



# ***OBIETTIVI METABOLICI NEL PAZIENTE CON DMT2***

- **Dottor Federico BALDI**
- **Direttore S.C. Endocrinologia e Diabetologia  
ASL VC**

# Definizione del Diabete Mellito

**Il diabete mellito è un disordine metabolico ad eziologia multipla, caratterizzato da iperglicemia cronica con alterazioni del metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine, derivanti da difetti della secrezione insulinica, dell'azione insulinica o di entrambe**

# Criteri diagnostici del Diabete Mellito

Sintomi classici del Diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale, astenia ...) + un occasionale valore di glicemia  $>$  di 200 mg/dl \*

oppure

- Glicemia a digiuno (FPG)  $\geq$  di 126 mg/dl \*

oppure

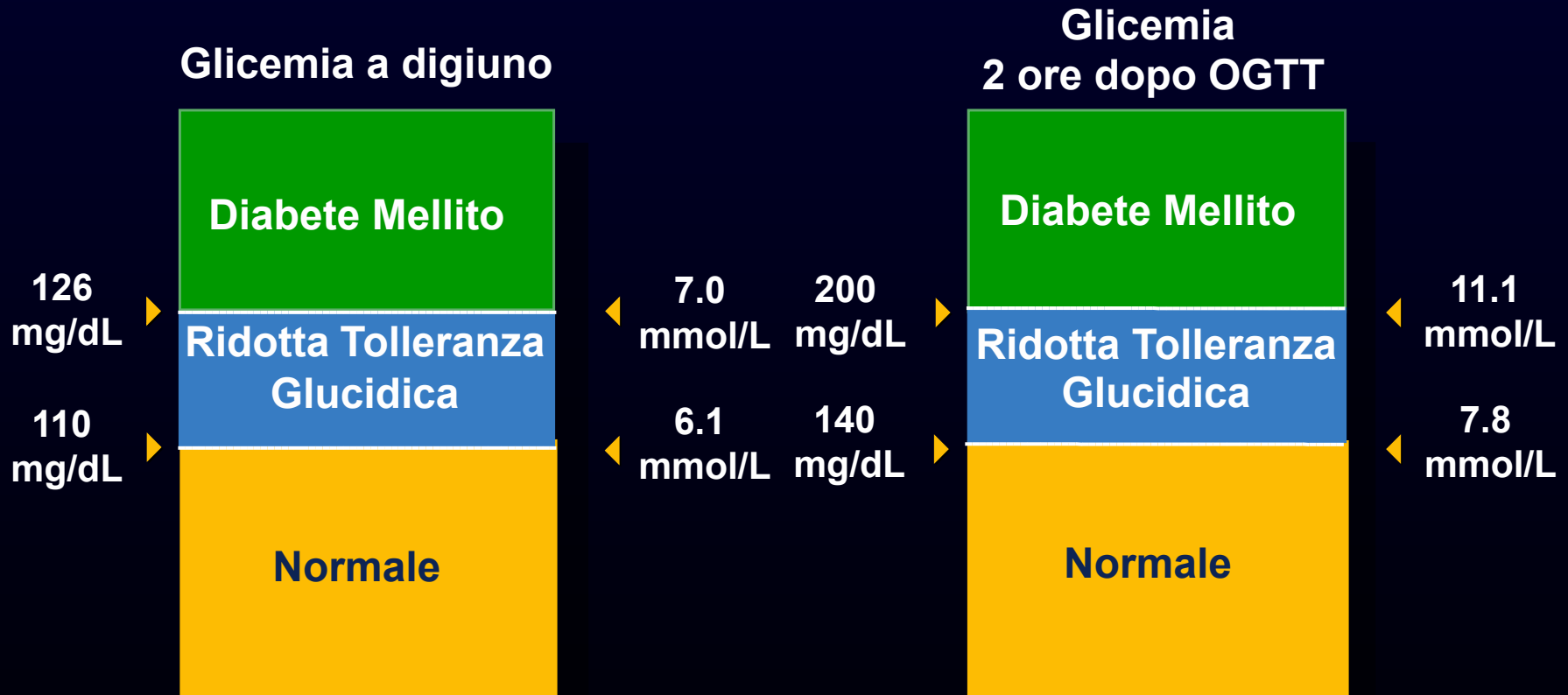
- Glicemia alla 2<sup>a</sup> ora del test orale di tolleranza glucidica (OGTT)  $\geq$  200 mg/dl

\* Il valore deve essere confermato da una successiva misurazione, a meno che non sia presente iperglicemia inequivocabile accompagnata da scompenso metabolico acuto. La glicemia deve essere dosata su plasma di sangue venoso.

