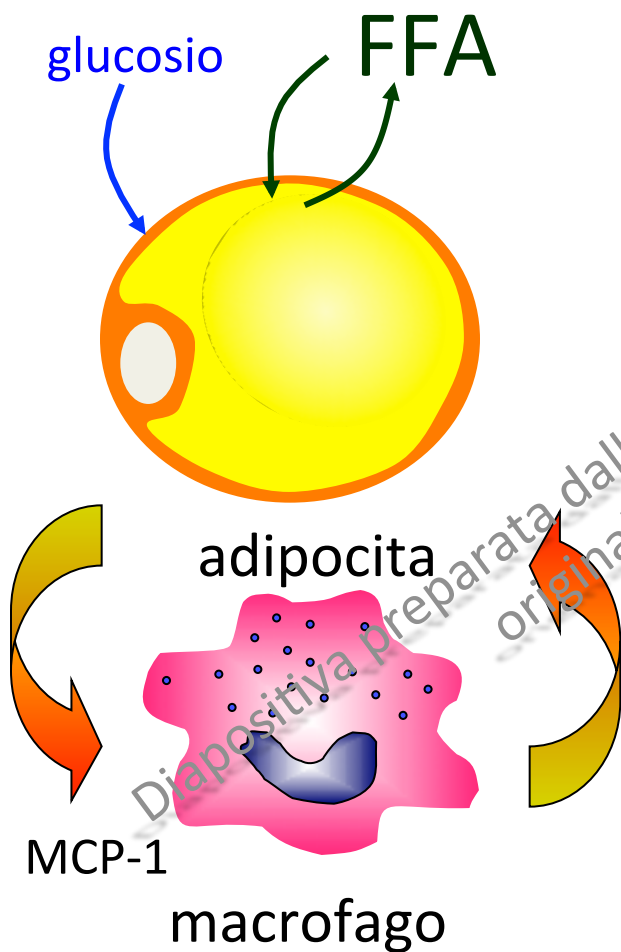
o trattamento specifico

Fisiopatologia

Spill-over degli FFA



Funzione endocrina del tessuto adiposo



Ormone/
citochina

PAI-1
IL-6
leptina
adiponectina
resistina
TNF- α
angiotensinogeno

Principale sito
di secrezione

viscerale > SC
viscerale > SC
SC > viscerale
?
?
viscerale = SC
viscerale > SC

Rischio metabolico

The Bruneck Study (diabete di tipo 2)

Incidenza a 10 aa e OR per diabete tipo 2 in base alla categoria di omeostasi glucidica al basale

Categoria glucosio plasmatico basale	Persone –anno	Diabete casi	Tasso incidenza/1000 persone-anni (95% IC)	OR (95% IC)	P
NFG/NGT	6,704	29	4.3 (2.7–5.9)	1.0	
NFG/IGT	471	8	17.0 (5.3–28.7)	3.9 (1.6–9.3)	0.002
IFG/NGT	486	18	37.0 (20.2–53.8)	11.0 (5.6–21.9)	<0.001
IFG/IGT	183	9	49.2 (17.9–80.5)	20.5 (7.6–55.3)	<0.001

Valori di OR e P derivati da un modello di regressione logistica aggiustato per sesso ed età.
P complessivo <0.001.

Predittori indipendenti di incidenza di diabete a 10 aa *

- IFG al basale
- BMI
- HOMA-IR
- indice di Sluiter

* Analisi di regressione logistica multivariata

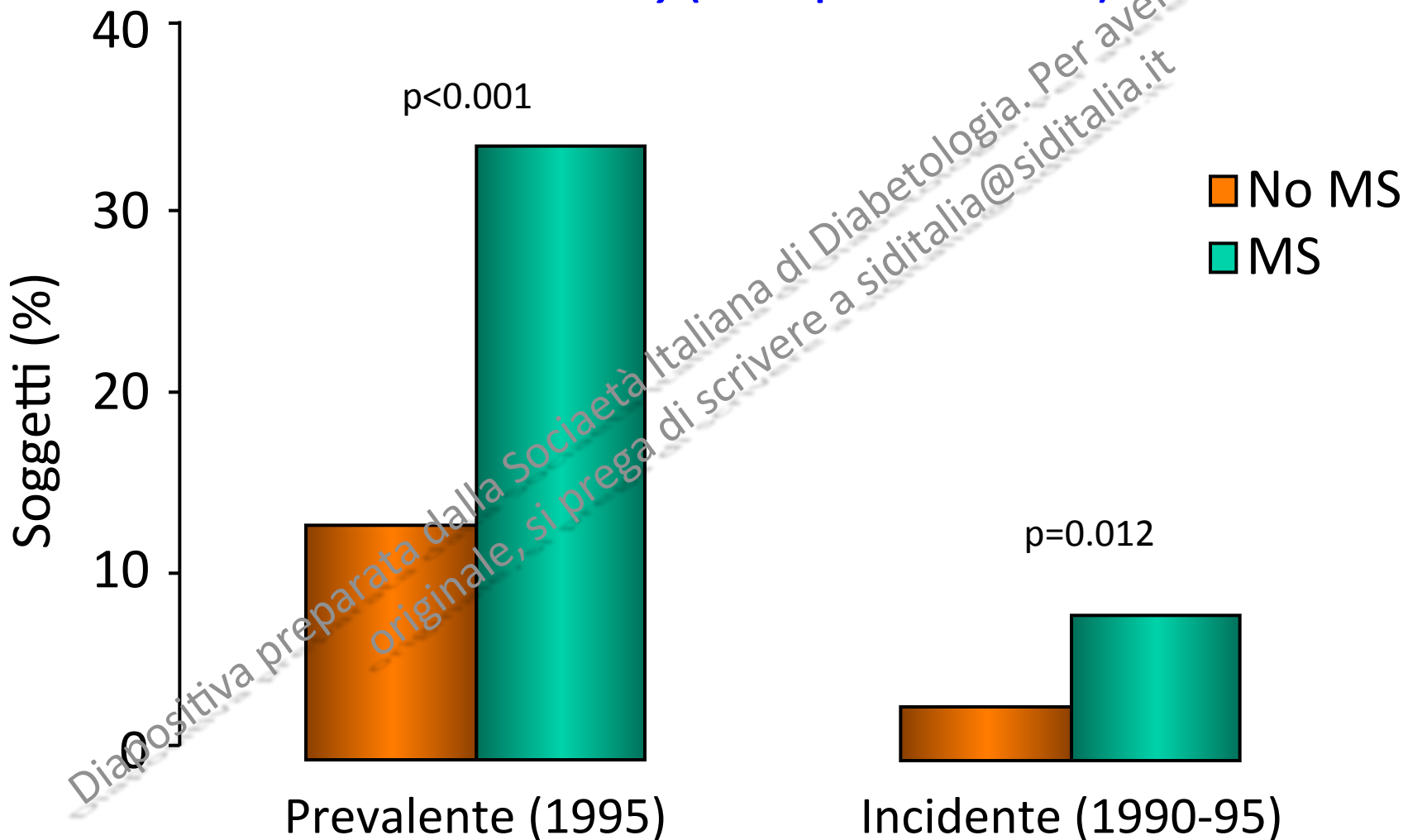
Rischio cardiovascolare

Morbilità e mortalità per cardiopatia ischemica

1° autore	Paese	Soggetti (n)	Follow-up (aa)	WHO OR/HR	NCEP-ATP III OR/HR
Bonora	Italia	888	5	2.0	1.5
Isooma	Finlandia	2401	7	3.0	-
Lakka	Finlandia	1209	11	3.3	4.3
Hu	Europa	11512	9	2.8-2.3	-
Sattar	UK	6447	5	-	1.3
McNeill	USA	3215	5	-	2.0-1.5
Hunt	USA	2815	13	2.8-1.1	4.6-1.8
Malik	USA	6255	13	-	2.2-1.9

Rischio cardiovascolare

The Bruneck Study (cardiopatia ischemica)

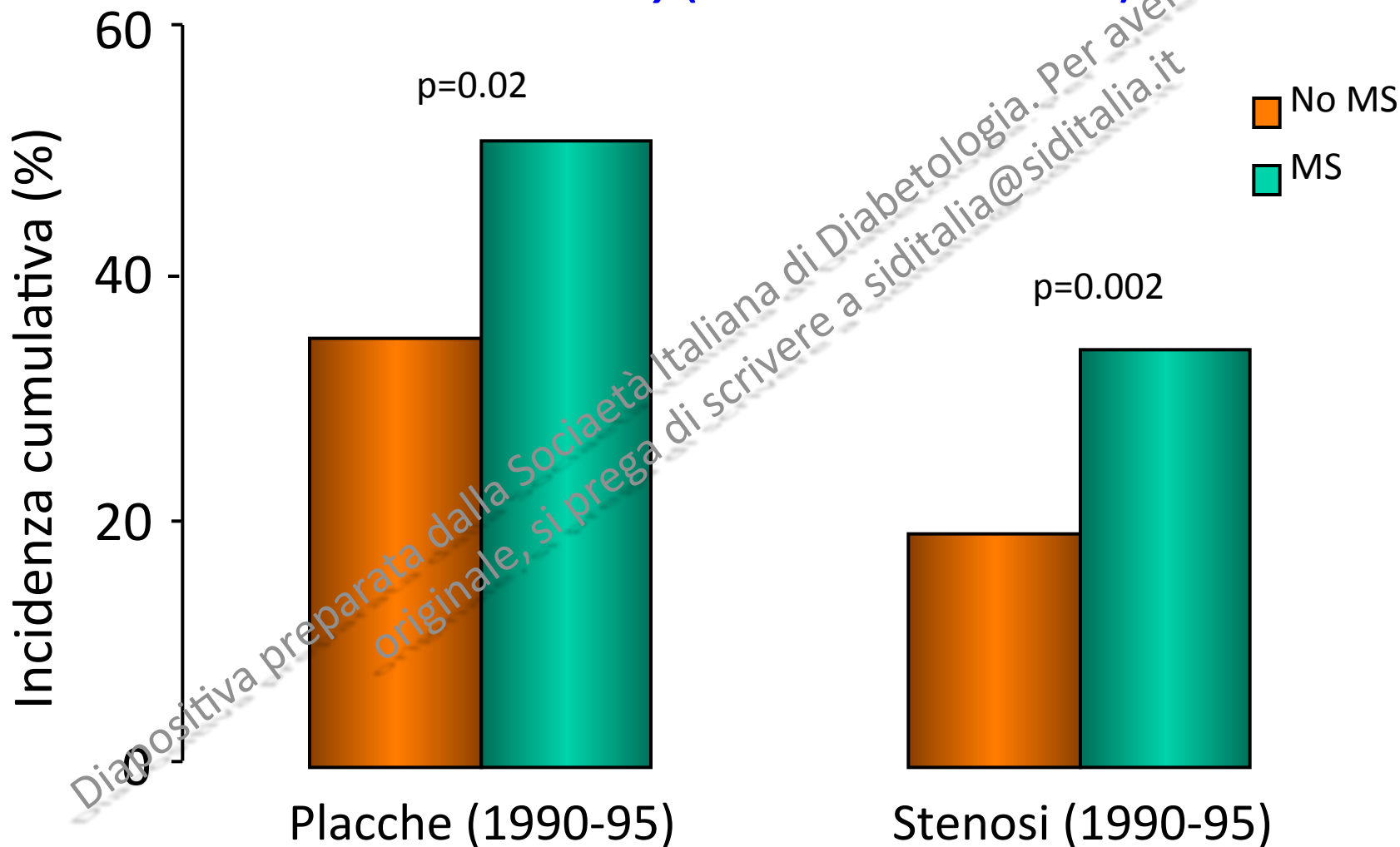


Aggiustati per sesso, età, fumo, alcool, attività fisica, stato sociale, LDL colesterolo, cardiopatia ischemica al basale

Bonora et al. Diabetes Care 2003; 26:1251-1257

Rischio cardiovascolare

The Bruneck Study (aterosclerosi carotidea)



Aggiustati per sesso, età, fumo, alcool, attività fisica, stato sociale, LDL colesterolo, aterosclerosi carotidea al basale

Bonora et al. Diabetes Care 2003; 26:1251-1257

Rischio cardiovascolare

The Botnia Study

variabili indipendenti	CHD (n=2,401)		IMA (n=2,404)		ictus (n=2,395)	
	RR	P	RR	P	RR	P
Sindrome metabolica *	2.96	<0.001	2.63	<0.001	2.27	<0.001
Obesità	1.44	0.07	1.31	0.43	1.26	0.59
Dislipidemia	1.73	<0.001	1.71	0.01	1.30	0.40
Ipertensione	1.57	0.002	1.31	0.22	1.34	0.34
Microalbuminuria	0.94	0.77	0.76	0.37	0.85	0.73
Insulino-resistenza †	1.53	0.01	2.02	0.009	1.39	0.36
Aggiustati per sesso ed età.						
* Criteri WHO criteria; † definità come quartile più alto di HOMA.						

Rischio cardiovascolare

The Cardiovascular Health Study

Criteri ATP-III

Criteri WHO

	HR	95% IC	P	AUC	HR	95% IC	P	AUC
Modello 1	1.90	1.60-2.26	0.0001	0.57	1.89	1.57-2.28	0.0001	0.56
Modello 2	2.12	1.77-2.52	0.0001	0.70	1.64	1.36-1.98	0.0001	0.68
Modello 3	2.04	1.69-2.46	0.0001	0.71	1.63	1.33-2.01	0.0001	0.71
Modello 4	1.38	1.07-1.79	0.01	0.74	1.15	0.88-1.50	0.32	0.74

Modello 1: solo SM;

Modello 2: SM, età, sesso;

Modello 3: SM, età, sesso, familiarità per IMA, fumo, LDL;

