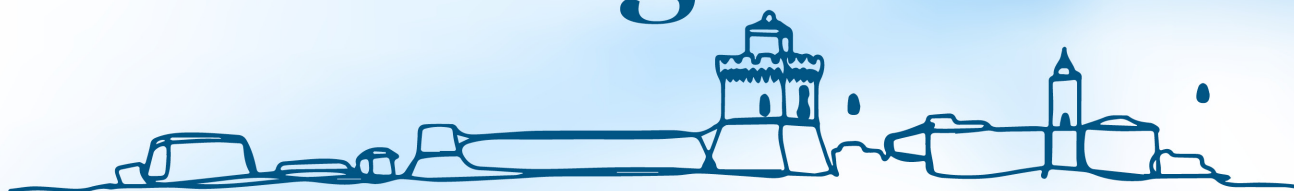


DIABETE: ci vuole Fegato



sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

Terapia delle dislipidemie nel paziente cirrotico



Dott. Marco Mastinu
s.c. di Mal. Met. e Diabetologia
ASL 5 - Oristano

introduzione

La Dislipidemia nei pazienti affetti da cirrosi epatica rappresenta una condizione clinica complessa

per le alterazioni del metabolismo lipidico intrinseche alla malattia

per la necessità di utilizzare farmaci che sono in larga parte metabolizzati a livello epatico

Ruolo del fegato nel controllo dei lipidi

Sintesi e secrezione delle lipoproteine



- Sintetizza VLDL
- Contribuisce alla formazione di HDL
- Trasforma chilomicroni

Degradazione delle lipoproteine

- chilomicron remnants
- LDL
- VLDL remnants tramite recettori specifici

Metabolismo del colesterolo



- Sintetizza colesterolo endogeno
- Converte il colesterolo in sali biliari

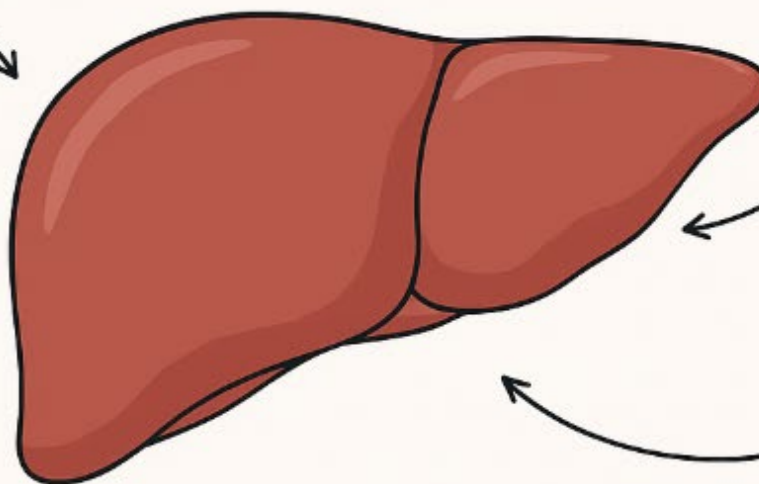
Regolazione dei trigliceridi



- Sintetizza trigliceridi
- Li immagazzina o li esporta

Beta-ossidazione degli acidi grassi

- Ossidazione degli acidi grassi o produzione di corpi chetonici



Alterazioni lipidiche nella cirrosi: fisiopatologia

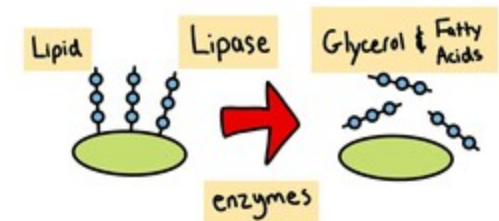
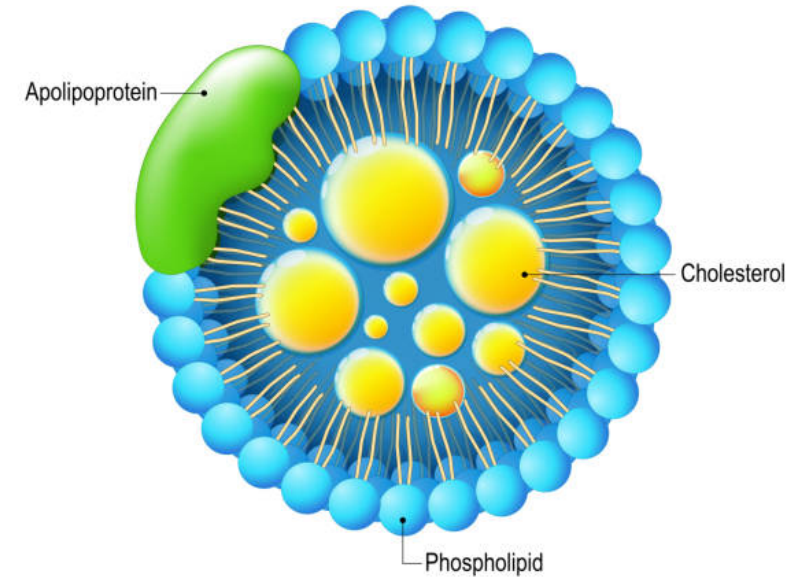
Riduzione della sintesi epatica di apolipoproteine