# Criteria diagnostici del Diabete Mellito

- **Hb glicata > 6.5 %**

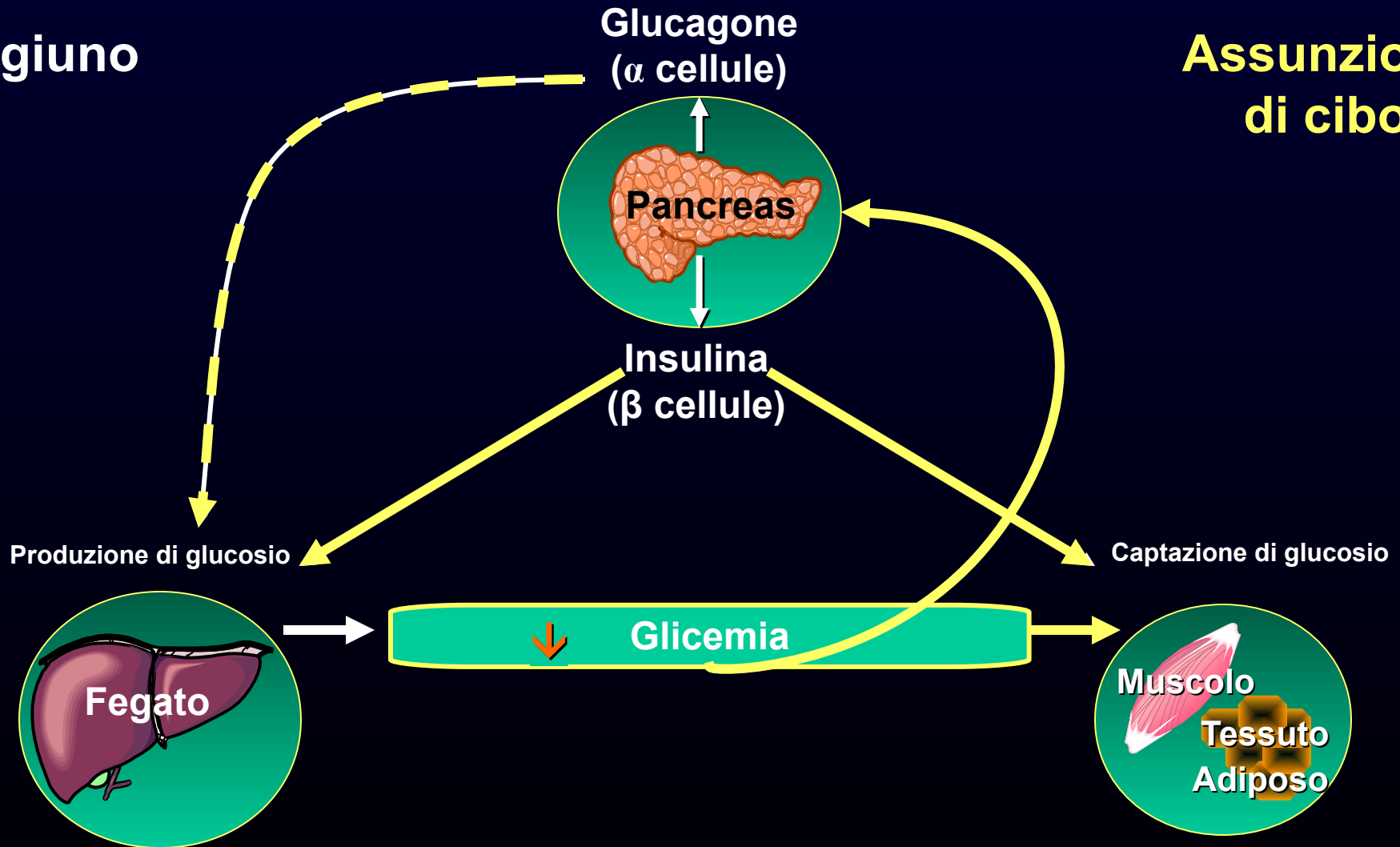
# Categorie di Tolleranza Glucidica



# Insulina e Glucagone regolano l'omeostasi del glucosio

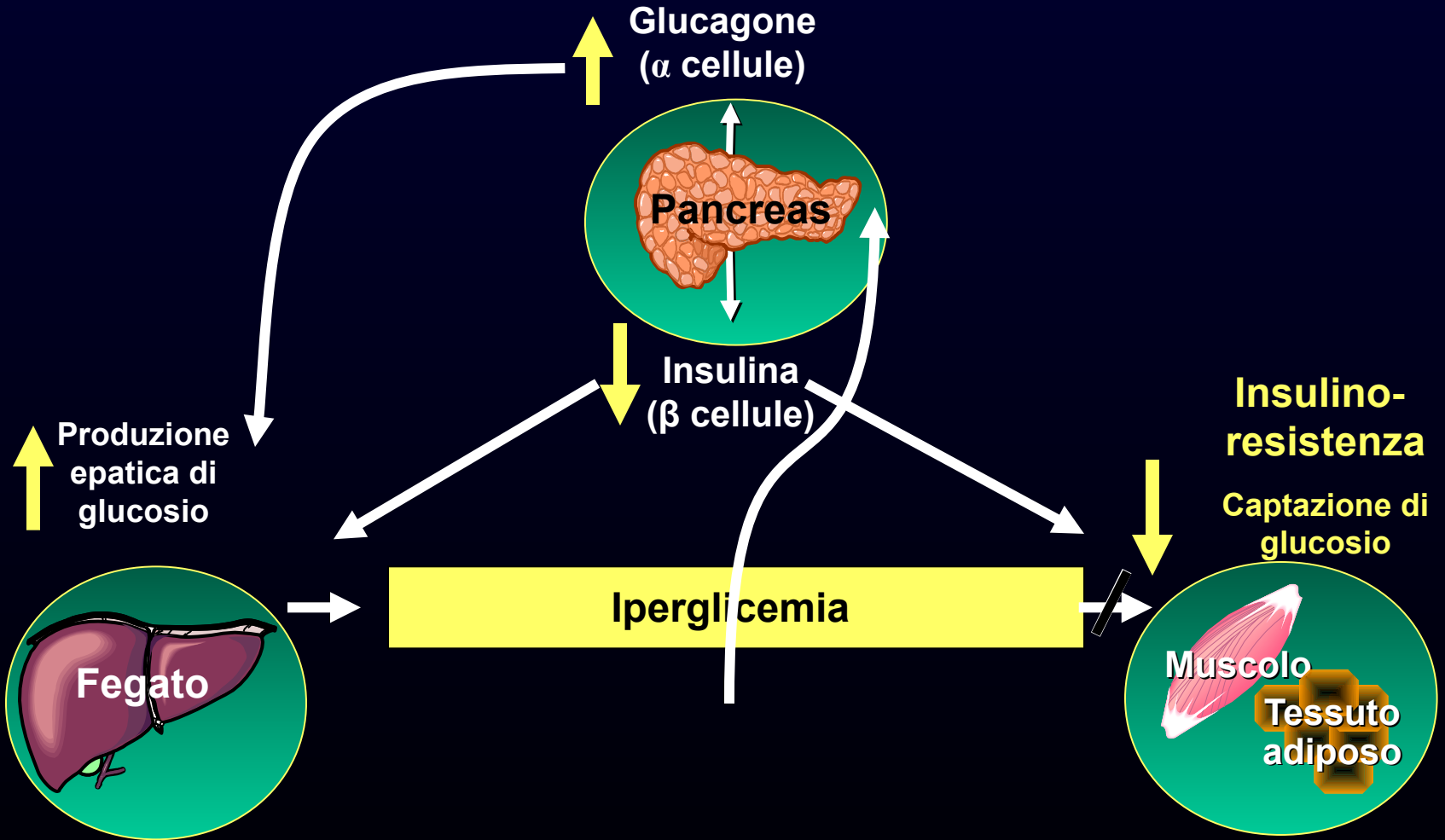
**Digiuno**

**Assunzione di cibo**

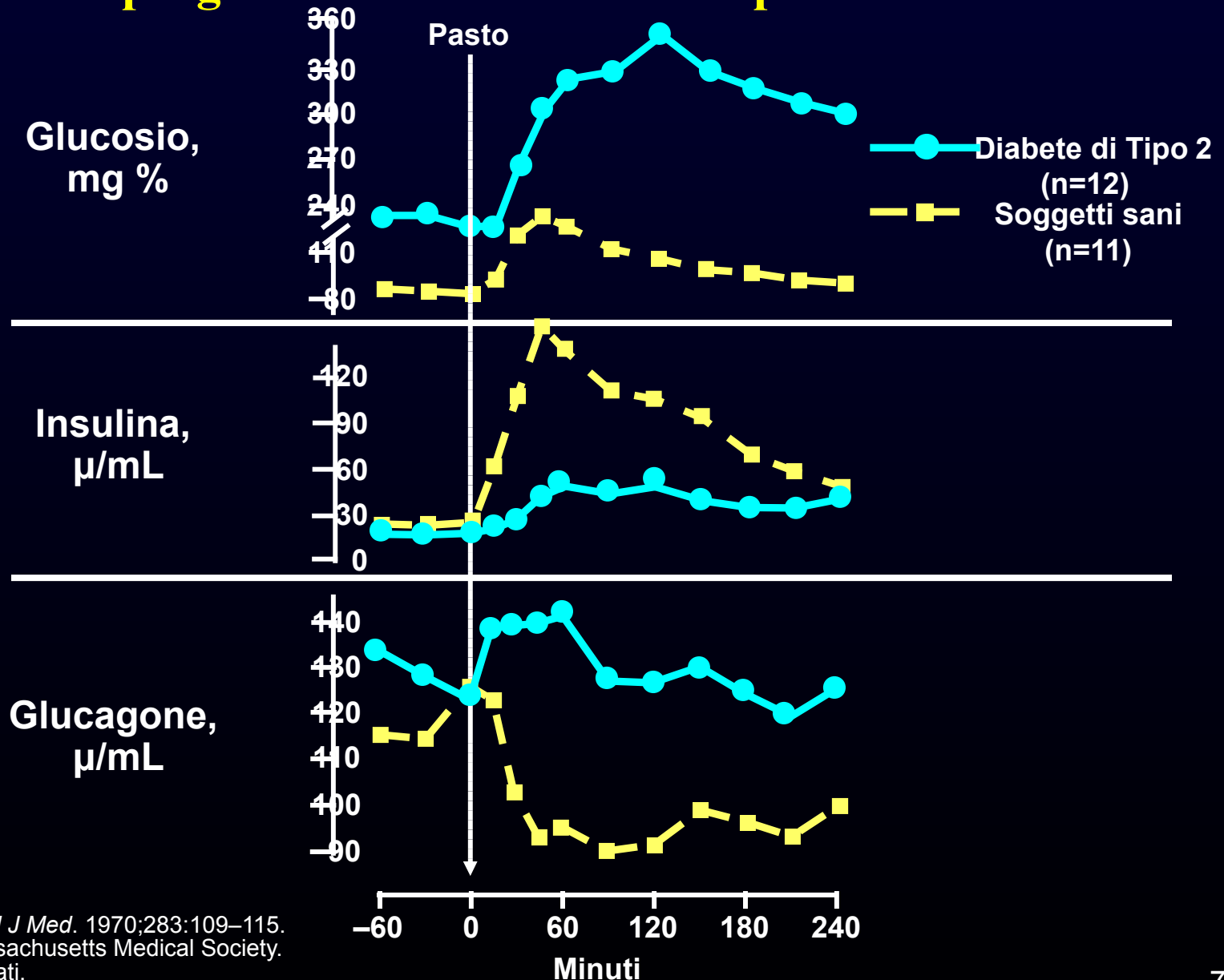


# Principali difetti fisiopatologici nel Diabete di Tipo 2

## Disfunzione insulinare



# Ridotta secrezione di insulina, elevato rilascio di glucagone, e iperglicemia nel Diabete di Tipo 2



Adattato nel 2006 da Müller WA et al. *N Engl J Med.* 1970;283:109-115. Copyright © 1970 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti sono riservati.