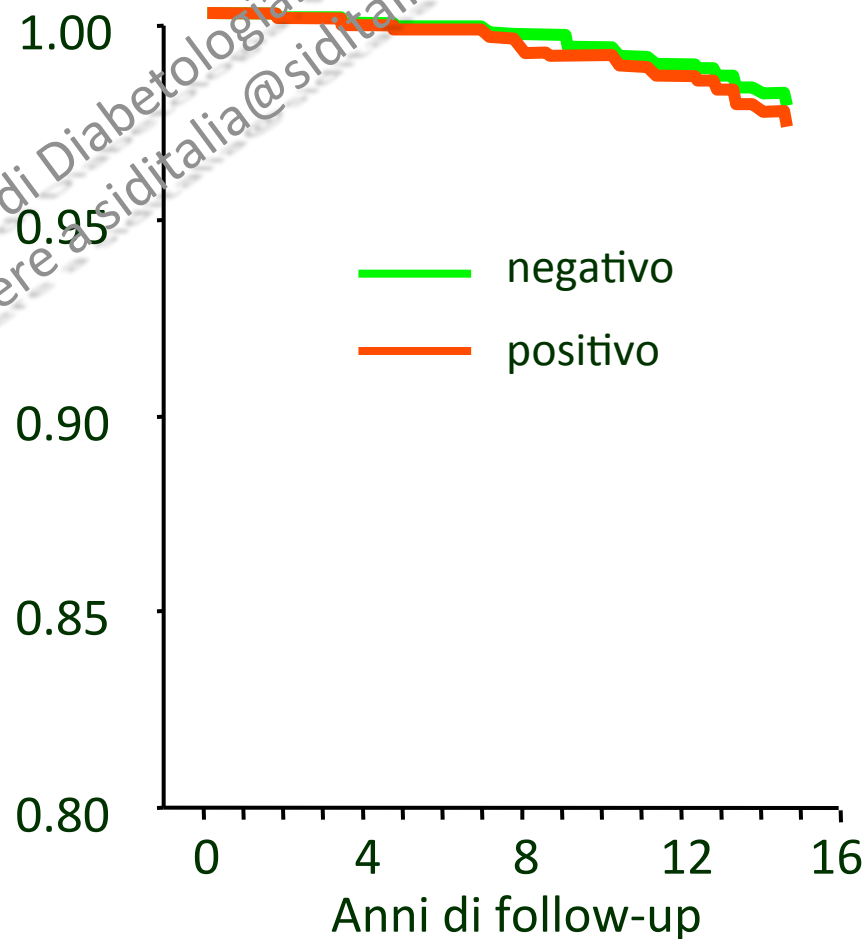
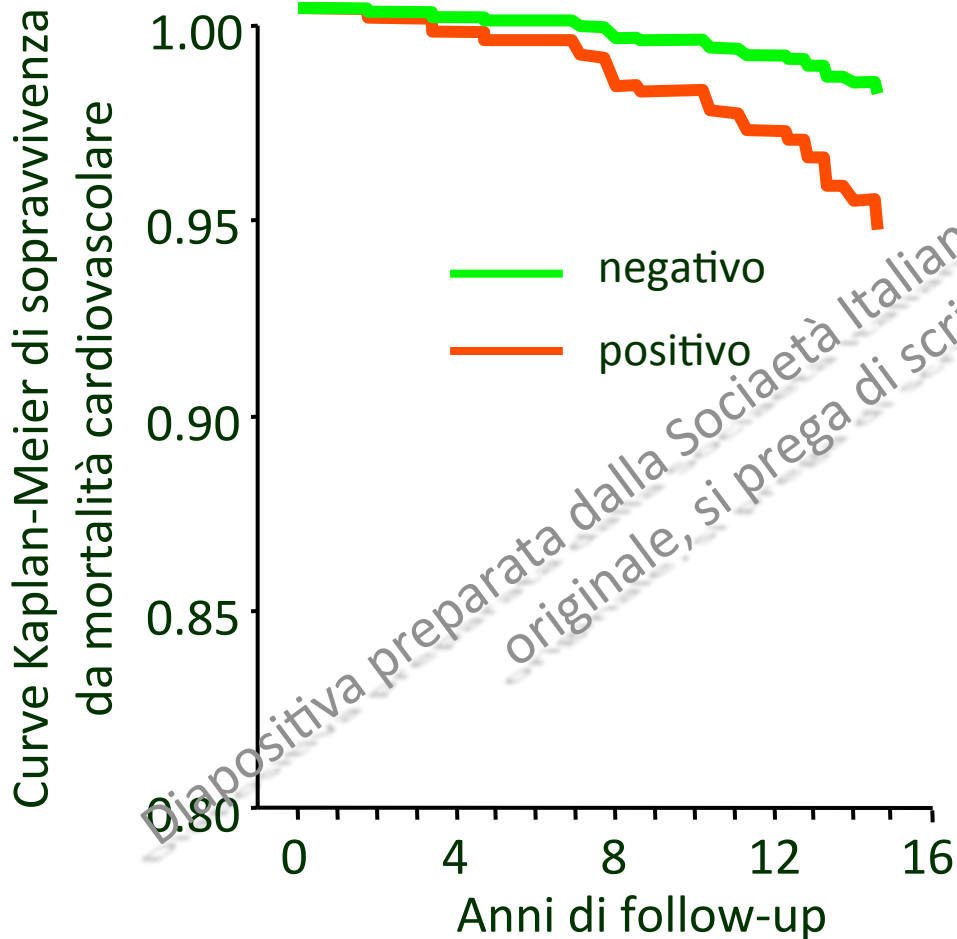
Modello 4: SM, età, sesso, familiarità per IMA, fumo, LDL, singole componenti di SM.

Rischio cardiovascolare

The San Antonio Heart Study

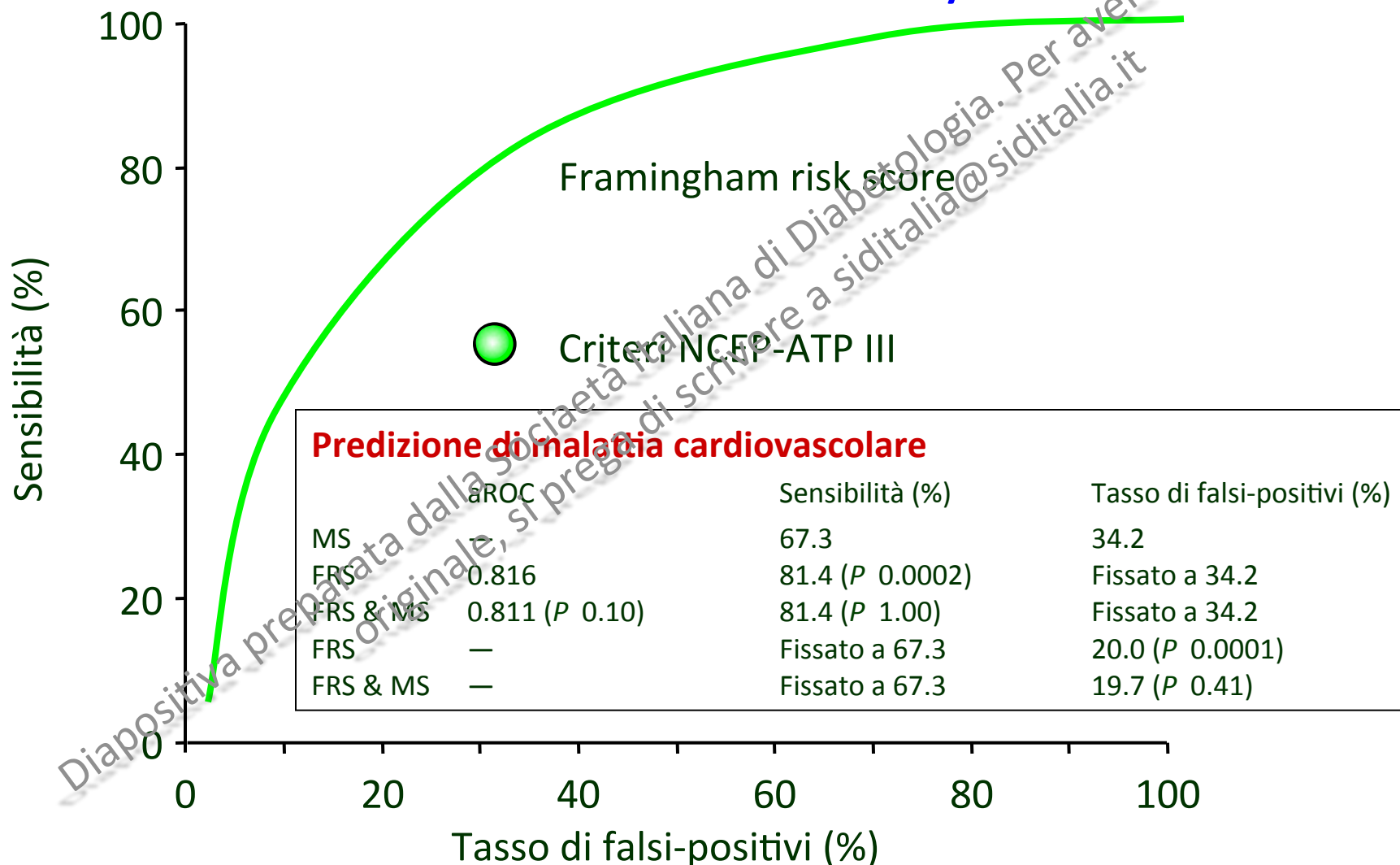
NCEP – ATP III

WHO



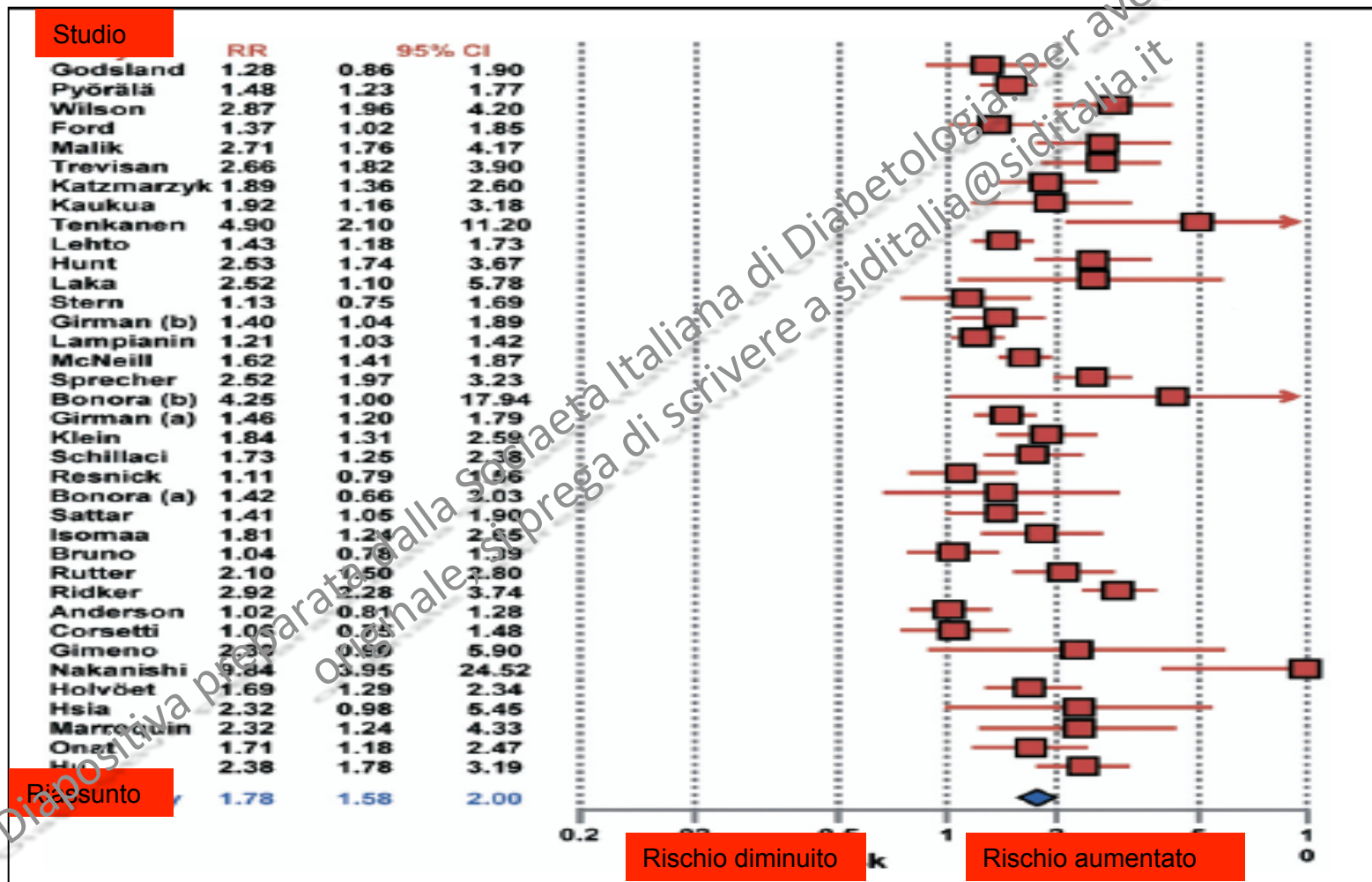
Rischio cardiovascolare

The San Antonio Heart Study



Rischio cardiovascolare

Eventi e morte cardiovascolari (meta-analisi)



Altre comorbidità

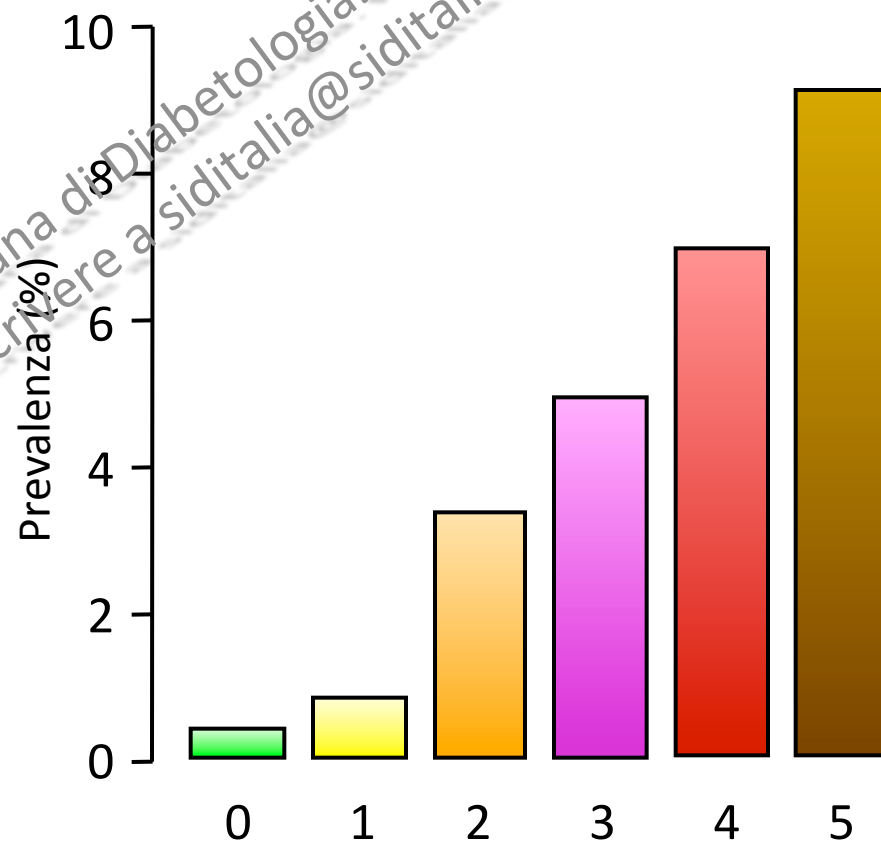
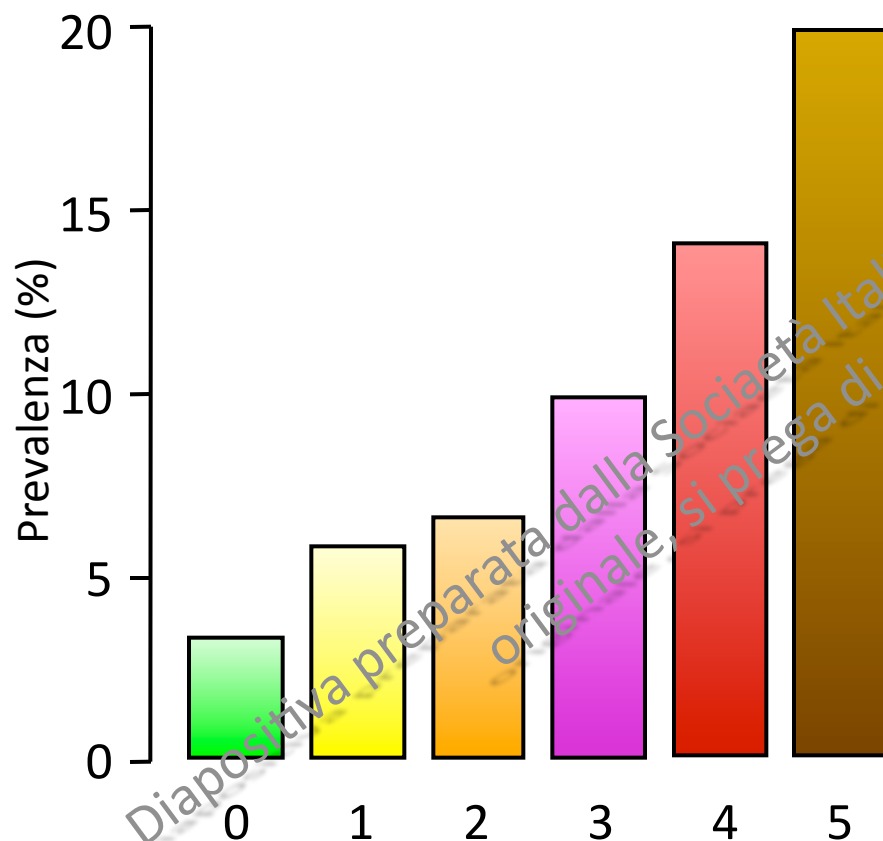
- ✓ Nefropatia
(microalbuminuria e/o ↓ GFR)
- ✓ Epatopatia
(NAFLD o NASH)
- ✓ Policistosi ovarica
- ✓ Cancro
- ✓ Alterazioni biochimiche
(iperuricemia, ipercoagulabilità, disfunzione endoteliale)