- ↓ ApoA1 e HDL
- ↓ ApoB100 → in cirrosi avanzata riduzione delle LDL
- ↓ sintesi di VLDL nelle fasi avanzate

Alterata funzione degli enzimi chiave

- ↓ attività della LCAT (lecitin-colesterolo aciltransferasi)
- ↓ lipoprotein-lipasi
- ↓ hepatic lipase

→ Aumento delle lipoproteine remnant e profilo aterogeno nonostante LDL normali o basse.



The study of serum lipid profile in patients with cirrhosis of liver



Tilchan Pandey¹, Resham Gautam², Shami Pokhrel³

¹Assistant Professor, ²Lecturer, Department of Internal Medicine, ³Assistant Professor, Department of Pediatric, Lumbini Medical College and Teaching Hospital, Palpa, Nepal

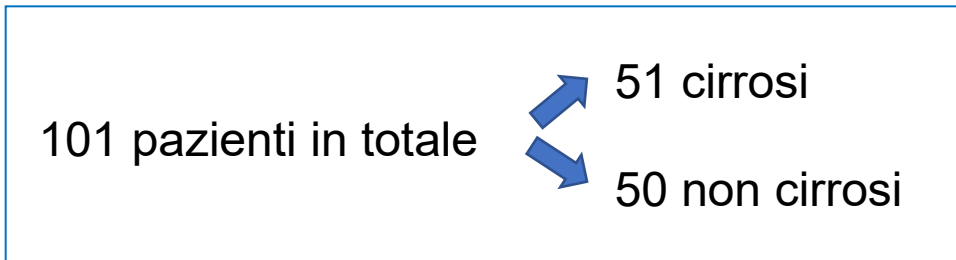
ORIGINAL ARTICLE

ASIAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

Submission: 20-02-2023

Revision: 04-05-2023

Publication: 01-06-2023



Conclusioni:

tutti i valori dei diversi profili lipidici diminuiscono nella cirrosi epatica cronica rispetto ai soggetti non cirrotici

Table 1: Comparison of lipid parameters between cirrhotic and non-cirrhotic groups

Lipid Profile	Mean±SD		P-value
	Case	Control	
TC	179.65±39.77	199.82±18.24	0.002
TG	158.27±38.88	172.70±24.85	0.029
HDL	36.71±4.70	49.02±3.24	0.005
LDL	111.28±37.08	126.26±19.22	0.013
VLDL	31.65±7.77	34.54±4.97	0.029

p<0.05

HDL: High-density lipoprotein, TC: Total cholesterol, VLDL: Very low density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Triglycerides

A STUDY ON LIPID PROFILES IN CHRONIC LIVER DISEASES

Sanjay Kumar Mandal¹, Koelina Sil², Sumanta Chatterjee³, Jacky Ganguly³, Koushik Chatterjee³, Pankaj Sarkar³, Satanik Hazra³, Debasis Sardar³

NATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH

Volume 3 | Issue 1 | Jan – March 2013

Table 3: Lipid profiles in cirrhotics and control group

	Control (n=50) (mean±SD)	Cirrhotics (n=120) (mean±SD)	P value
Total cholesterol (mg/dl)	192±21.34	141.5±46.69	<.0001
TG(mg/dl)	137.6±14.36	120.9±96.23	0.06
HDL (mg/dl)	41.78±5.04	33.50±12.78	<.0001
LDL (mg/dl)	122.8±19.29	86.58±35.63	<.0001
VLD (mg/dl)	27.52±2.87	23.53±15.04	.0058