# LA STORIA NATURALE DEL *DIABETE MELLITO* TIPO 2

Fattori ambientali:  
(Es: alimentazione  
obesità  
inattività fisica)

Inizio  
del diabete

Complicanze

Invalidità

PREDISPOSIZIONE  
GENETICA

**Insulinoresistenza**  
Iperglicemia  
Ipertensione  
Dislipidemia  
Obesità

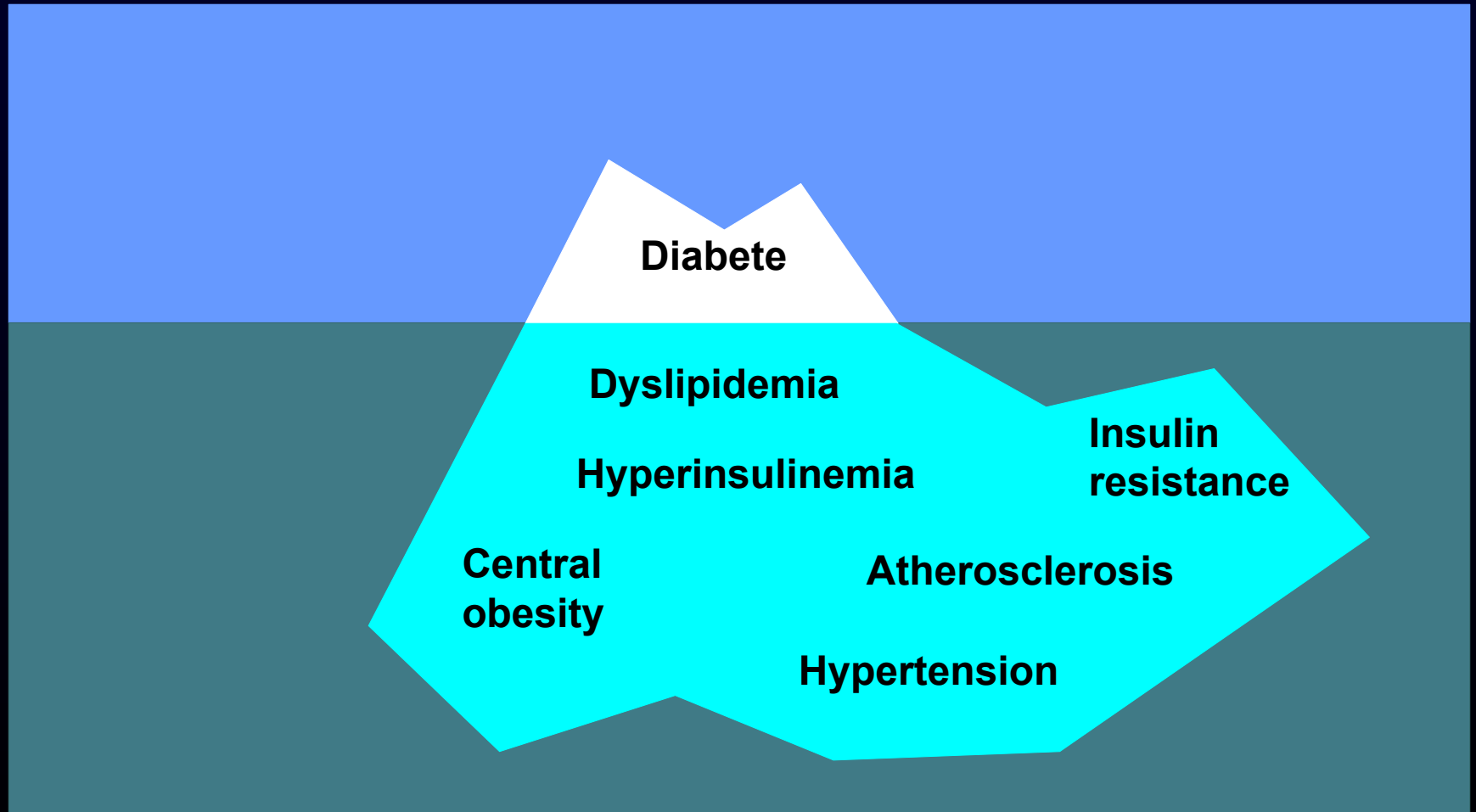
Aterosclerosi  
Retinopatia  
Nefropatia  
Neuropatia

Malattia coronarica  
Cecità  
Insufficienza renale  
Amputazione

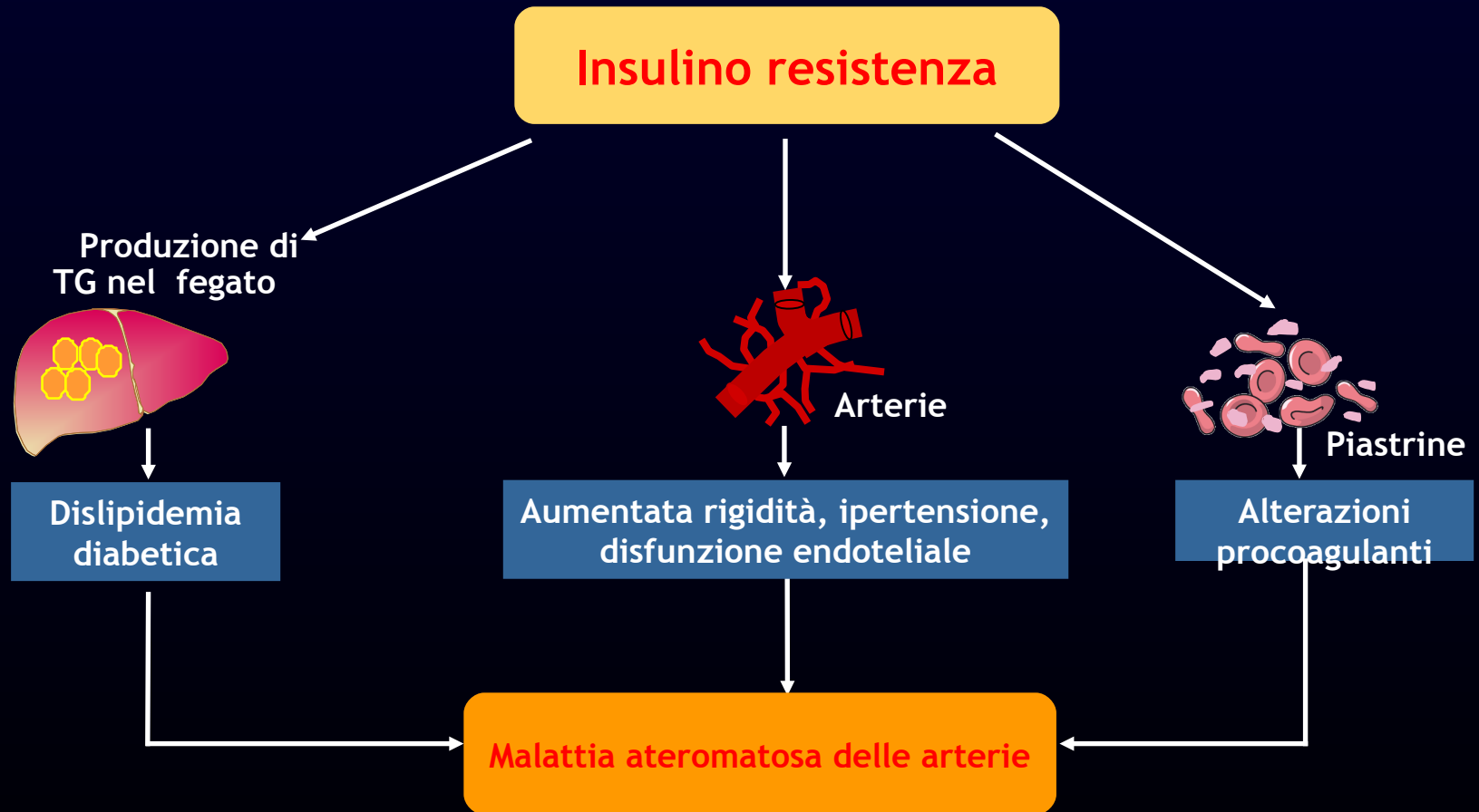
MORTE

Il diabete tipo 2 nella maggior parte dei casi non è una entità patologica distinta, ma la manifestazione di un disordine più ampio:

## la Sindrome Metabolica



# Conseguenze dell'insulino-resistenza al di fuori dell'omeostasi glucidica



TG=trigliceridi.