Nefropatia

The 3rd National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)

microalbuminuria

GFR ridotto



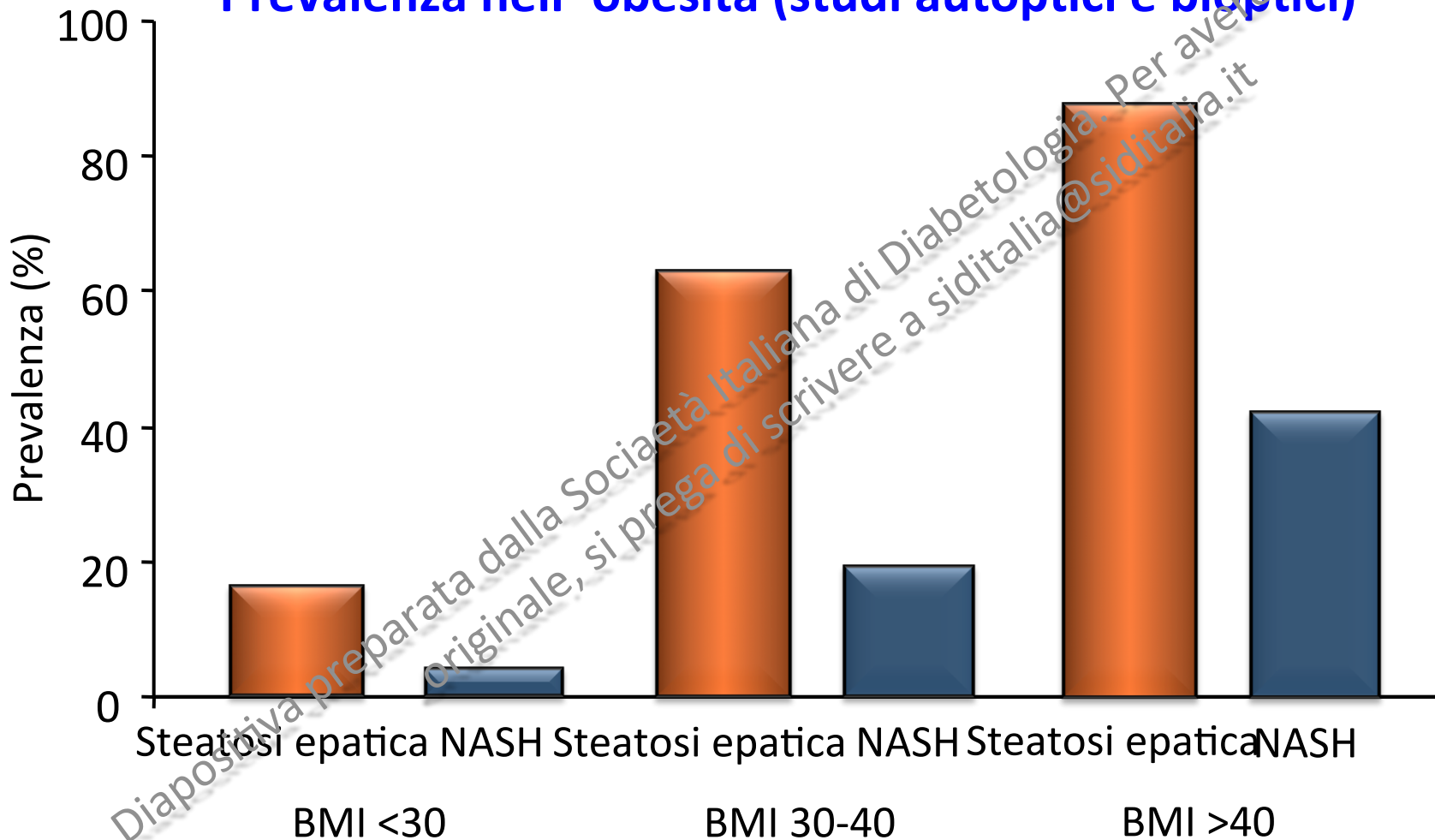
Componenti SM

Componenti SM

Steatosi epatica non Alcolica

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Prevalenza nell' obesità (studi autoptici e biotici)



Marcos et al. Transplantation 2000

Hilden et al. Scand J Gastroenterology 1977.

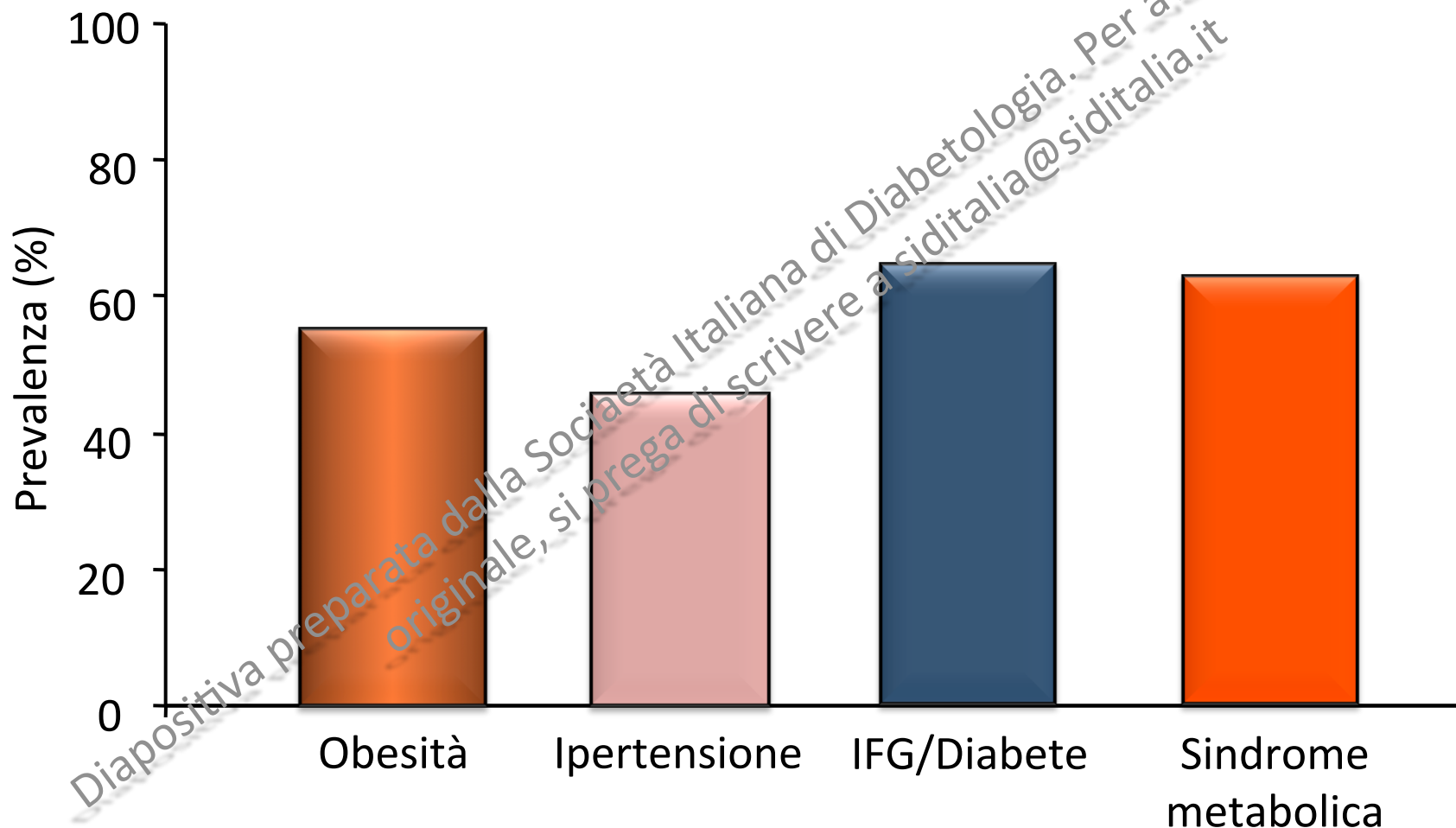
Lee. Hum Pathol

Prevalenza nel diabete tipo 2

Autore	Referenza	Prevalenza	Metodo
<i>Jimba et al</i>	<i>Diabetic Med</i> 2005; 22:1141-1145	42 62%	Ecografia
<i>Targher et al</i>	<i>Diabetes Care</i> 2007; 30: 1212-1218	2839 69%	Ecografia
<i>Williams et al</i>	<i>Gastroenterology</i> 2011; 140: 124-131	64 74%	Biopsia epatica

Steatosi epatica non Alcolica **Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)**

The Framingham Heart Study



Steatosi epatica non Alcolica

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

NAFLD predittore indipendente di malattia cardiovascolare in soggetti non diabetici

Autore	Casi	Follow-up	Outcome	Rischio CV
<i>Jepsen et al.</i> <i>Hepatogastroenterology</i> 2003; 50: 2101-2104	NAFLD vs. popolazione generale	Fino a 16 aa	Morte CV	SMR 2.1 (1.8-2.5)
<i>Hamaguchi et al.</i> <i>W J Gastroenterol</i> 2007; 13: 1579-1584	NAFLD vs. non NAFLD	7 aa	Malattia CV fatale e non fatale	OR 4.12* (1.6-10.7)
<i>Haring et al.</i> <i>Hepatology</i> 2009; 50: 1403-1411	NAFLD vs. non NAFLD	7.3 aa	Morte CV	HR 6.22* (1.22-31.6)

Steatosi epatica non Alcolica

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

NAFLD predittore indipendente di malattia cardiovascolare in soggetti diabetici

Variabile	Modello 1	Modello 2	Modello 3
Età (per 10 aa)	1.13 (1.07-1.14)	1.13 (1.07-1.14)	1.12 (1.06-1.14)
Sesso (M vs F)	1.48 (1.1-2.0)	1.46 (1.2-1.9)	1.46 (1.2-1.9)
Fumo (si vs. no)	1.42 (1.1-2.0)	1.40 (1.1-1.9)	1.40 (1.1-1.9)
NAFLD (si vs. no)	1.90 (1.4-2.2)	1.84 (1.4-2.1)	1.53 (1.1-1.7)

Modello 1: età e sesso

Modello 2: + fumo, durata diabete, HbA1C, colesterolo LDL, γ GT, farmaci

Modello 3: + sindrome metabolica

N=744; follow-up 5 aa

NAFLD diagnosticata ecograficamente

Targher G et al. Diabetes 2005; 12: 3541-3546

Definizione

Classificazione

Fisiopatologia

Clinica

Diagnosi

Terapia

Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Definizione

Colesterolo totale mg/dl		Colesterolo LDL mg/dl	
< 200	Desiderabile	< 100	Ottimale
200-239	Borderline	100-129	Borderline
≥ 240	Elevato	130-159	Borderline-alto
		160-189	Alto
		≥ 190	Molto alto

Calcolo colesterolo LDL = Colesterolo totale – (HDL-C + TG/5)

Se TG > 400 mg/dl la formula non è valida e LDL-C deve essere misurato direttamente

Definizione

Trigliceridi mg/dl		Colesterolo HDL mg/dl	
< 150	Normali	< 40	Basso
150-199	Borderline		
200-400	Alti	≥ 60	Alto
≥ 500	Molto alti		

Classificazione

Dislipidemie

Primitive

Secondarie

**Ad altre
patologie**

**A
farmaci**

**Classificazione
fenotipica**

**Classificazione
genotipica**

- Ipotiroidismo
- Diabete Mellito
- Sindrome Nefrosica
- Insufficienza Renale
- Ittero Ostruttivo
- Abuso di Alcol
- Anoressia Nervosa
- Deficit di GH

- Immunosoppressori
- antiretrovirali
- inibitori dell'aromatasi
- steroidi
- diuretici (es tiazidici)
- beta bloccanti
- estroprogestinici

lipidemie primitive: classificazione fenotipica

Fenotipo	Lipoproteine				Lipidi ematici	
	chilomicroni	VLDL	IDL	LDL	colesterolo	trigliceridi
I	++			-	+	+++
II a				++	++	
IIb		++	+	++	++	++
III	+	+	++	-	++	++
IV		++			+	++
V	++	++		-	+	++

lipidemie primitive: classificazione genotipica

	Fenotipo	Rischio di CHD	Difetto genetico	Diretto metabolico
Ipercolesterolemia comune (poligenica)	II a	+	Fattori genetici multipli + fattori ambientali	Aumentata produzione e/o ridotto catabolismo delle LDL
Iperlipidemia familiare combinata	II a, IIb, IV	++	Ignoto	Aumentata produzione di VLDL e/o LDL
Ipercolesterolemia familiare	IIa, IIb	+++	Mutazione del recettore delle LDL	Ridotto catabolismo delle LDL
Iperlipidemia di tipo III (da accumulo di remnant)	III	+++	Presenza di Apo E non funzionante + alterazioni del metabolismo delle VLDL/IDL	Ridotto catabolismo delle IDL
Ipertrigliceridemia familiare	IV	+/?	Ignoto	Aumentata produzione e/o ridotto catabolismo delle VLDL
Iperchilomicronemia	I, V		Deficit di LPL o di ApoC2	Ridotto catabolismo chilomicroni e VLDL

Dislipidemie prevalentemente ipercolesterolemiche

- Ipercolesterolemia familiare
 - a. difetto del recettore per le LDL
 - b. difetto familiare di apo B 100
 - c. ipercolesterolemia omozigote recessiva
- Ipercolesterolemia poligenica comune

Dislipidemie miste

- Iperlipidemia combinata familiare
- Iperlipidemia di tipo III (disbetalipoproteinemia, dislipidemia a larga banda o da *remnants*)

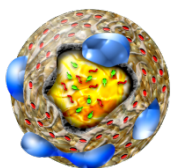
Dislipidemie prevalentemente ipertrigliceridemiche

- Ipertrigliceridemia familiare poligenica
- Ipertrigliceridemia familiare da deficit di LPL o apo C-II
- Ipertrigliceridemia grave (sindrome chilomicronemica)

Bassi livelli isolati di colesterolo HDL (ipoalfalipoproteinemia)