The Relationship between Lipid Profile and Severity of Liver Damage in Cirrhotic Patients

Mohammad Reza Ghadir ¹, Ali Akbar Riahin ², Abbas Havaspour ³, Mehrdad Nooranipour ^{4*}, Abbas Ali Habibinejad ³

Hepat Mon. 2010; 10(4): 285-288

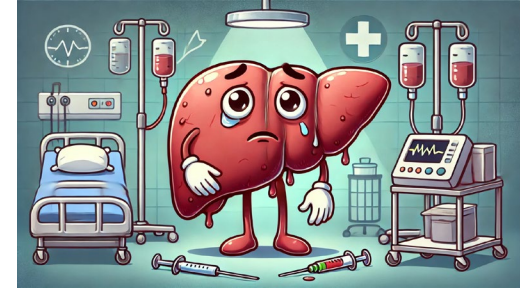
Table 2. Lipid profile in patients with liver damage according to Child and MELD criteria. All data are presented as mean±SD.

	n	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	TG (mg/dL)
Child A	11	107.6±29.5	49.0±21.6	166.5±37.9	121.9±57.7
Child B	14	96.4±58.5	40.0±14.3	161.2±71.5	90.6±50.5
Child C	25	59.5±28.9	37.4±15.5	121.2±31.7	92.0±48.7
MELD ≤10	10	98.3±25.4	51.5±20.6	156.2±34.5	111.5±57.4
11≤MELD≤18	15	96.9±62.1	39.0±14.9	162.1±73.4	98.2±44.7
19≤MELD≤24	17	69.7±30.8	36.8±16.8	124.7±35.3	96.5±58.1
MELD ≥25	8	50.0±24.8	31.8±10.4	104.0±26.0	85.3±48.4

L'entità della riduzione nei livelli di colesterolo totale, LDL e HDL nei pazienti con cirrosi è correlata alla progressione e alla severità della cirrosi.

Il “paradosso lipidico”

nei pazienti con malattia epatica avanzata livelli di colesterolo LDL e totale possono essere bassi, ma ciò non corrisponde a un ridotto rischio cardiovascolare.



Meccanismi proposti

Alterazioni qualitative delle lipoproteine → HDL meno funzionale, LDL più ossidato.
Infiammazione cronica e stress ossidativo

Implicazioni cliniche

Bassi valori lipidici non indicano necessariamente basso rischio cardiovascolare in cirrosi.

L'interpretazione dei livelli lipidici deve considerare lo stadio della malattia e il rischio metabolico complessivo.

La MASLD

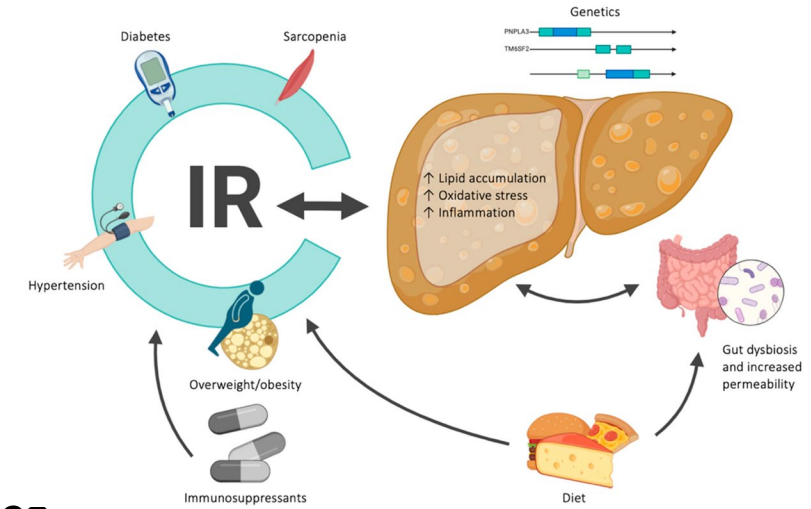
La MASLD è strettamente legata a **resistenza insulinica, obesità viscerale, ipertensione, dislipidemia e stato infiammatorio cronico**: tutti fattori che favoriscono la malattia aterosclerotica.

L'infiammazione e la disfunzione endoteliale associate alla steatosi epatica contribuiscono allo sviluppo di **aterosclerosi precoce**.