Adattata da Yki-Järvinen H. In: *Textbook of Diabetes 1*. 3rd ed. Oxford, UK: Blackwell; 2003:22.1 22.19.

# Fisiopatologia dell'iperglicemia e della gluotossicità nel diabete di tipo 2

Il rapporto bidirezionale tra *iperglicemia* e  $\uparrow$ *stress ossidativo* automantiene entrambi nel tempo



# Complicanze *microvascolari* nel *DM2* (spesso già presenti alla diagnosi)

1. UKPDS 6. Diabetes Res 1990; 13: 1–11.

2. The Hypertension in Diabetes Group. J Hypertens 1993; 11: 309–17.

**Retinopatia**

21%

**Nefropatia**

18.1%

**Disfunzione erettile<sup>1</sup>**

20%

**Assenza dei polsi periferici<sup>1</sup>**

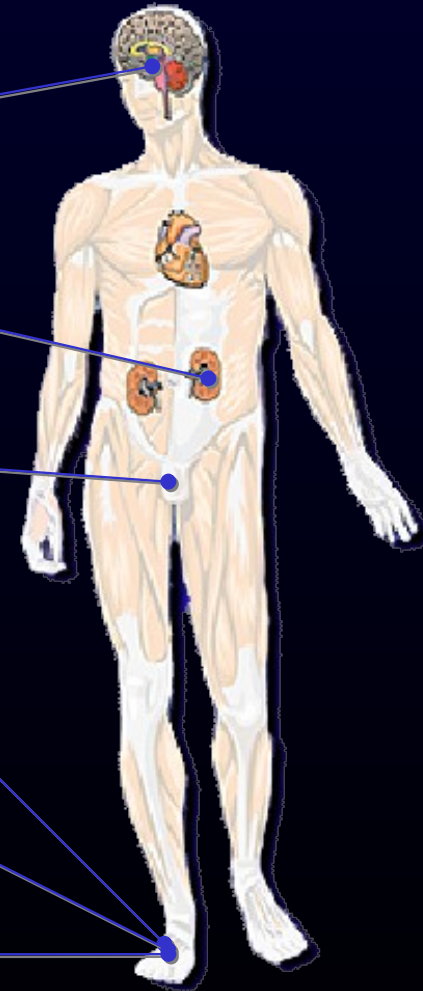
13%

**Lesioni ischemiche cutanee (piede)<sup>1</sup>**

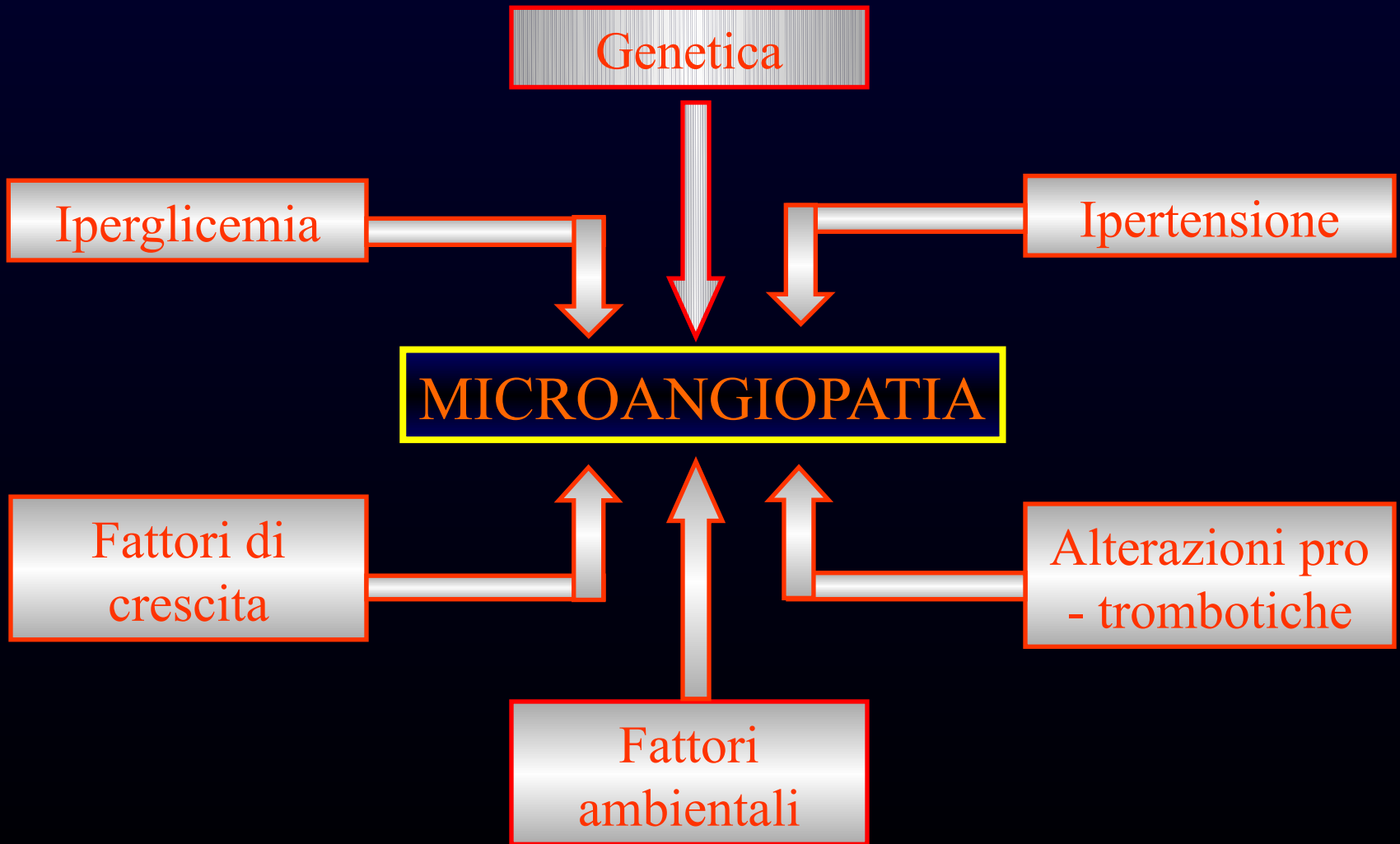
6%

**Alterata sensibilità vibratoria (piede)<sup>1</sup>**

7%



# Fattori che concorrono alla patogenesi della MICROANGIOPATIA DIABETICA



# Complicanze *macrovascolari* del *diabete mellito* di tipo 2

## Prevalenza

Malattia  