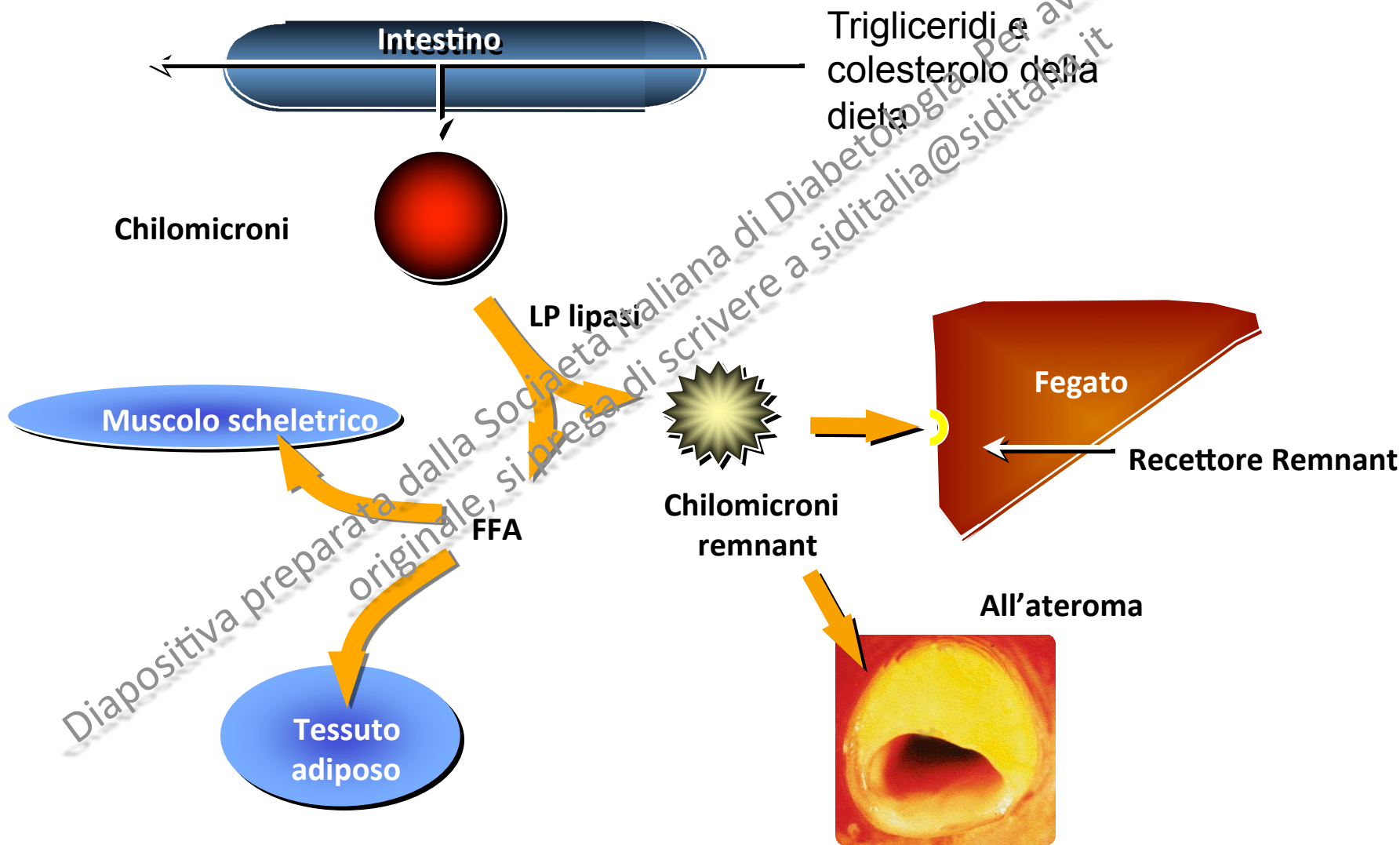
Ipercolesterolemia	Ipotiroidismo, anoressia nervosa, colestasi, sindrome di Cushing, sindrome nefrosica, farmaci (progestinici, tiazidici, steroidi, ciclosporina)
Ipertrigliceridemia	Obesità, diabete, gravidanza, stress, sepsi, epatite acuta, LES, paraproteinemie, alcool, farmaci (estrogeni, tiazidici, steroidi, β -bloccanti)
Ridotto HDL	Diabete tipo 2, artrite reumatoide, obesità, malnutrizione, fumo, farmaci (β -bloccanti)

Lipoproteine

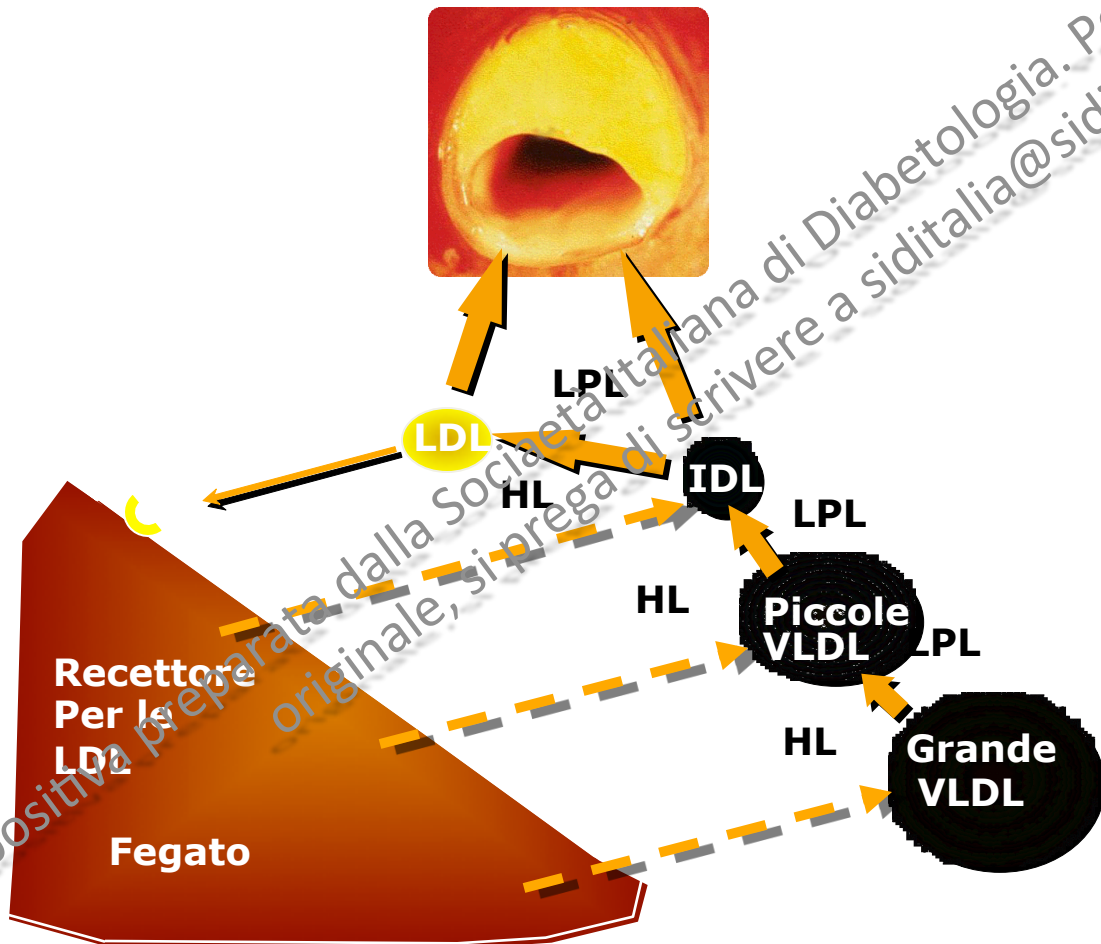
	Diametro (nm)	Densità (kg/l)	Mobilità elettroforetica	Composizione (%)				
				CE	CL	TG	PL	Prot
Chilomicroni	80-500	<0,95	assente	1-3	1	86-94	3-8	1-2
VLDL	30-80	0,96-1,006	Pre-beta	12-14	6-8	55-65	12-18	8-15
IDL	25-30	1,006-1,019	Pre-beta lenta	20-35	7-11	25-40	15-22	12-19
LDL	19-25	1,019-1,063	beta	35-45	6-10	6-12	20-25	20-25
HDL₂	8-11	1,063-1,125	Alfa	15-20	4-6	3-8	30-40	35-40
HDL₃	6-9	1,125-1,210	alfa	10-18	1-4	3-6	25-35	45-55
Lp(a)	25-30	1,055-1,085	Pre-beta	30-36	8-10	3-4	20-25	30-35

CE: colesterolo esterificato; CL: colesterolo libero; TG: trigliceridi; PL: fosfolipidi; Prot: proteine

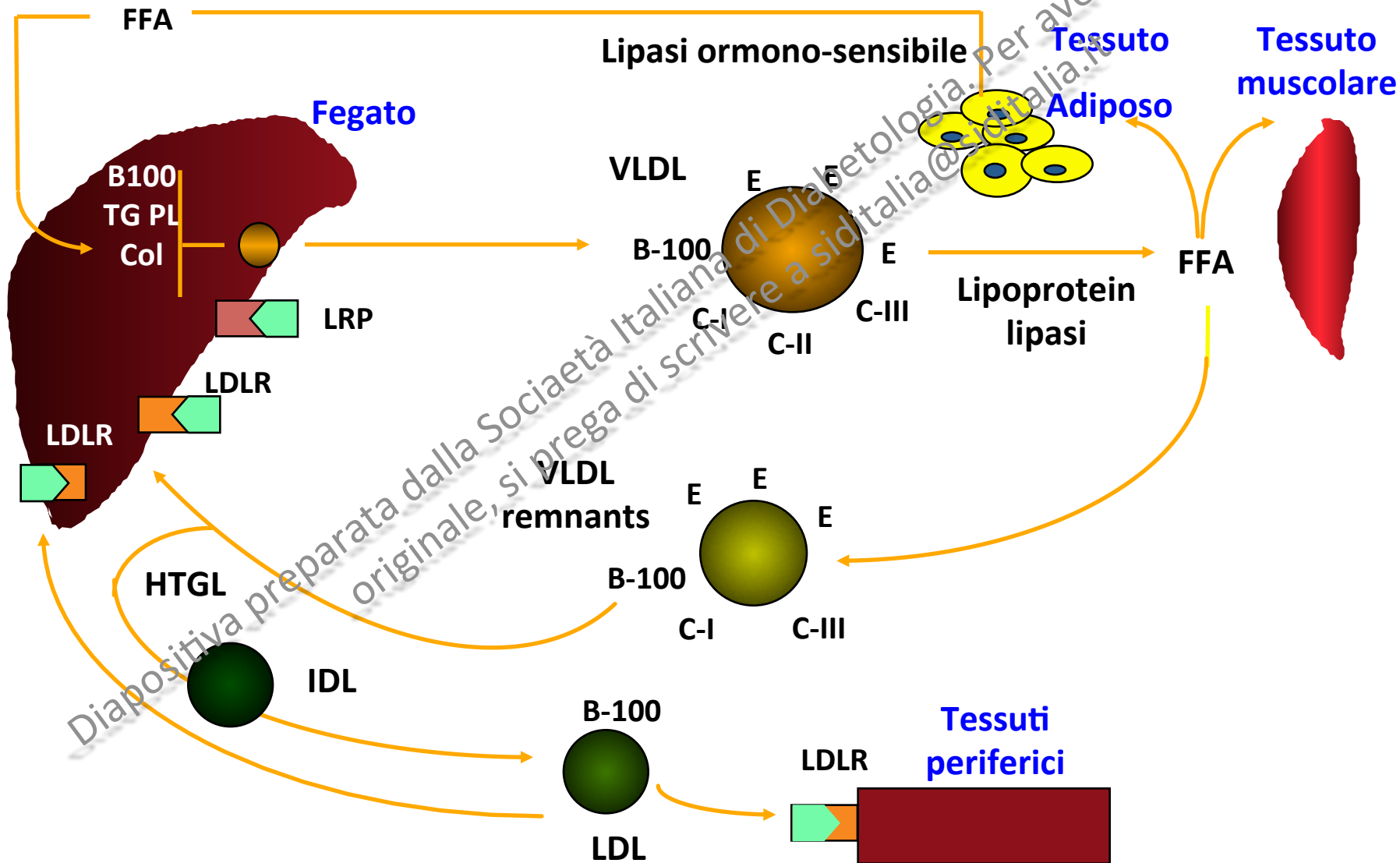
Trasporto di lipidi esogeni (chilomicroni)



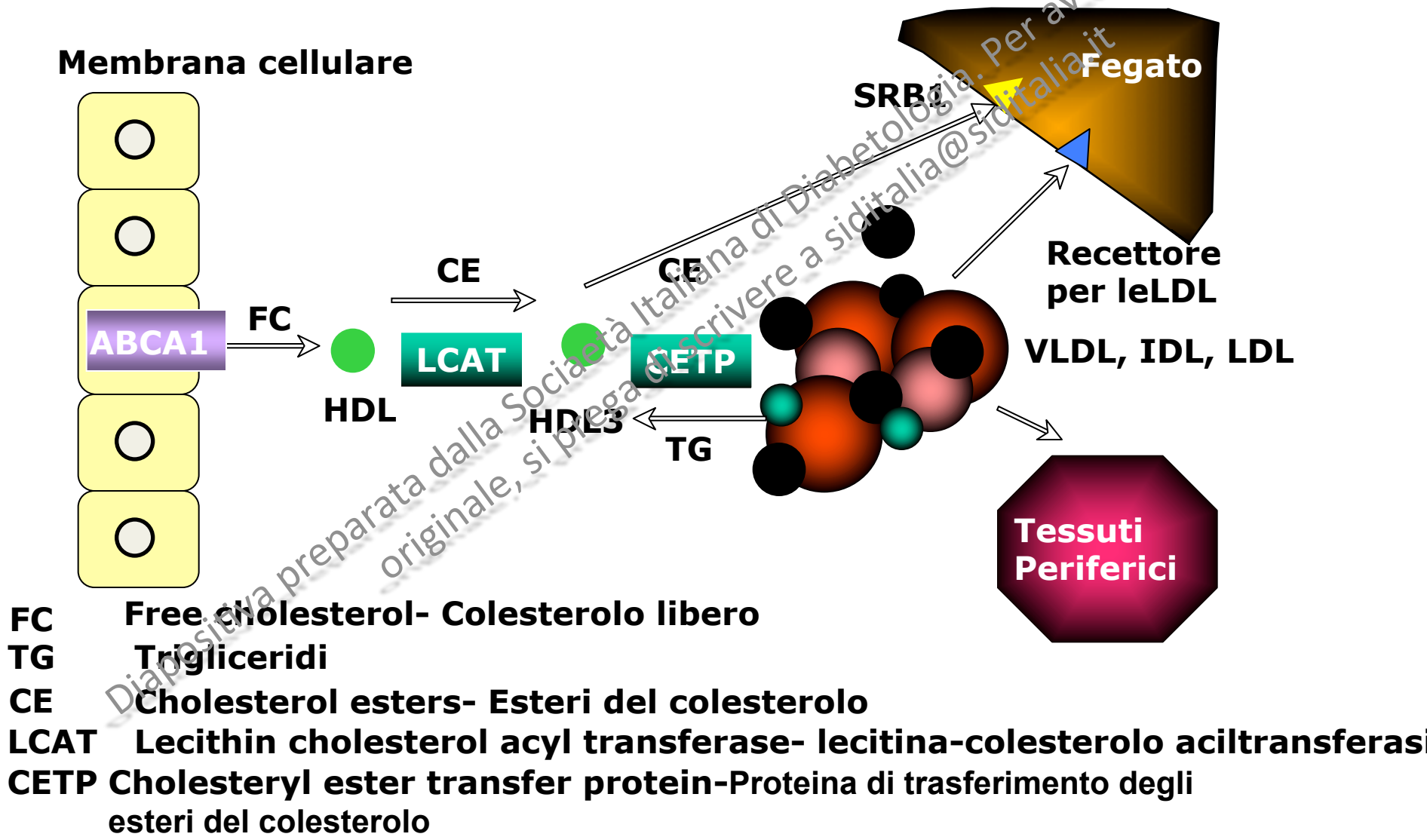
Trasporto di lipidi endogeni (VLDL)