Le persone con MASLD presentano più frequentemente **placche carotidee, aumentata rigidità arteriosa e alterazioni lipidiche qualitative** (LDL piccole e dense)

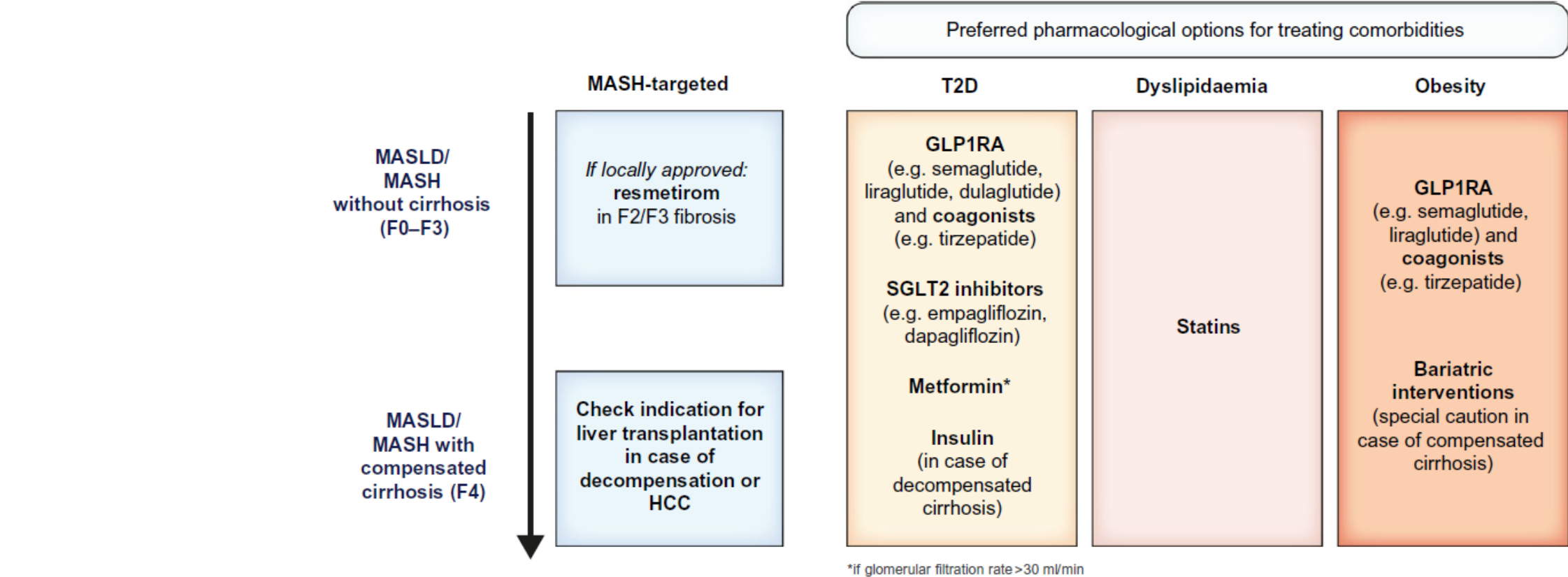
I pazienti con MASLD hanno un rischio **più elevato di eventi cardiovascolari** (infarto, ictus, morte cardiovascolare) rispetto alla popolazione generale.

Le malattie cardiovascolari rappresentano **la principale causa di morte** nei pazienti con MASLD, più della progressione verso cirrosi.





EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary



EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

In adults with MASH-related cirrhosis, how should pharmacologic interventions for diabetes and lipid control or cardiovascular prevention be adapted to the severity of the liver condition?

- Statins can be used in adults with chronic liver disease, including those with compensated cirrhosis; they should be used in adults according to cardiovascular risk guidelines to reduce cardiovascular events (**LoE 1, strong recommendation, strong consensus**).

Statins in Cirrhosis: Hope or Hype?

Lauren R. Shaffer^{*}, Nadim Mahmud^{†,‡,§,||}

(J CLIN EXP HEPATOL 2023;13:1032–1046)