Cerebrovascolare<sup>1</sup>

7%

Anomalie ECG-  
grafiche<sup>2</sup>

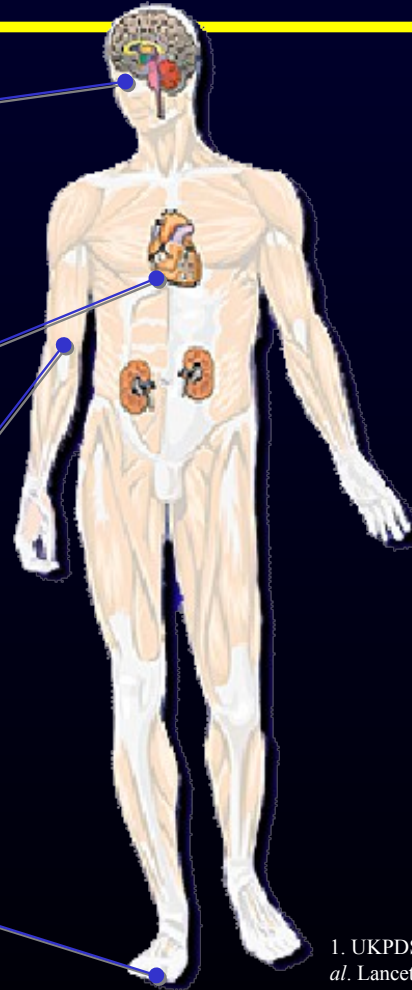
18%

Ipertensione<sup>2</sup>

35%

Claudicatio  
Intermittens

4.5%



Rischio aumentato (2–3  
volte) per ictus fatale<sup>3 \*</sup>

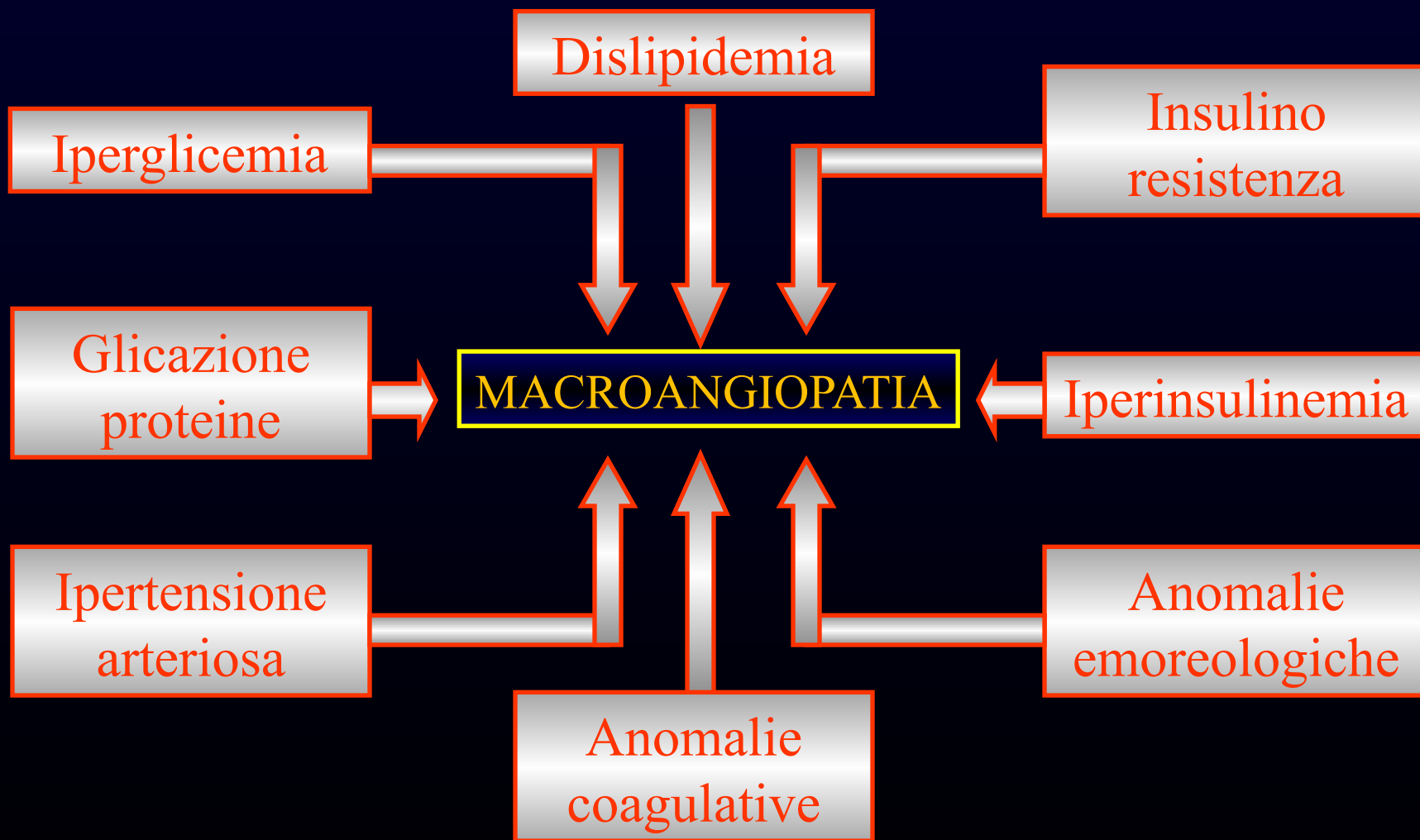
Rischio aumentato  
(2–4 volte) per  
infarto del  
miocardio fatale<sup>3 \*</sup>

Rischio aumentato  
(15 volte) per  
amputazione<sup>4,5 \*</sup>

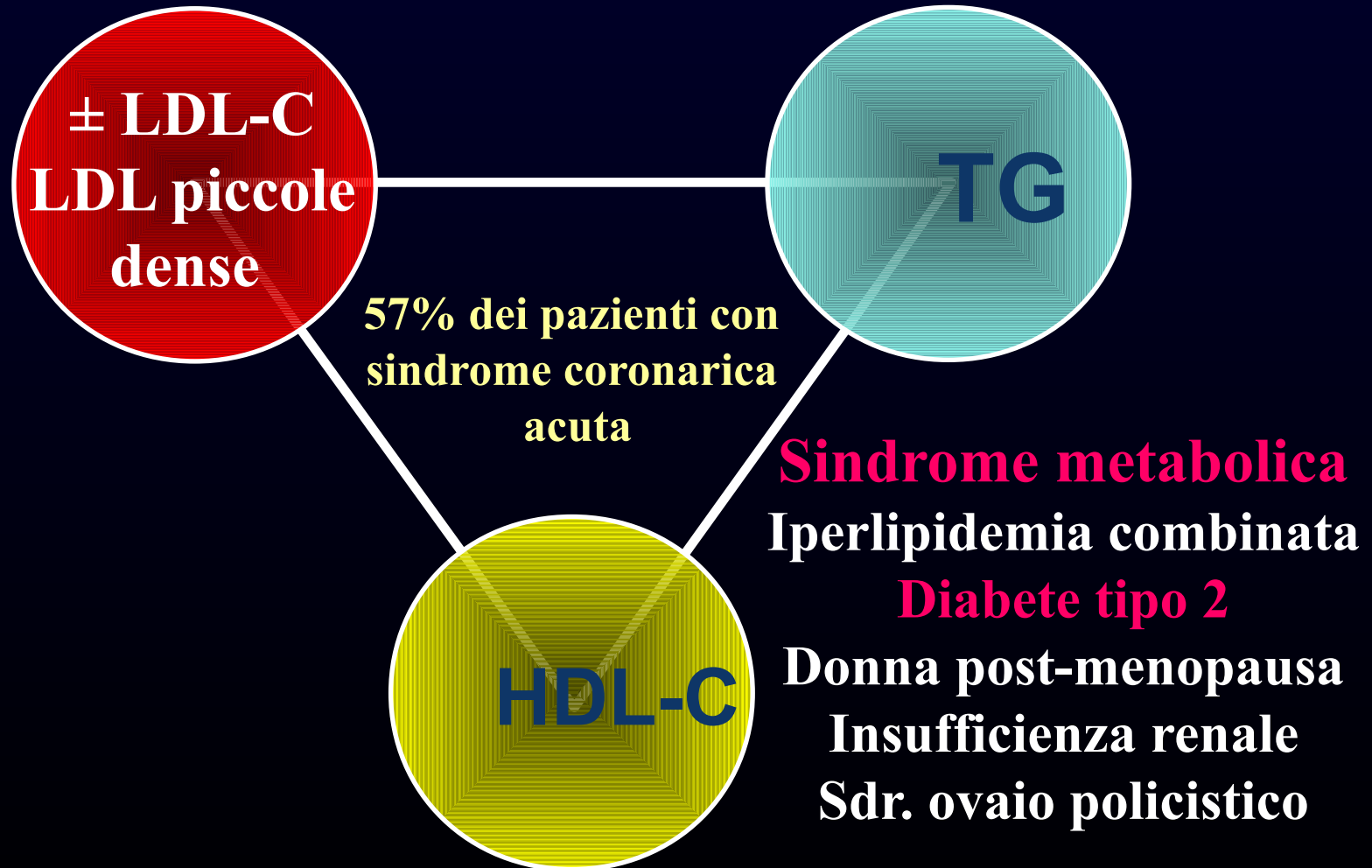
**\*rispetto alla popolazione generale**

1. UKPDS Group. *Diabetes Res* 1990; 13: 1–11. 2. Balkau B, Pyorala M, Shipley M *et al.* *Lancet* 1997; 350: 1680. 3. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C *et al.* *Diabetes Care* 1993; 16: 1022–25. 4. King's Fund. *Counting the cost. The real impact of non-insulin dependent diabetes.* British Diabetic Association, 1996. 5. Most RS, Sincock P. *Diabetes Care* 1983; 6: 67–91.