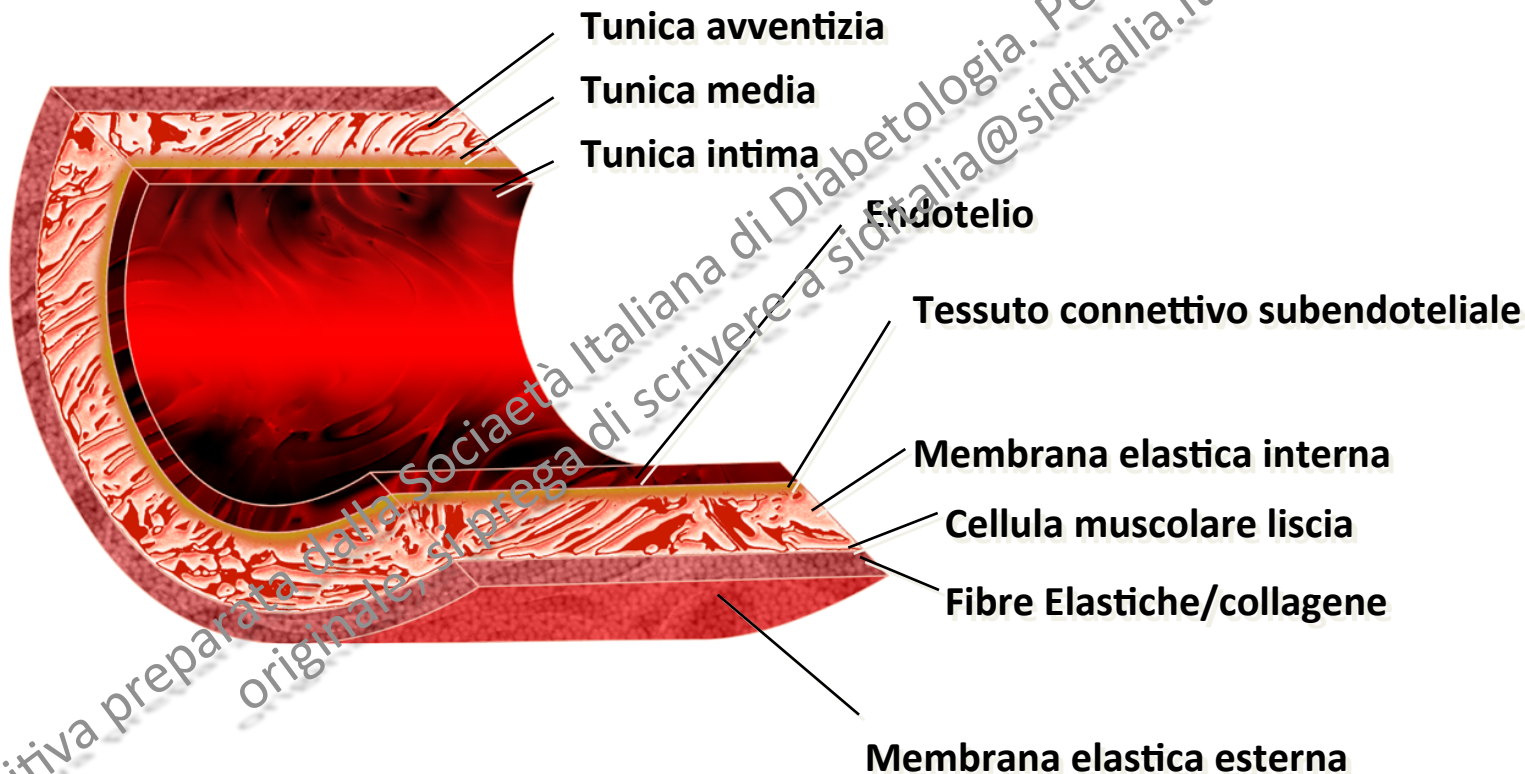
Trasporto centrifugo di colesterolo (LDL)



Trasporto centripeto di colesterolo (HDL)



Parete arteriosa normale



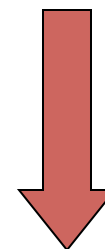
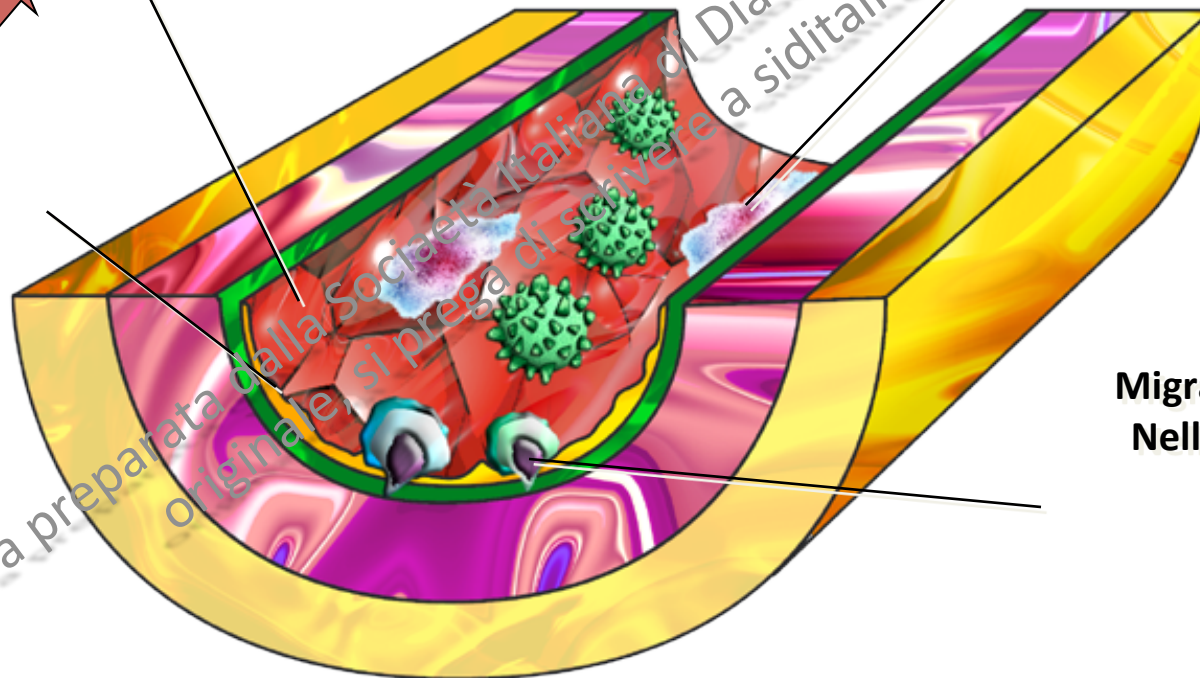
Disfunzione endoteliale

Upregulation di molecole
di adesione endoteliale



Adesione leucocitaria

Aumentata
Permeabilità
Endoteliale



Migrazione dei leucociti
Nella parete arteriosa

Stria lipidica

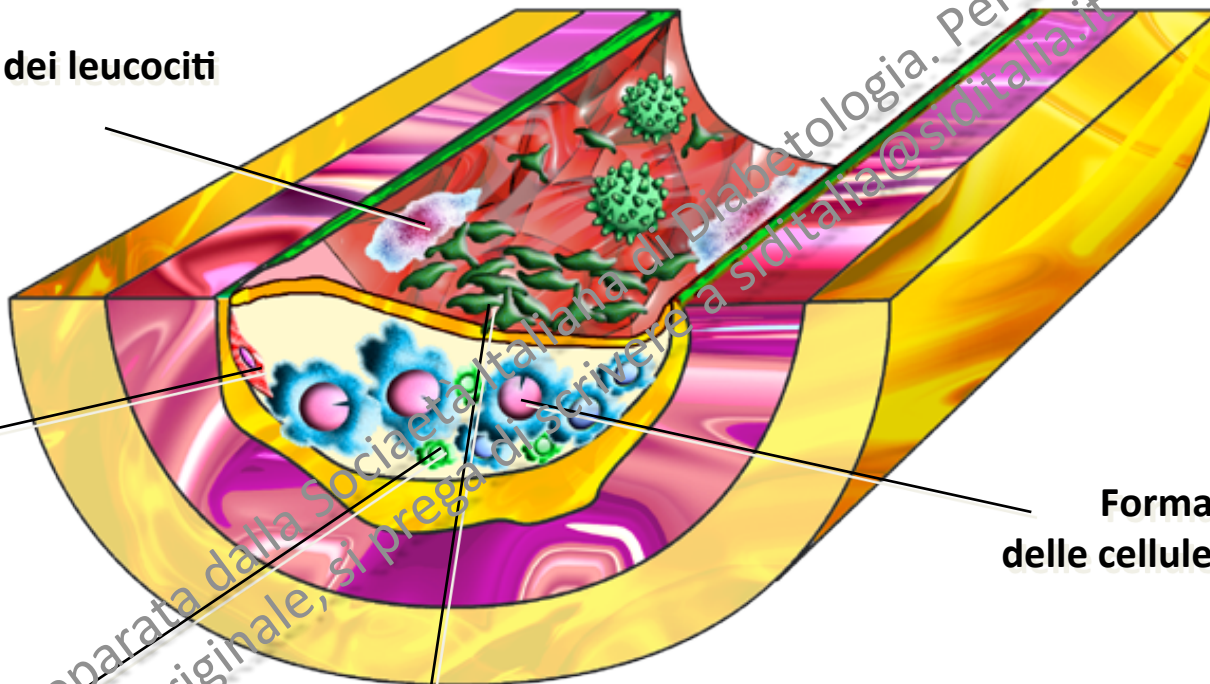
Adesione e entrata dei leucociti

Migrazione delle
cellule muscolari
lisce

Attivazione delle cellule T

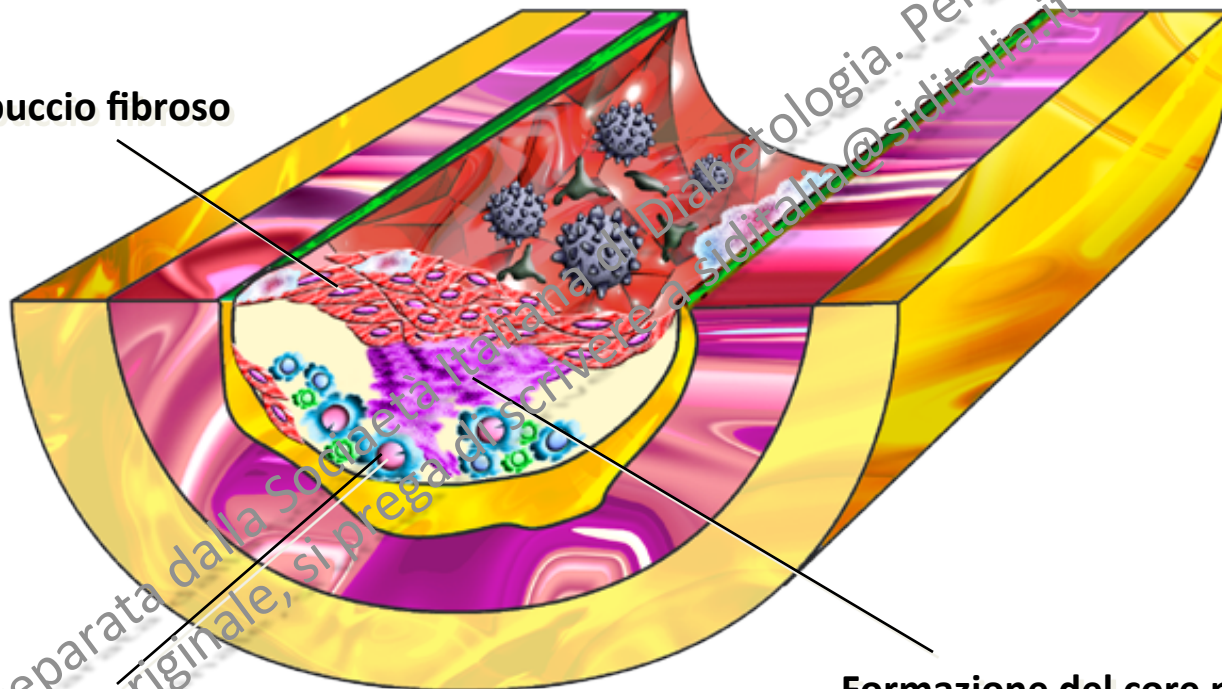
Aderenza e aggregazione delle piastrine

Formazione
delle cellule schiumose



Placca complicata

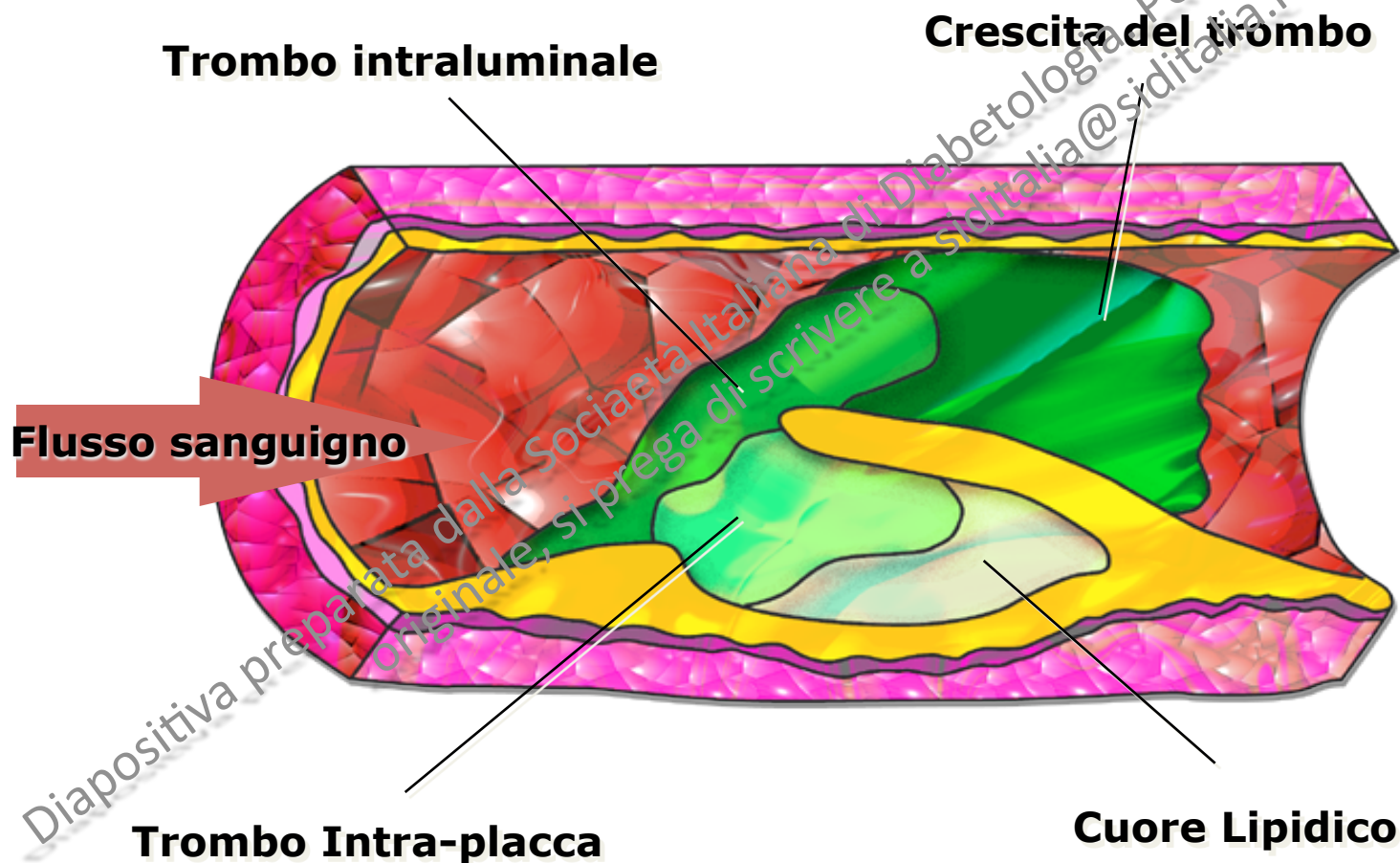
Formazione del cappuccio fibroso



Accumulo dei macrofagi

Formazione del core necrotico

Rottura di placca



Patologia	Fenotipo	Rischio aterogeno
Ipercolesterolemia familiare (FH)	Ila, IIb	+++
Iperlipidemia familiare combinata (FCH)	Ila, IIb, IV, V	+++
Ipertrigliceridemia familiare	IV, V	+
Iperlipidemia di tipo III (disbetalipoproteinemia)	III, IV	+++
Iperchilomicronemia	I, V	?