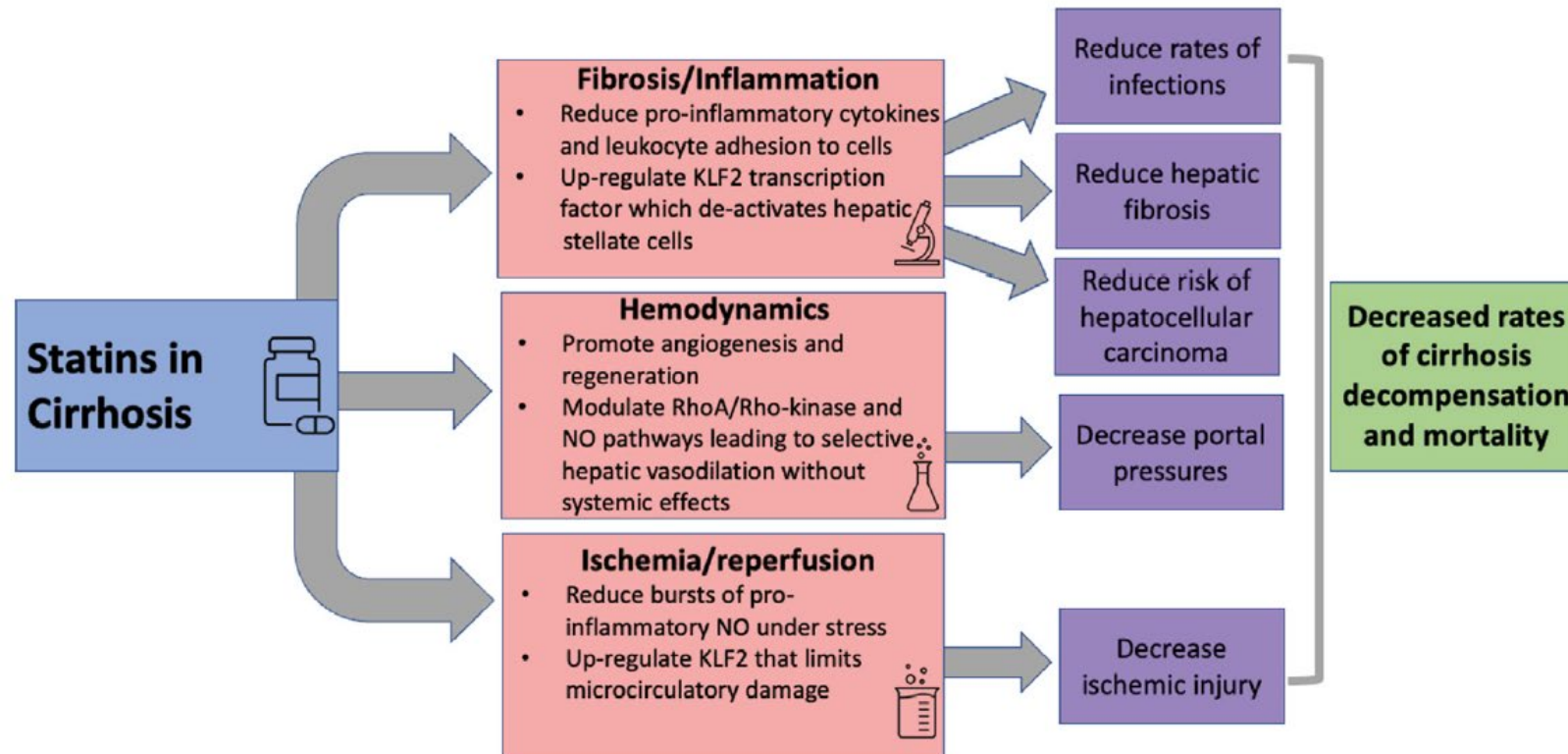


Figure 1 Hypothesized basis for impact of statins on cirrhosis-related outcomes.

Come stabilire il target di LDL nella cirrosi

Generalmente, più la cirrosi è avanzata, più i valori di LDL tendono a ridursi, pertanto la loro interpretazione nel paziente cirrotico, ai fini della decisione terapeutica, NON sempre segue le regole della popolazione generale

Cirrosi compensata (Child A)

LDL spesso normali o lievemente ridotte

Range tipico: 80–120 mg/dL, ma variabile

Cirrosi moderata-severa (Child B–C)

LDL marcatamente ridotte

Range comune: 40–80 mg/dL

Nelle fasi più avanzate l'LDL può scendere a < 40 mg/dL

L'LDL è interpretabile come nella popolazione generale.

Un LDL elevato è reale e merita trattamento secondo linee guida cardiologiche

Il valore assoluto non riflette il reale profilo lipidico. Il valore LDL non va considerato da solo per decidere.

Si valuta il RISK SCORE cardiovascolare + indicazione epatologica.