# Fattori che concorrono alla patogenesi della MACROANGIOPATIA DIABETICA



# L'assetto lipidico del paziente con DM2 è caratterizzato da un profilo lipidico aterogeno



# Raccomandazioni per la prevenzione primaria di malattie cardiovascolari nei diabetici

- 1) Modificazioni dello stile di vita
- 2) Controllo glicemico
- 3) Controllo dell'ipertensione
- 4) Controllo dell'assetto lipidico
- 5) Terapia antiaggregante

# Modificazioni stile di vita

1. Dieta
2. Controllo del peso corporeo
3. Esercizio fisico
4. Astensione dal fumo di sigaretta



# Controllo glicemico

1. L'emoglobina glicosilata (HbA1C) deve essere mantenuta  $<7\%$
2. Obiettivo di mantenere HbA1C  $< 6\%$  se questo non causa ipoglicemia



**Nel diabete mellito si verifica una iperglicemia cronica sostenuta dalle due componenti:**

- **Iperglicemia a digiuno**
- **Iperglicemia post-prandiale**
- **Entrambe influenzano il valore dell'Hb glicata (HbA1c)**

# Obiettivi glicemici della terapia del DM2

- **HbA1c <7% o quanto più bassa possibile:**
  - se >7% si rende necessario intervento correttivo
- **Concentrazioni glicemiche:**
  - Glicemia a digiuno ~100 mg/dl
  - Glicemia post-prandiale < 160 mg/dl ( meglio < 140 )
  - Glicemia pre-prandiale 100-120 mg/dl
  - Glicemia notturna fra 80 e 120 mg/dl
- **Evitare le ipoglicemie**

# Controllo dell'ipertensione

- Misurazione della pressione ad ogni visita di controllo.
- **I valori pressori devono essere mantenuti <130/80 mmHg**
- Se riscontro di PAS >130 mmHg o PAD >80 mmHg in piu' misurazioni inizio modificazione stile di vita per ridurre PA.
- Se dopo 3 mesi non si e' ottenuta una normalizzazione indicata iniziare terapia antiipertensiva

## Terapia antiipertensiva

• **Farmaci di prima scelta: ACE-inibitori o sartani.**

• **Spesso e' necessario aggiungere un secondo antiipertensivo per raggiungere l'obiettivo pressorio.**

• **Farmaci dimostrati ridurre gli eventi cardiovascolari nei diabetici sono ACE-inibitori, sartani, ma anche Beta-bloccanti e Calcio-antagonisti.**



# Controllo dell'assetto lipidico

- Nei diabetici di eta' < 40 anni l'assetto lipidico deve essere valutato ogni 2 anni, nei >40 aa ogni anno.
- I valori ideali sono:
  - Colesterolo **LDL < 100 mg/dl**,
  - Colesterolo **HDL > 40 mg/dl** negli uomini e **> 50 mg/dl** nelle donne,
  - Trigliceridi **< 150 mg/dl**



# ANNALI AMD

Il dato degli Annali AMD mostra che dei pazienti diabetici con dislipidemia il 18% ha un C-LDL > 130 mg/dl nonostante il trattamento con statine! Un livello assolutamente di guardia considerando che il paziente diabetico è un paziente a rischio CV elevato/molto elevato

# Ridurre il colesterolo LDL per ridurre gli eventi cardiovascolari

Target di LDL-C diversi per livelli di rischio coronarico diversi

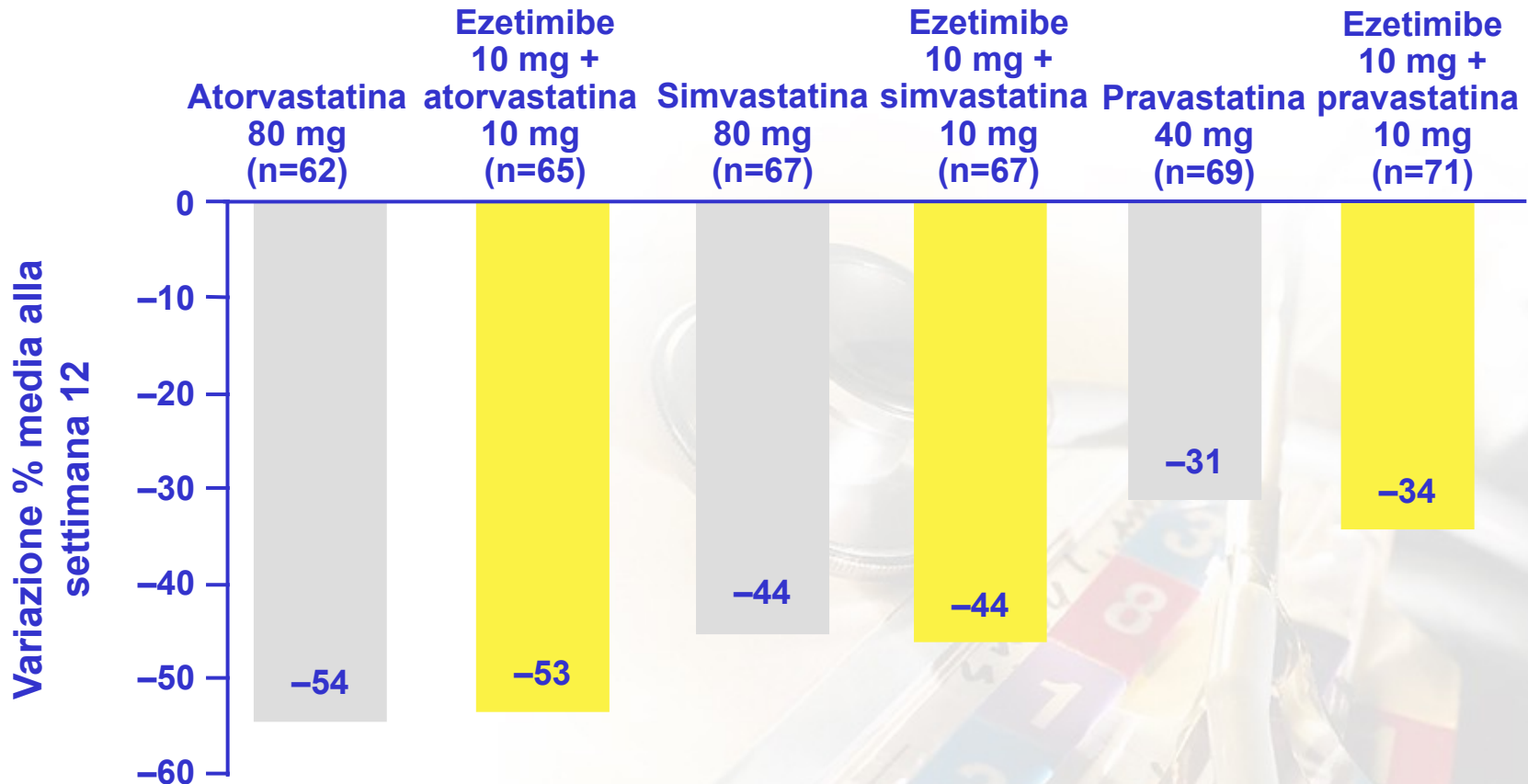
## NOTA 13

Livello di Rischio del Paziente	Stratificazione del rischio cardiovascolare	TT LDL Colesterolo
Pazienti con Rischio <b>basso</b>	–Pazienti con risk SCORE <1% per CVD fatale a 10 anni	
Pazienti con Rischio <b>medio</b>	–Pazienti con risk SCORE $\geq 1\%$ e <5% per CVD fatale a 10 anni (vedi carte allegate).	<130 mg/dl
Pazienti con rischio <b>moderato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Pazienti con risk SCORE <math>\geq 5\%</math> e &lt; 10% per CVD fatale a 10 anni (vedi carte allegate).</li> <li>–Pazienti con dislipidemie familiari</li> <li>–Pazienti con ipertensione severa</li> </ul>	<115mg/dl
Pazienti con rischio <b>alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Pazienti con risk score <math>\geq 10\%</math>-14% per CVD fatale a 10 anni (vedi carte allegate).</li> <li>–Pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico,</li> <li>–Diabetici tipo 2</li> <li>–Diabetici di tipo 1 con markers di danno d'organo(come la microalbuminuria)</li> <li>– Pazienti con IRC e filtrato glomerulare &lt;60ml/min/1.73m<sup>2</sup>.</li> </ul>	<p><math>\leq 100\text{mg/dl}</math> riduzione del Colesterolo LDL&gt;50%</p>
Pazienti con rischio <b>molto alto</b>	–Pazienti con risk score $\geq 15\%$ per CVD fatale a 10 anni	<p><math>\leq 70\text{mg/dl}</math> riduzione del Colesterolo LDL&gt;50%</p>