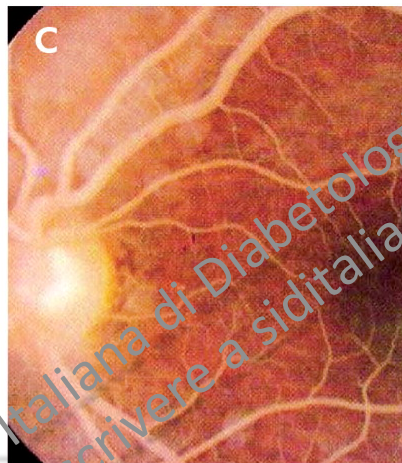
Cause

- Iperchilomicronemia (fenotipo I o V), da deficit di lipoproteinlipasi o Apo-CII
- Ipertrigliceridemia familiare (difetto sconosciuto), con aumentata produzione e/o ridotto catabolismo VLDL

Quadro clinico

- Trigliceridemia >1000 mg/dl
- Pancreatite
- Epato-splenomegalia (rischio di infarto splenico)
- Xantomi eruttivi, tuberosi e palmari
- Lipemia retinalis

Ipertrigliceridemie primitive



A: Xantomi cutanei eruttivi;

B: Plasma lipemico;

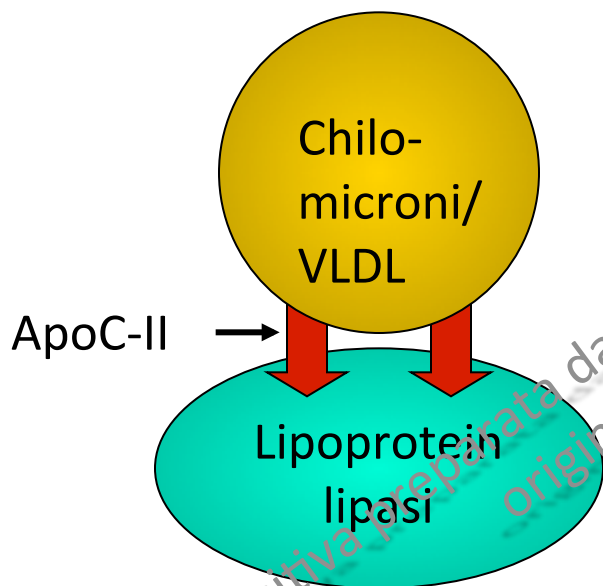
C: Lipemia retinalis;

D: Xantomi tuberosi;

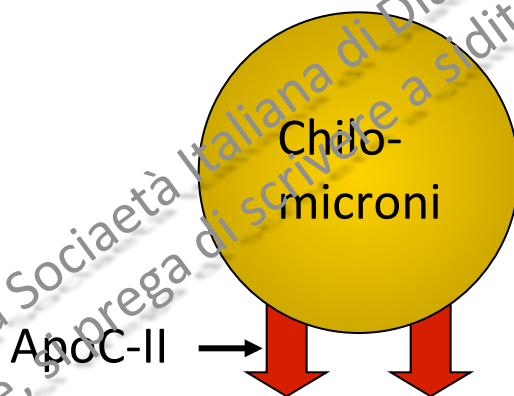
E: Xantomi palmari.

Iperchilomicronemia

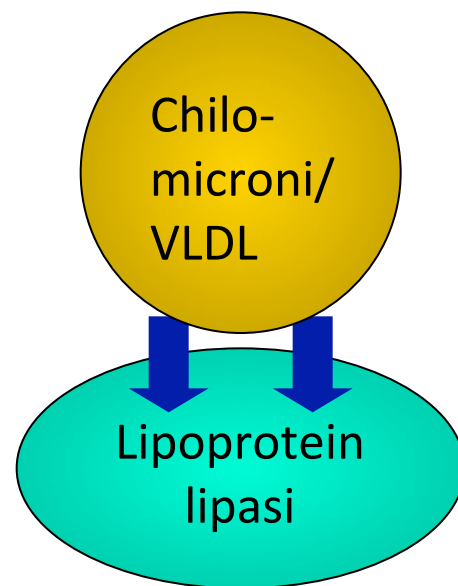
Normale



Deficit di
lipoprotein
lipasi



Deficit di
apoC-II

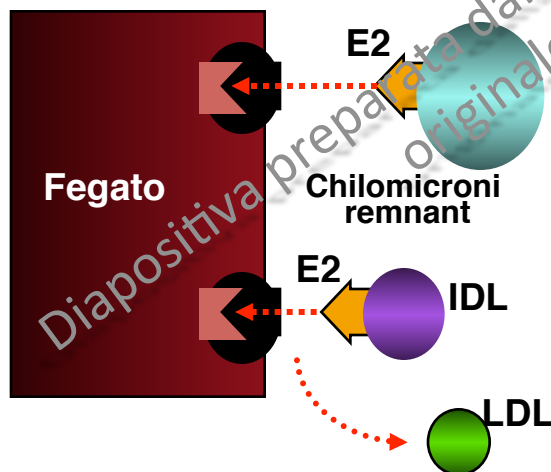


Endotelio

Iperlipoproteinemia di Tipo III

Cause

- Presenza di isoforme specifiche di ApoE (es. E2/E2)
- Altre mutazioni



Quadro clinico

- Elevati livelli di colesterolo (>280 mg/dl) e trigliceridi (200-800 mg/dl) e bassi livelli di colesterolo HDL
- VLDL colesterolo/Trigliceridi plasmatici >0.25-0.30
- Accumulo di remnants delle VLDL (ampia banda beta ad elettroforesi)
- Aterosclerosi precoce
- Xantomi tuberosi e palmari

Iperlipoproteinemia di Tipo III



Xantomi tuberosi



Xantomi palmari

Cause

- Deficit dei recettori delle LDL
- Deficit di Apo-B100 (fenotipo IIa)
- Ipercolesterolemia omozigote recessiva (deficit ARH, sitosterolemia, deficit 7α -idrossilasi)

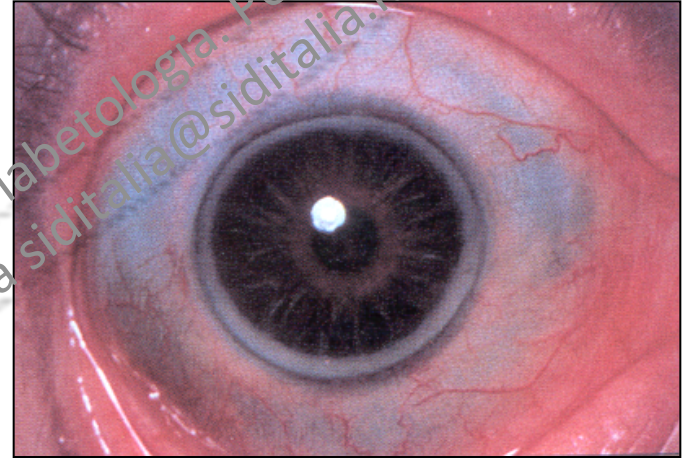
Quadro clinico

- 1/500 eterozigoti
- Colesterolemia >300-500 mg/dl
- Mortalità molto precoce per CHD
- Xantomi tendinei
- Arco corneale

Ipercolesterolemia familiare



Xantomi tendinei



Arco corneale

Cause

- Poligenica (fenotipo IIa)

Quadro clinico

- 80% ipercolesterolemie primitive
- Colesterolemia >240-300 mg/dl
- Aumentato rischio di CHD
- Xantomi tuberosi
- Xantelasmi
- Arco corneale

Ipercolesterolemia poligenica

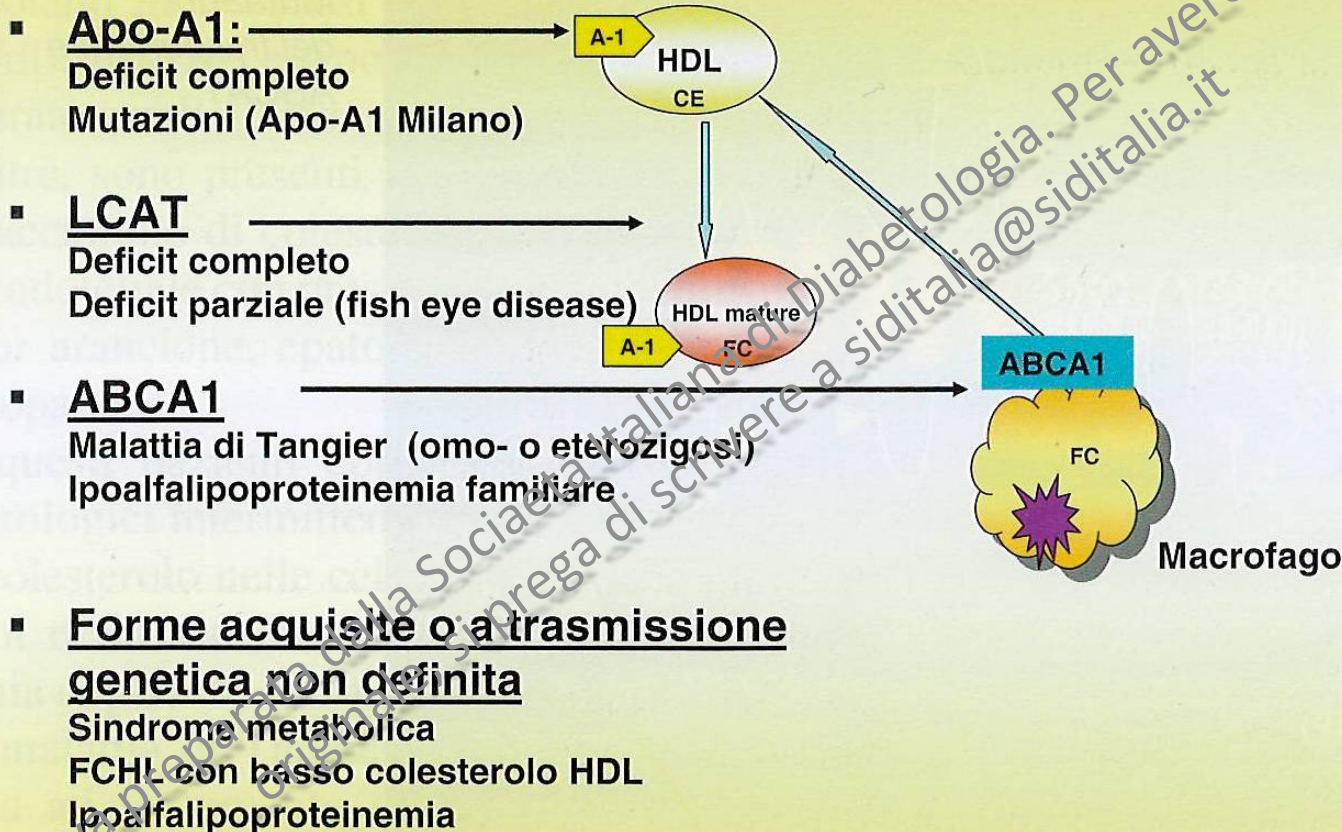


Xantomi tuberosi



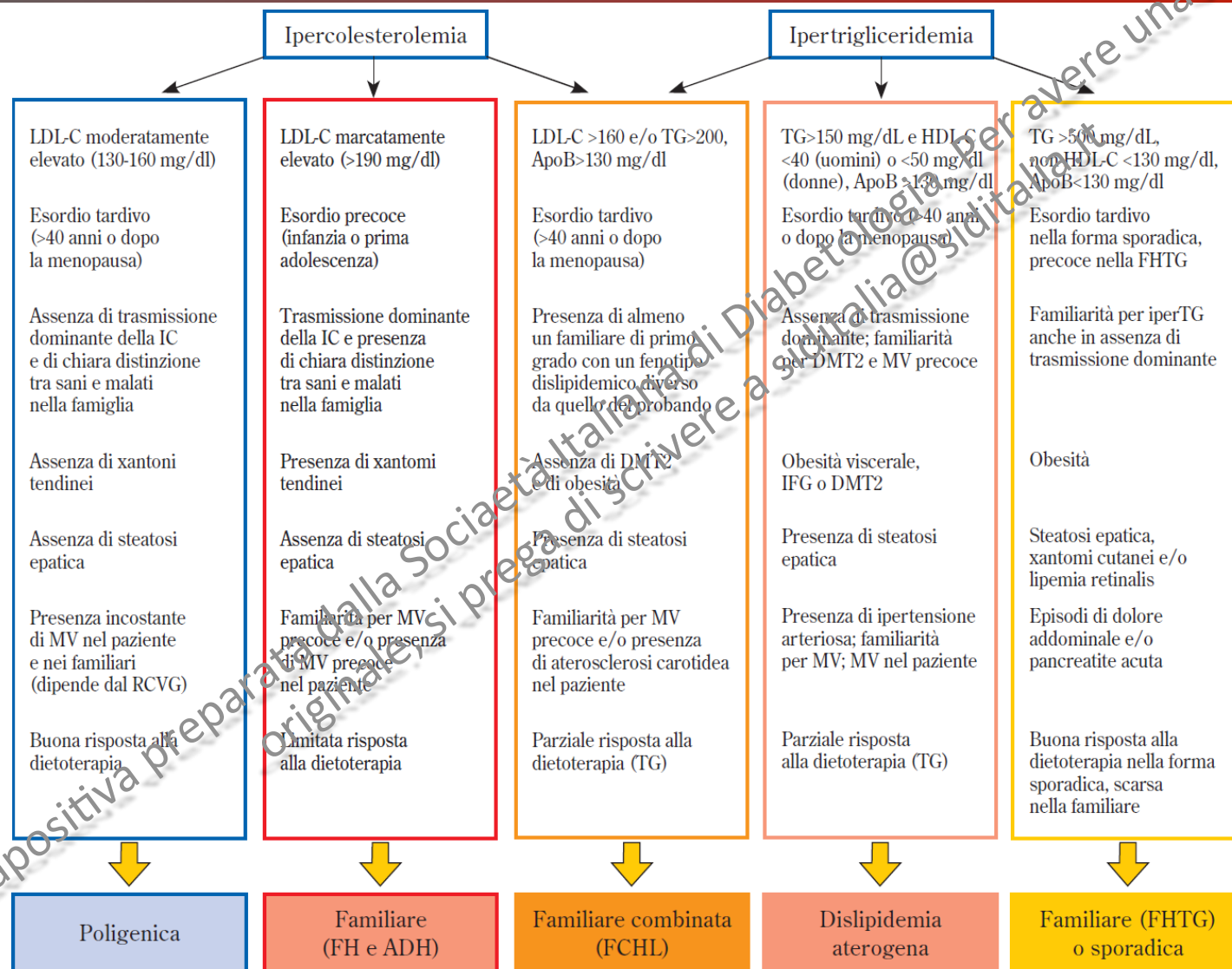
Xantelasmi

Ipoalfalipoproteinemie



- HDL generalmente inferiore a 25 mg/dl
- Incremento del rischio di CHD di 3 volte
- Spesso non risponde al trattamento
- 50% della prole può essere affetto

Diagnosi



IC = ipercolesterolemia; MV = malattia vascolare; RCVG = rischio cardiovascolare globale;
DMT2 = diabete di tipo 2; IFG = alterata glicemia a digiuno; FHTG = ipertrigliceridemia familiare.