La priorità è gestire la cirrosi, non la dislipidemia

Table 2 Randomized Controlled Trials Addressing Use of Statins in Patients with Cirrhosis.

Study (authors, journal, year)	Source of data	Patient population	Number of patients	Statin type/ Daily dose	Duration of statin use at follow-up	Endpoints of interest	Results	Comments
Abraldes et al., <i>Gastroenterology</i> , 2016	Multi-center academic hospitals (14 centers)	ALD, HBV, HCV, PBC, NASH, and other cirrhosis; index EV bleed 5–10 days prior to start of study	69 patients received statin, 78 patients received placebo	Simvastatin 40 mg	Two years	Composite of rebleeding (EV) and mortality; rebleeding alone, mortality alone	Non-significant composite endpoint ($P = 0.423$); statin significantly reduced mortality (HR 0.39; 95% CI 0.15–0.99); non-significant outcome of rebleeding alone ($P = 0.583$)	Non-significant outcome for primary outcome. Higher proportion of rhabdomyolysis in patients with advanced liver disease.
Abraldes et al., <i>Gastroenterology</i> , 2009	Multi-center academic hospitals (3 centers)	ALD, HBV, HCV, and other cirrhosis; HVPG >12 mmHg at start	29 patients received statin, 30 patients received placebo	Simvastatin 40 mg	One month	Change in HVPG	HVPG significantly decreased by -8.3% (by -11.0% in those receiving a beta blocker and -5.9% in those who were not); no decrease in placebo group	No significant difference in adverse events; excluded patients with advanced liver failure
Pollo-Flores et al., <i>Digestive and Liver Disease</i> , 2015	Single center university hospital	Cirrhosis and pHTN (HVPG >5 mmHg)	14 patients received simvastatin, 20 patients received placebo	Simvastatin 40 mg	Three months	Decrease in HVPG of at least 20% from baseline or <12 mmHg	Clinically significant decrease in HVPG in 55% of patients with simvastatin (median -2 mmHg, $P = 0.02$), no difference in placebo group (median 0 mmHg)	No significant difference in adverse events. Previous EV bleed or medium/large EV were independently associated with a higher response rate to simvastatin
Elwan et al., <i>F1000 Research</i> , 2018	Single center university hospital	Liver cirrhosis with clinical signs of pHTN	20 patients received simvastatin, 20 patients received placebo	Simvastatin 20 mg for 2 weeks; then 40 mg for remaining 2 weeks	One month	Changes in measures of pHTN evaluated by doppler ultrasound	Significant decrease in hepatic artery resistance index ($0.785-0.717$; $P < 0.001$), decrease in pHTN index ($3.915-1.605$; $P = 0.024$), and increase in modified liver vascular index ($11.54-13.31$; $P = 0.009$)	No significant difference in adverse events
Bishnu et al., <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 2018	Single center university hospital	Liver cirrhosis with clinical signs of pHTN	12 patients received propranolol alone, 12 patients received atorvastatin and propranolol	Atorvastatin 20 mg	One year	Change in HVPG	Significant decrease in HVPG of 4.81 ± 2.82 in statin group vs. 2.58 ± 1.88 mmHg in non-statin group ($P = 0.041$)	No difference in clinical outcomes at 1 year (including: EV bleed, HE, ascites, SBP, and mortality)
Wani et al., <i>World Journal of Hepatology</i> , 2017	Single center university hospital	Liver cirrhosis with evidence of EV and HVPG >12 mmHg at start	62 carvedilol responders, 35 carvedilol non-responders who had addition of simvastatin	Simvastatin 40 mg	Three months	Effect on HVPG of at least 20% from baseline or <12 mmHg	Mean reduction of HVPG from baseline was 5.5 ± 1.7 mmHg for carvedilol responders and 2.8 ± 1.6 mmHg for non-responders ($P < 0.001$); 42.1% of carvedilol had a significant response after additional of simvastatin	No significant difference in adverse events
Vijayaraghavan et al., <i>American Journal of Gastroenterology</i> , 2020	Single center university hospital	Liver cirrhosis with EV and baseline HVPG >12 mmHg	110 carvedilol alone, 110 carvedilol plus simvastatin	Simvastatin 20 mg for 2 weeks; then 40 mg for remaining 2 weeks	Three months	Effect on HVPG of at least 20% from baseline or <12 mmHg; secondary bleeding episodes, death, and adverse events	Mean HVPG reduction (17.3% vs. 17.8% , $P = 0.98$) and hemodynamic response (95% CI $0.43-1.83$; $P = 0.74$) was not different between the two groups	Non-significant outcome for primary outcome. Three patients on simvastatin (3.7%) developed transient transaminitis and elevated creatine kinase

Quale statina?