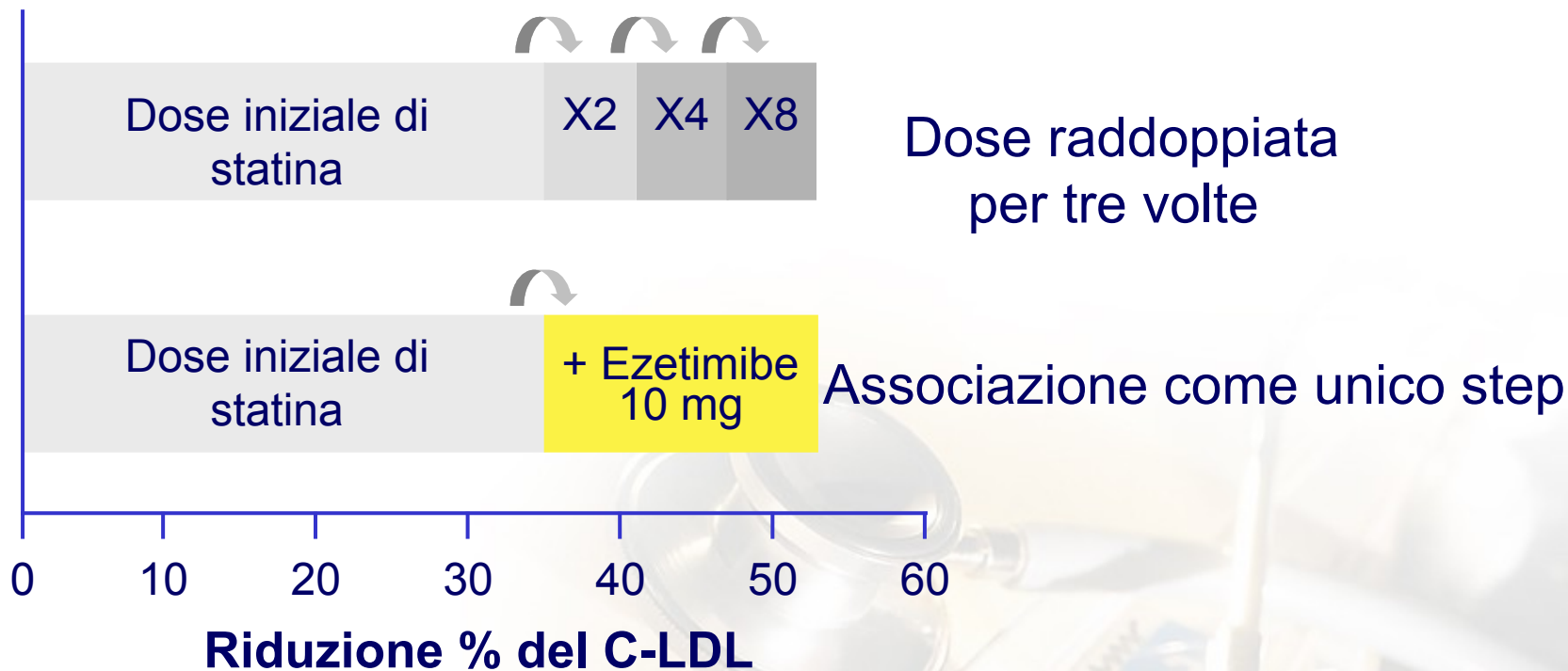
# Statina a dose elevata VS Ezetimibe associato con statina a bassa dose

## Riduzione del C-LDL



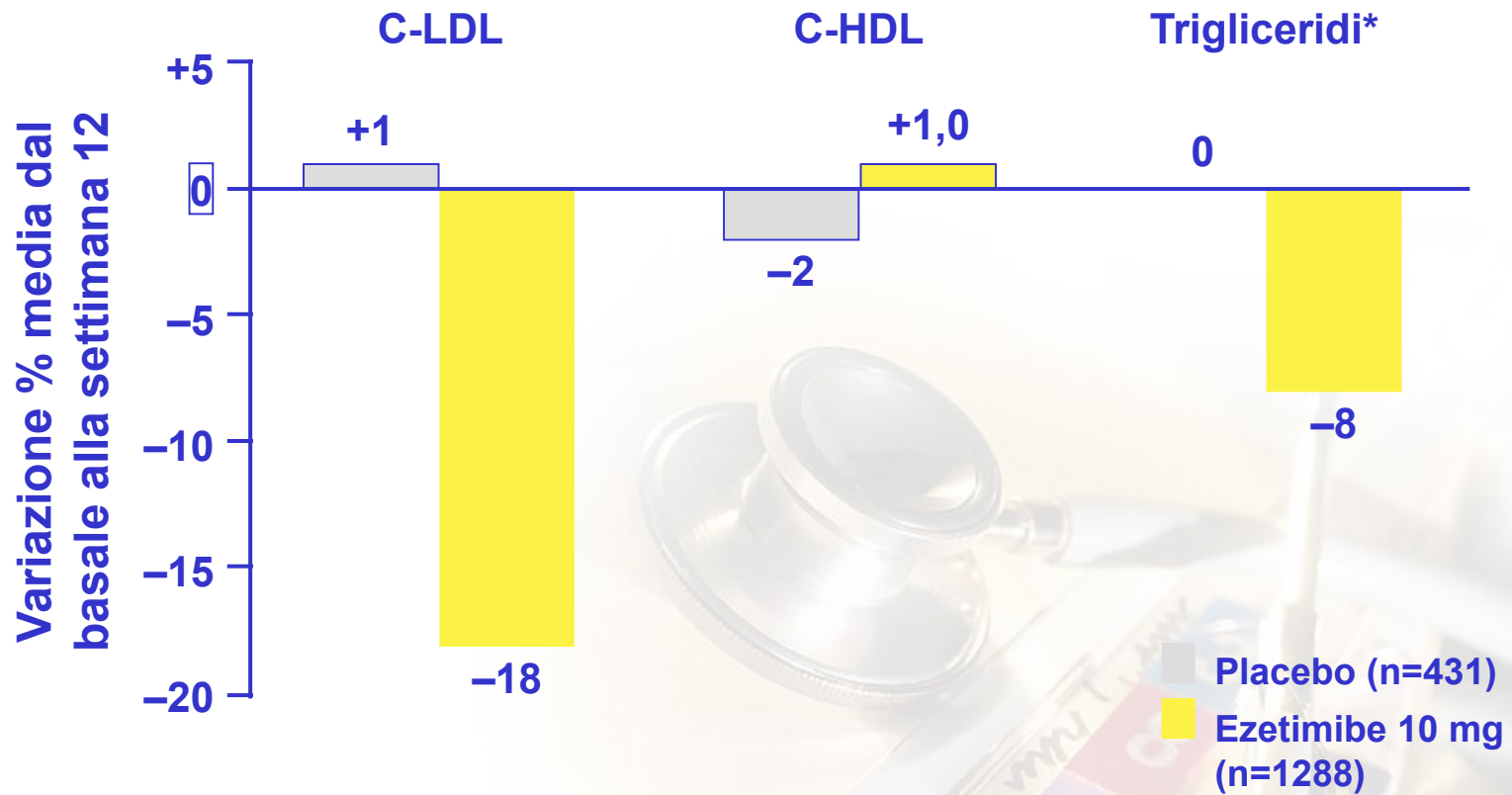
Tratto da Ballantyne CM et al *Circulation* 2003;107:2409-2415; Davidson MH et al *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-2134.