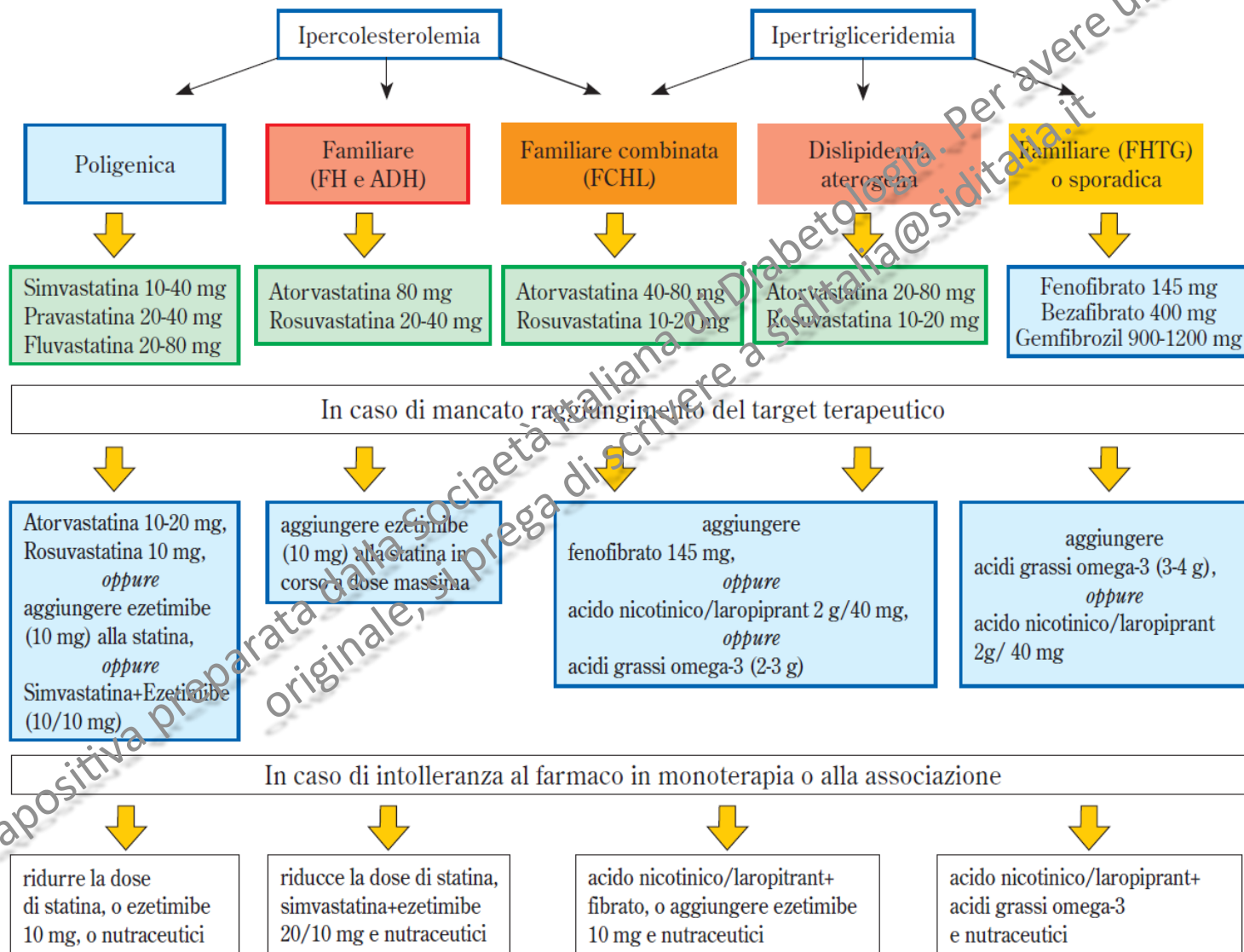
Obiettivi terapeutici e loro ordine di priorità nel trattamento delle dislipidemie.

Obiettivi terapeutici e ordine di priorità	1°	2°	3°	4°	5°
	LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C	ApoB
Ipercolesterolemia poligenica	• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto • 100-130 mg/dl nel rischio moderato-alto • <160 mg/dl nel basso rischio	ND	ND	ND	ND
Ipercolesterolemia familiar (FH, ADH)	• 70-100 mg/dl nel rischio molto alto • 100-130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)	100 mg/dl nel rischio molto alto 130-160 mg/dl in tutti gli altri	ND	ND	ND
Iperlipemia familiare combinata (FCHL)	• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto • <130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)	100-130 mg/dl nel rischio alto <160-190 mg/dl in tutti gli altri	<150 mg/dl	>40 mg/dl	<90 mg/dl
Dislipidemia aterogena	• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto • <130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)	100-130 mg/dl nel rischio alto <160-190 mg/dl in tutti gli altri	<150 mg/dl	>40 mg/dl	<90 mg/dl
Ipertrigliceridemia familiar (FHTG) o sporadica	<130 mg/dl in tutti	<160 mg/dl in tutti	<150 mg/dl (almeno <200 mg/dl)	>40 mg/dl	<90 mg/dl

Terapia

	Ipercolesterolemia	Forme miste	Ipertrigliceridemia
1 ^a Scelta	Statine Ezetimibe	Statine s/o Fibrati	Fibrati Omega-3
2 ^a Scelta	Resine Fibrati	Derivati dell'acido nicotinico	Derivati dell'acido nicotinico Statine a dosi elevate

Terapia



- Riduzione dell' apporto calorico in presenza di sovrappeso
- Riduzione del consumo di colesterolo (< 250 mg/die)
- Riduzione dei grassi saturi a meno del 7-8% delle calorie giornaliere
- Aumento di carboidrati complessi e fibre vegetali, principalmente idrosolubili (40 g/die)

Raccomandazioni specifiche per il paziente con ipertrigliceridemia

- Particolare attenzione alla correzione del sovrappeso
- Riduzione dell' apporto totale di carboidrati a circa il 40%, rimpiazzati da grassi monoinsaturi
- Riduzione del consumo di mono-disaccaridi
- Abolizione del consumo di alcool
- Nel caso di ipertrigliceridemia severa con chilomicronemia riduzione dei grassi (<20%) eventualmente utilizzando acidi grassi a media catena

- Simvastatina
- Fluvastatina
- Lovastatina
- Atorvastatina
- Pravastatina
- Rosuvastatina

Effetti collaterali:

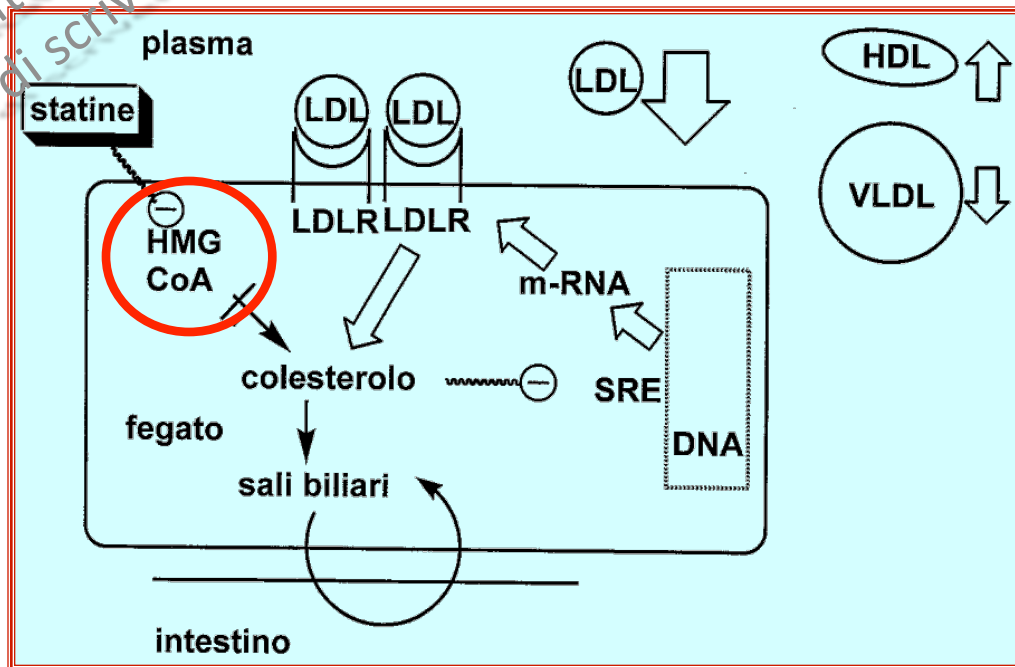
- miopatia (0,1 %)
- rabdomiolisi (0,04 %)

Controindicazioni:

- epatopatia in fase attiva
- IRC grave (FG < 30 ml/min)
- miopatie
- gravidanza e allattamento

Meccanismo d'azione

- ↓ la sintesi del colesterolo nel fegato tramite inibizione competitiva dell'attività dell'HMG-CoA reduttasi
- La conseguente ↓ [colesterolo] intracellulare induce l'espressione dei LDL-R sulla superficie degli epatociti: ↓ produzione e ↑ catabolismo recettoriale delle LDL

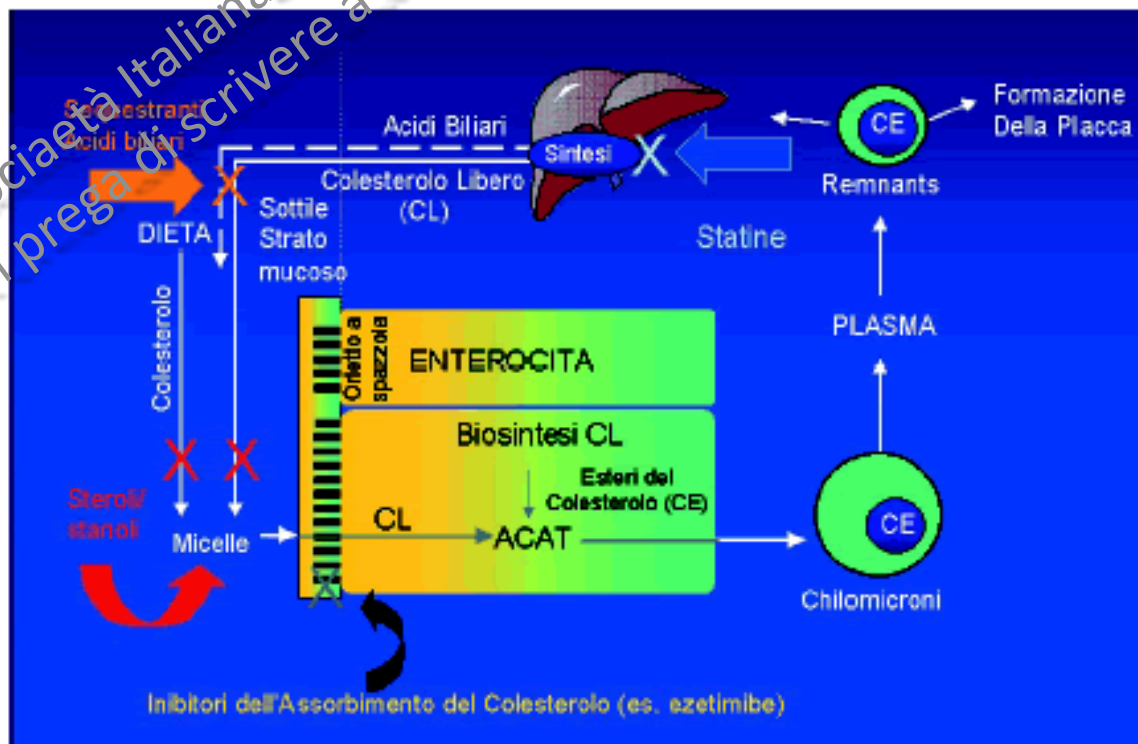


Controindicazioni:

- epatopatia in fase attiva o valori elevati e persistenti delle transaminasi (insufficienza epatica moderata-grave)

Meccanismo d'azione

- Inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo alimentare e biliare, senza alterare l'assorbimento dei nutrienti liposolubili
- Agisce a livello dell'orletto a spazzola tramite inibizione del trasportatore per il colesterolo (NPC1L1)



Resine sequestranti gli acidi biliari

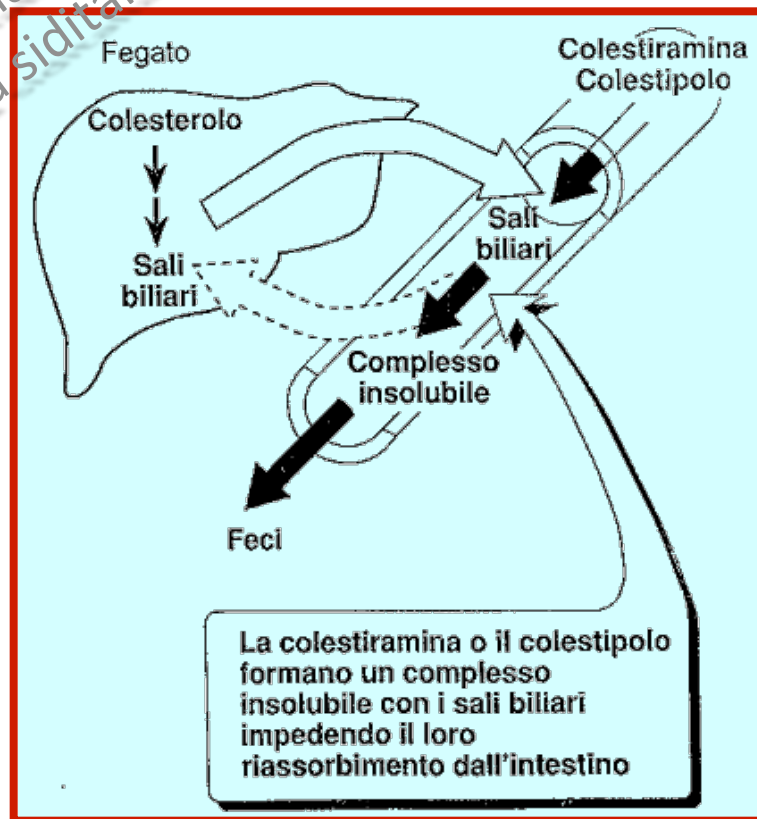
- Colestiramina
- Colestipolo (non disponibile in Italia)

Effetti collaterali:

- Disturbi digestivi
- Riduzione della biodisponibilità di farmaci anionici e vitamine liposolubili

Meccanismo d'azione

- Inibiscono il circolo enteroepatico degli acidi biliari
- La conseguente ↓ [colesterolo] intracellulare induce l'espressione dei LDL-R sulla superficie degli epatociti: ↓ produzione e ↑ catabolismo recettoriale delle LDL



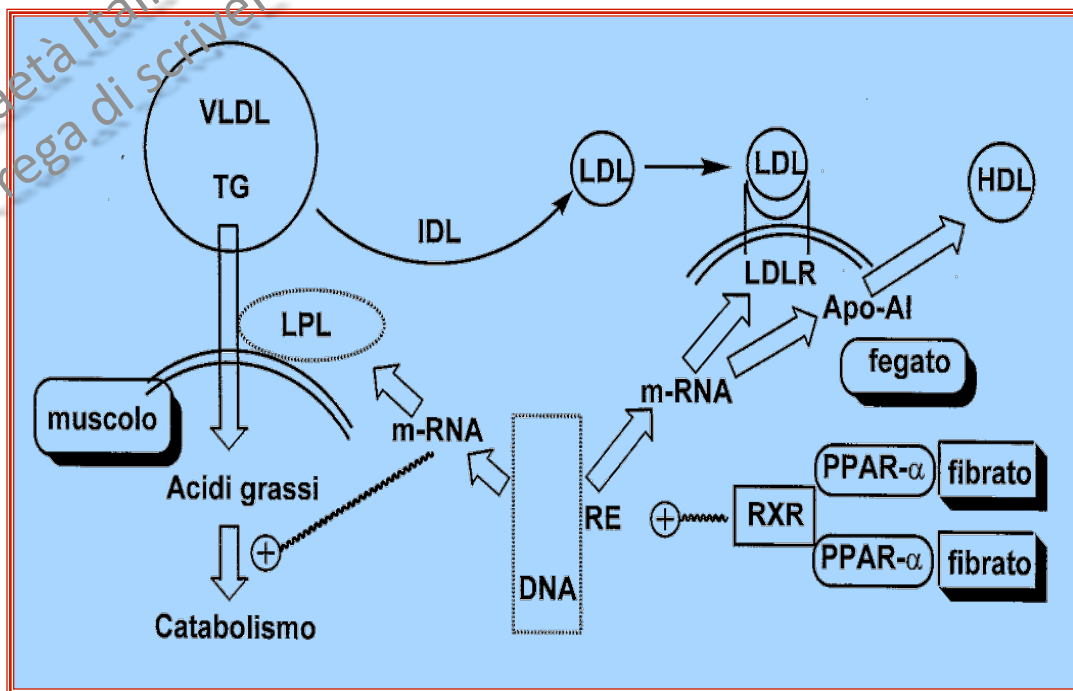
- Bezafibrato
- Fenofibrato
- Gemfibrozil