In base alle evidenze attuali non esiste una statina “migliore” in assoluto da utilizzare come prima scelta nei pazienti con cirrosi

gli studi randomizzati hanno campioni piccoli

quasi tutti gli RCT hanno usato simvastatina, ma questo non significa che sia la statina preferibile: è solo quella più studiata

mancavano confronti diretti tra statine diverse



Metabolismo epatico delle statine



Statina	Metabolismo epatico	Biodisponibilità orale	Rischio di tossicità epatica /muscolare nella cirrosi	considerazioni
pravastatina	Minimo metabolismo epatico (principalmente clearance renale)	17-20%	Basso, anche in cirrosi compensata a lieve scompenso	Prima scelta in cirrosi; bassa interazione con altri farmaci; monitoraggio standard delle transaminasi
rosuvastatina	Minimo metabolismo epatico	20%	Basso-moderato; da usare a basse dosi in cirrosi Child B	Buona alternativa alla pravastatina; preferibile in dosi ridotte nei pazienti con cirrosi moderata
atorvastatina	Metabolismo epatico estensivo	12%	Moderato; rischio aumentato in cirrosi avanzata (B-C)	Evitare alte dosi in cirrosi scompensata; monitoraggio frequente CK/transaminasi
simvastatina	Metabolismo epatico estensivo	5%	Alto in cirrosi B-C; rischio significativo di rabdomiolisi	Usare solo in cirrosi compensata; evitare dosi elevate in Child B-C
lovastatina	Metabolismo epatico estensivo	5-10%	Alto in cirrosi avanzata	Simile a simvastatina; da non preferire in cirrosi scompensata
fluvastatina	Metabolismo epatico moderato	24%	Basso-moderato	Profilo favorevole; dati limitati in cirrosi scompensata

E le altre classi di farmaci ipolipemizzanti?

	Metabolismo epatico:	Evidenze in cirrosi:	Conclusione clinica:
Ezetimibe	Parziale, ma principalmente intestinale	Dati limitati ma rassicuranti in cirrosi compensata	Considerata relativamente sicura in cirrosi compensata;
Acido Bempedoico	attivato principalmente a livello epatico	No studi clinici in cirrosi.	Potenzialmente promettente ma mancano studi clinici dedicati
Inibitori PCSK-9 (anticorpi monoclonali)	Degradazione proteica sistemica; non epatico	Nessuno studio specifico sui pazienti con cirrosi	Promettente, profilo teorico favorevole, essendo non metabolizzati dal fegato. Mancano dati clinici specifici in cirrosi. Uso sperimentale/compassionevole
Inibitori PCSK9 (siRNA)	Non dipende dalla funzione epatica per la sua eliminazione. L'attività epatica non altera significativamente il metabolismo del farmaco.	Gli studi registrativi hanno escluso pazienti con cirrosi avanzata.	Teoricamente, essendo non metabolizzato dal CYP450 e non eliminato tramite fegato, potrebbe essere sicuro anche in CLD moderata, ma mancano dati clinici specifici.
Fibrati	Ampiamente metabolizzati dal fegato	dati sono molto limitati	Uso generalmente sconsigliato in cirrosi avanzata. Può essere considerato solo in cirrosi compensata con monitoraggio attento degli enzimi epatici.
Acidi grassi omega-3	Minimo; metabolismo principalmente intestinale	Studi limitati, ma generalmente sicuri anche in cirrosi avanzata	Possono essere usati come terapia aggiuntiva o alternativa nei pazienti con cirrosi, soprattutto per ipertrigliceridemia

Possibile algoritmo terapeutico

Stato della cirrosi	Terapia consigliata
Compensata (Child A)	1 - Statina (Pravastatina o Rosuvastatina) + ezetimibe se LDL > target 2 - PCSK9 se rischio CV molto alto 3 - Fibrati se ipetrigliceridemia
Scompensata (Child B)	1 - Statina (Pravastatina o Rosuvastatina) a basse dosi e con attento monitoraggio; generalmente non indicato l'ezetimibe 2 - evitare i fibrati
Scompensata (Child C)	In genere evitare le statine; Ezetimibe generalmente non indicato. priorità alla gestione della condizione epatica



THANK YOU