# Razionale dell'associazione dell'Ezetimibe con statine



L'associazione dell'Ezetimibe come unico step ha risultati simili alla titolazione della statina in tre fasi

# EZETROL e Efficacia sul profilo lipidico

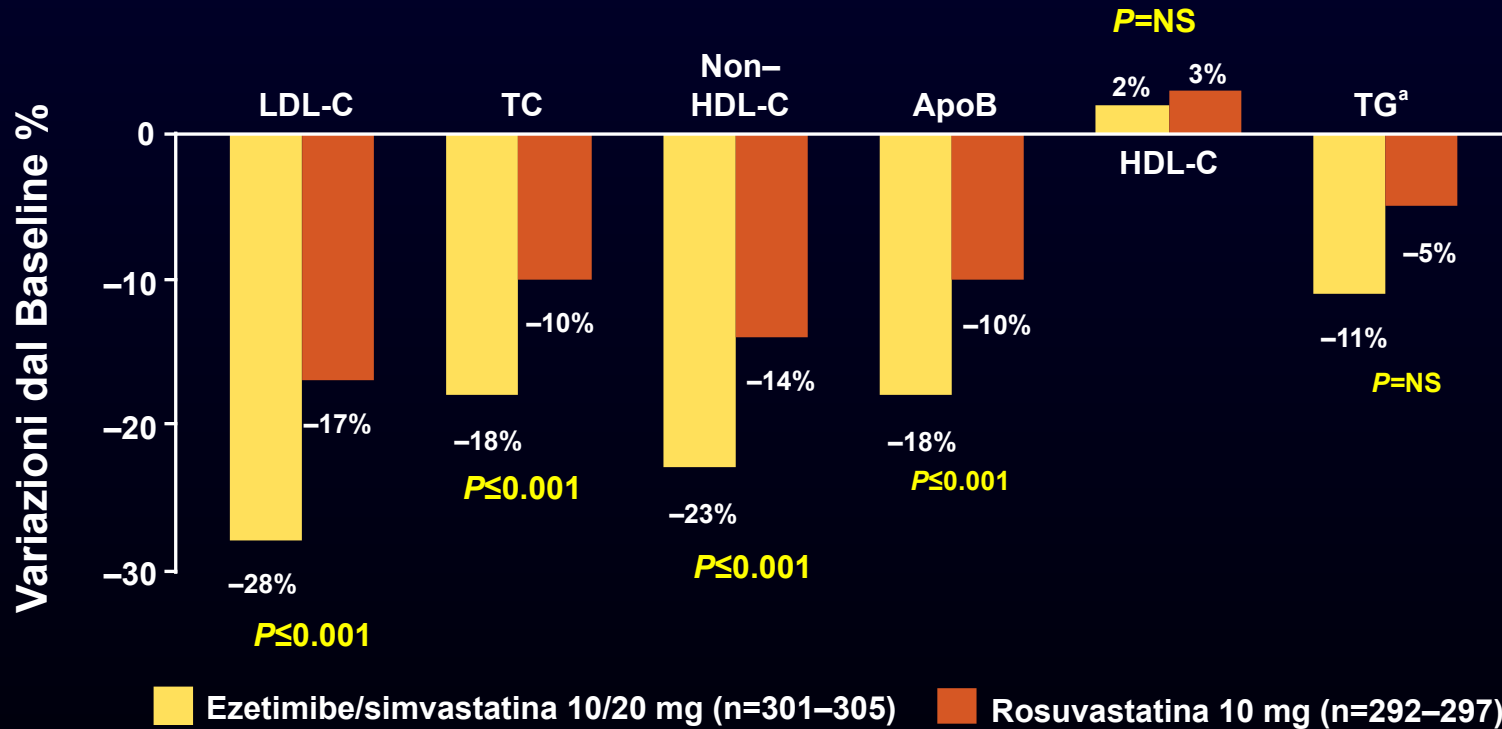


\*Variazione % mediana

Tratto da Knopp et al. *IJCP* 2003; 53 ( 5):363-368

# IN-CROSS: lo Switch a Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg è più efficace dello Switch a Rosuvastatina 10 mg<sup>1</sup>

Risultati sull'assetto lipidico rispetto al basale: valore medio basale 124 mg/dL per ezetimibe/simvastatina e 125 mg/dL per rosuvastatina

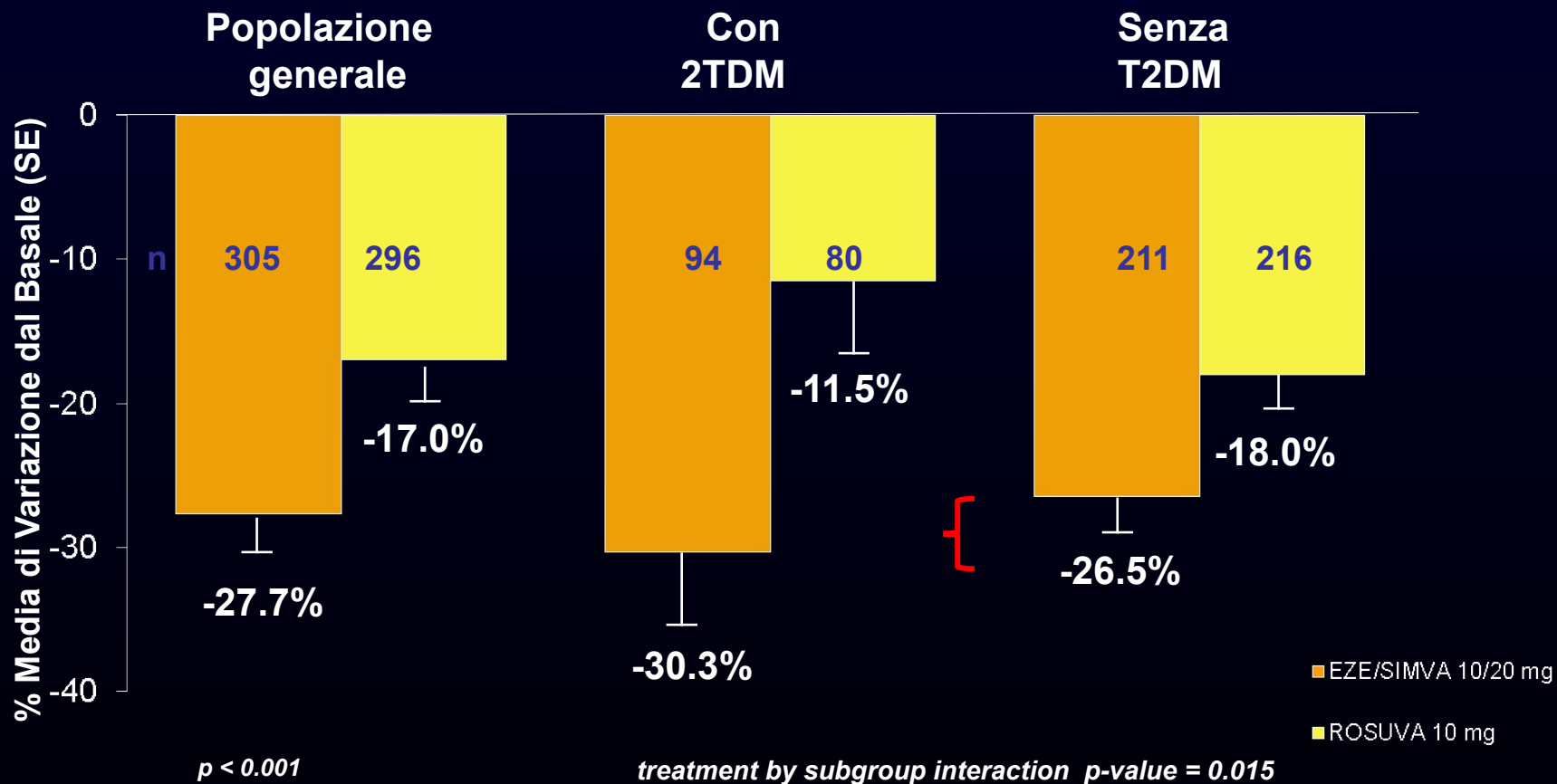


<sup>a</sup>Median change from treated baseline.

TC = total cholesterol; apoB = apolipoprotein B; TG = triglycerides; NS = not statistically significant.

1. Farnier M et al. *Int J Clin Pract.* 2009;63:547-559.

# IN-CROSS Study: End-point primario nei pazienti con Diabete Mellito Tipo 2



# Conclusioni

- **Lo switch a EZE/SIMVA 10/20 mg rispetto a ROSUVA 10 mg permette di ottenere una riduzione maggiore di LDL-C, TC, non-HDL-C e apo B**
- **Nei pazienti con Diabete Tipo 2 si osserva una maggiore differenza rispetto ai non diabetici nella riduzione delle lipoproteine aterogene**
- **La maggiore efficacia di EZE/SIMVA 10/20 md verso ROSUVA 10 mg permette ad un maggior numero di pazienti di raggiungere il goal di LDL-C.**
- **Sia ezetimibe che rosuvastatina sono state ben tollerate, con un simile profilo di sicurezza e tollerabilità**