Effetti collaterali:

- Disturbi digestivi
- Colelitiasi
- Potenziamiento effetti degli anticoagulanti ($\downarrow$ fibrinogeno e dell' aggregazione piastrinica e $\uparrow$ fibrinolisi)
- Rabbdomiolisi (Gemfibrozil se associato a statina)

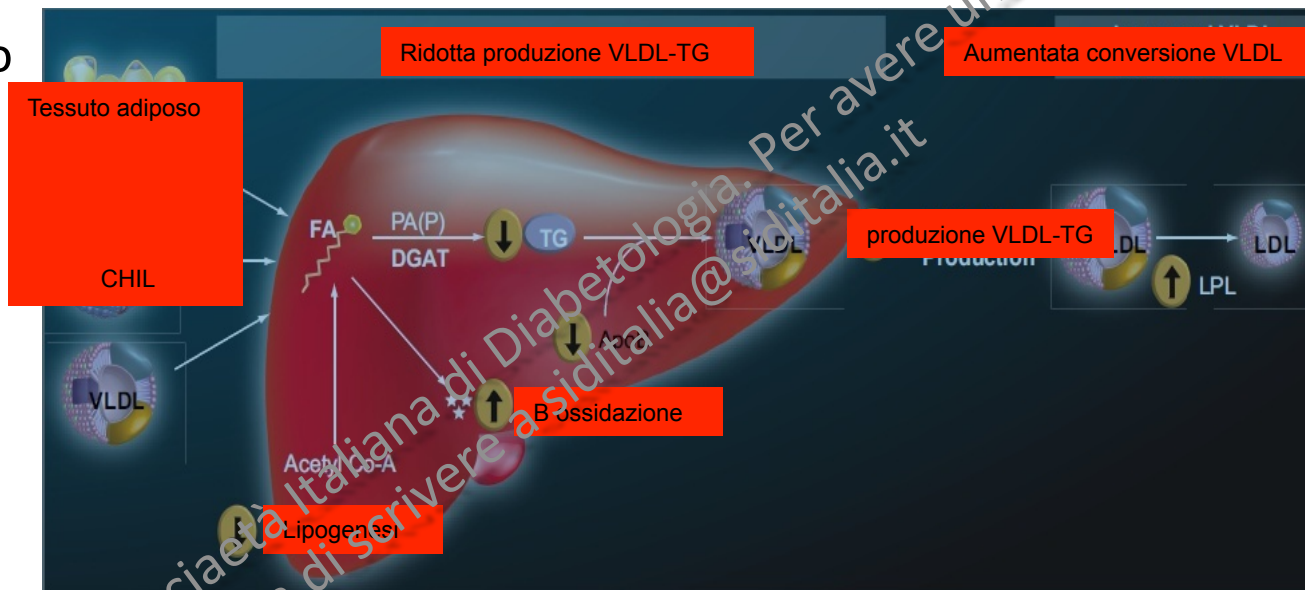
Meccanismo d' azione

- $\downarrow$ dei TG attraverso l' attivazione del PPAR α con conseguente $\uparrow$ dell' ossidazione degli acidi grassi, $\uparrow$ della sintesi della lipasi e $\downarrow$ dell' espressione dell' Apo CIII.
- $\uparrow$ del HDL-C attraverso l' attivazione del PPAR α con conseguente $\uparrow$ sintesi ed espressione apoAI e II.
- Modesta $\downarrow$ del colesterolo attraverso $\uparrow$ dell' escrezione di colesterolo nella bile e nelle feci



Acidi grassi omega 3 poli-insaturi

- Ac. eicosopentanoico
- Ac. docosoesanoico



Meccanismo d'azione

↓ delle VLDL per

- ↓ della lipogenesi epatica attraverso la ↓ della conversione enzimatica della Acetil CoA in acidi grassi (FA)
- ↑ della β-ossidazione degli FA con conseguente ↓ della quantità di FA disponibili per la sintesi dei TG
- ↓ dell'attività degli enzimi chiave della sintesi dei TG nel fegato fosfatidato-fosfatasi (PAP) e diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT)
- ↑ dell'attività della LPL

Derivati dell'acido nicotinico

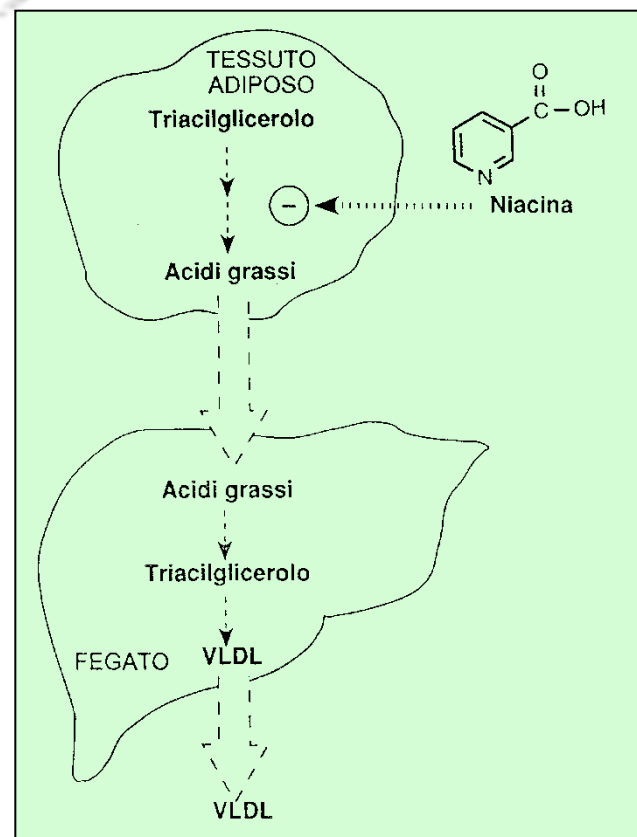
- Acipimox: analogo dell'acido nicotinico, stesso meccanismo d'azione, no effetto iperglicemizzante
- Acido nicotinico + Laropripant: antagonista del R della prostaglandina D2, aggiunto con lo scopo specifico di ridurre la vasodilatazione causata dall'acido nicotinico mediata dal rilascio di prostaglandina D2 nella cute

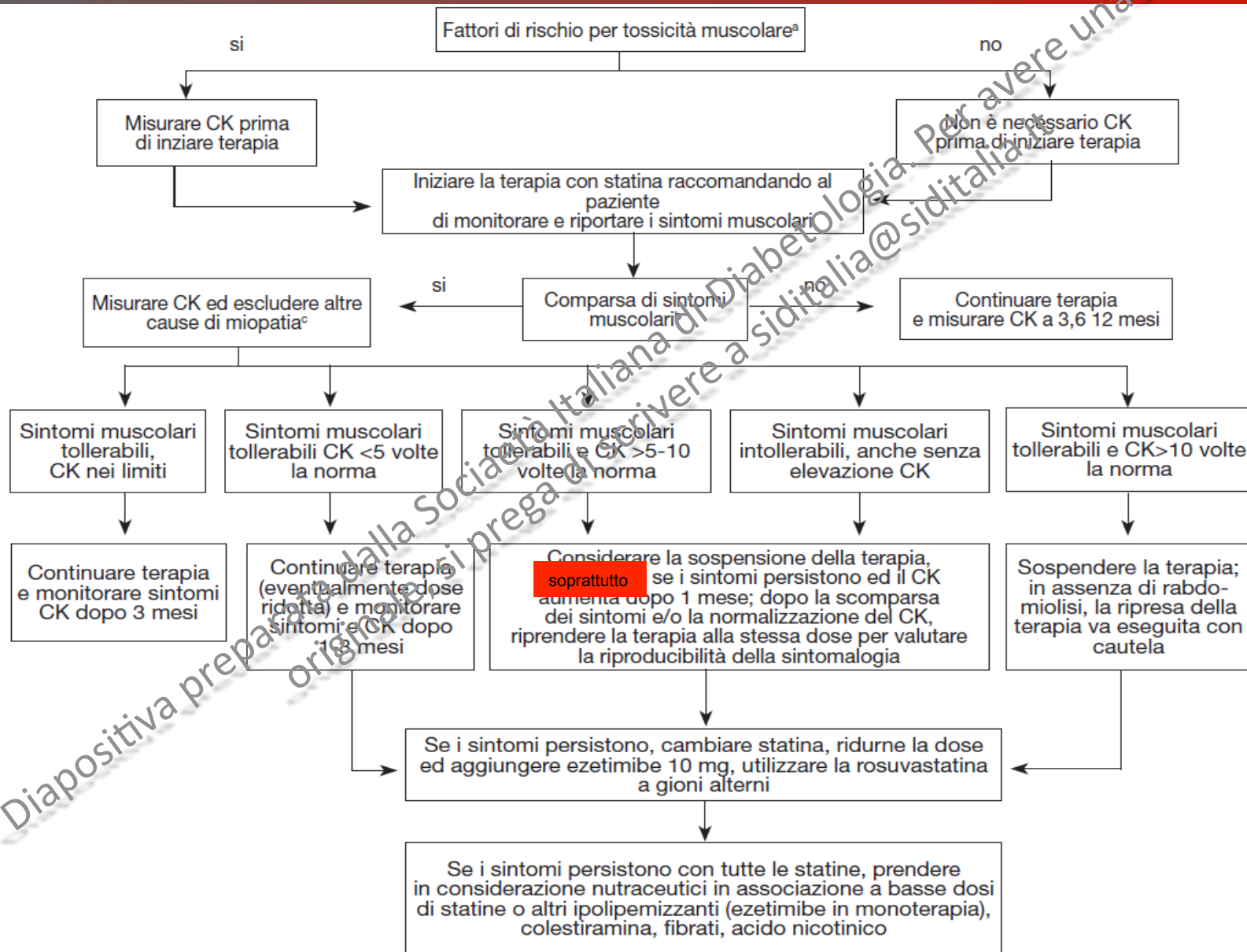
Effetti collaterali:

- Effetti vasomotori
- Iperglicemia
- Epatotossicità
- Gastrolesività

Meccanismo d'azione

- Inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo, con conseguente riduzione della sintesi epatica di VLDL e di conseguenza delle LDL.
- Inibisce l'enzima CEPT con conseguente consistente aumento delle HDL





Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Algoritmo diagnostico-terapeutico: Step 1

Il pz assume farmaci che inducono iperlipemia?

- Immunosoppressori
- Antiretrovirali
- Inibitori dell'aromatasi

Intervenire sullo stile di vita

Se non sufficiente e se non è possibile sospendere la terapia

- Statine di 1° e 2° livello (se ipercolesterolemia LDL)
- Associazione con gli Omega 3 in caso di ipertrigliceridemia

Algoritmo diagnostico-terapeutico: Step 2

Se: - IRC stadio ≥ 3 (GFR < 60 ml/min non ancora in trattamento dialitico)
- GFR > 60 ml/min ma con proteinuria dosabile

Intervento sullo stile di vita

- LDL-C ≥ 130 mg/dL
- LDL-C < 100 mg/dL, Trigliceridi ≥ 200 mg/dL
- Colesterolo non HDL ≥ 130 mg/dL
- Trigliceridi ≥ 500 mg/dL

1a scelta: simvastatina + ezetimibe
2a scelta: altre statine a minima e
escrezione renale

Omega 3 e/o fibrati

Obiettivo terapeutico: LDL < 100 mg/dl oppure
 $< 70-80$ mg/dl se eventi CV o Diabete

Algoritmo diagnostico-terapeutico: Step 3

ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi, e ipercolesterolemia poligenica

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
CATEGORIE DI RISCHIO*		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) Preferenzialmente atorvastatina se	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)

- Secondo linee guida ESC 2012

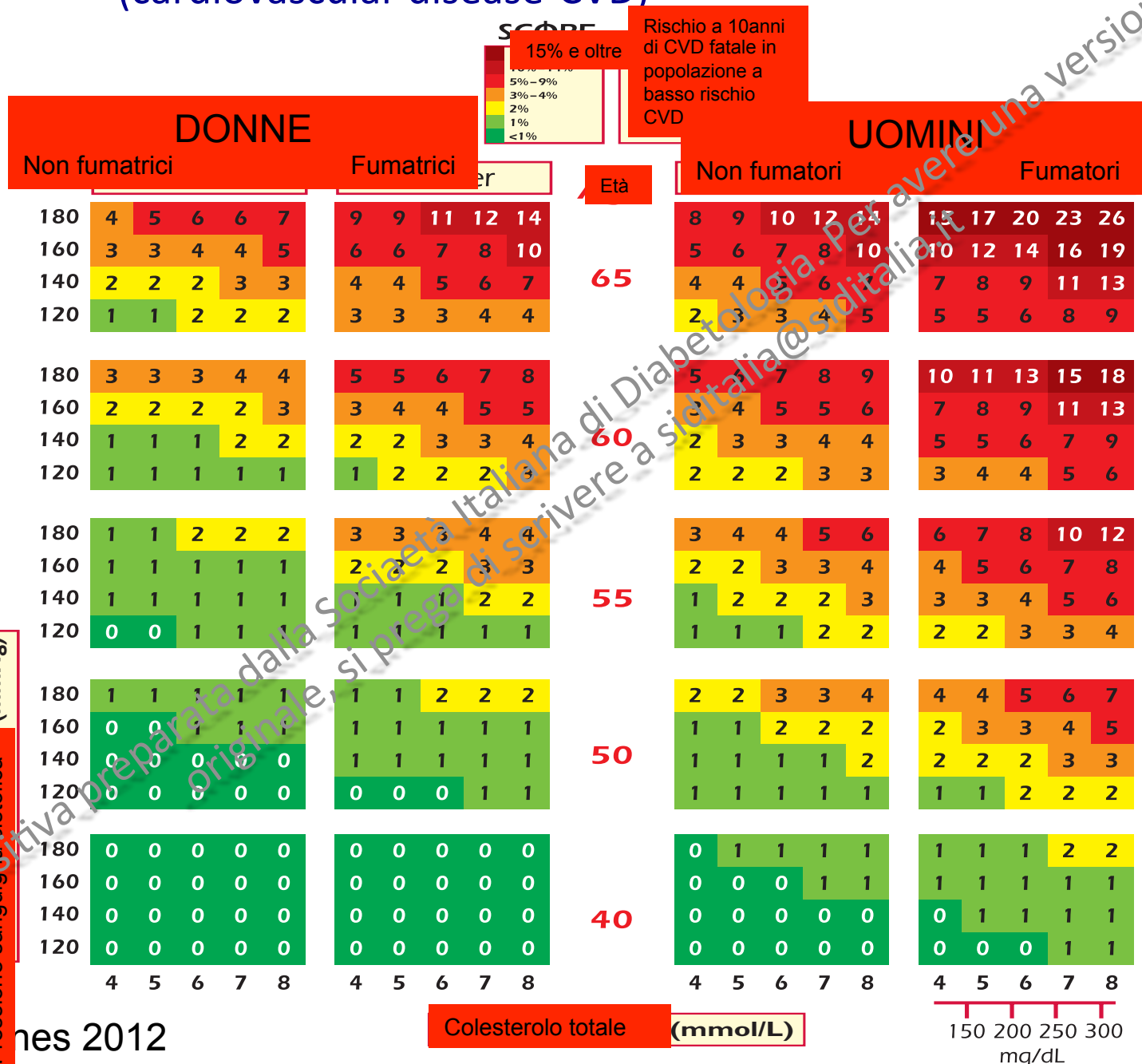
** Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, trattamento con ezetimibe in monoterapia

Algoritmo diagnostico-terapeutico: Step 3

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico
Pazienti con rischio molto alto: - score $\geq 10\%$	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina; pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI		
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati

SCORE chart: rischio a 10 anni di patologia cardiovascolare fatale

(cardiovascular disease-CVD)



Dislipidemie familiari

Algoritmo terapeutico

DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello	Trattamento di 3° livello
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina(**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, trattamento con ezetimibe in monoterapia