



**OBIETTIVI GESTIONALI DEL RISCHIO  
CARDIO-NEFRO-METABOLICO GLOBALE**

**Target Terapeutici del  
Metabolismo Lipidico  
COME RAGGIUNGERLI**

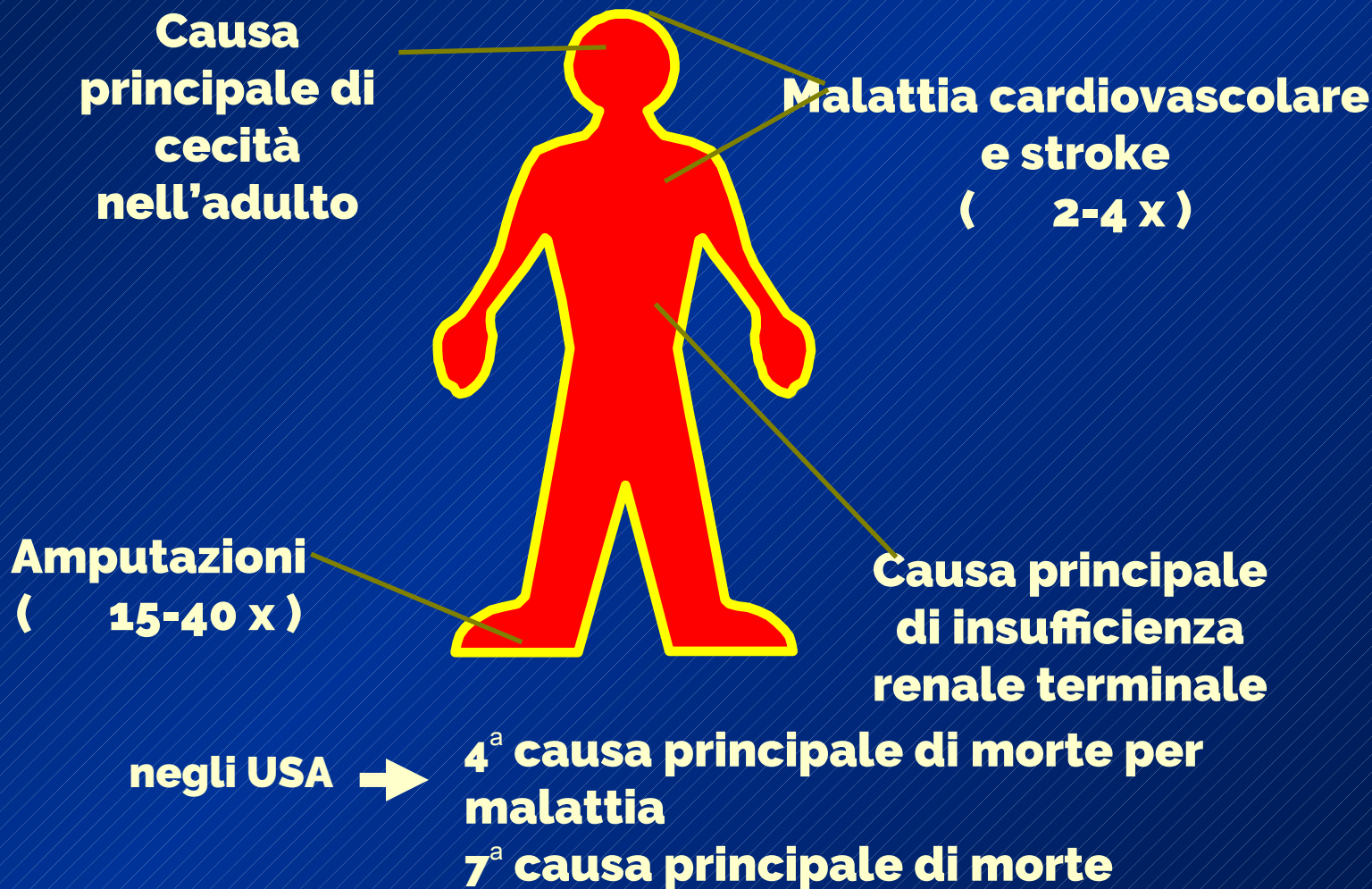
**Dottor Federico BALDI**

**Direttore S.C. Endocrinologia e Diabetologia**

**ASL VC**



# Morbilità e Mortalità del Diabete



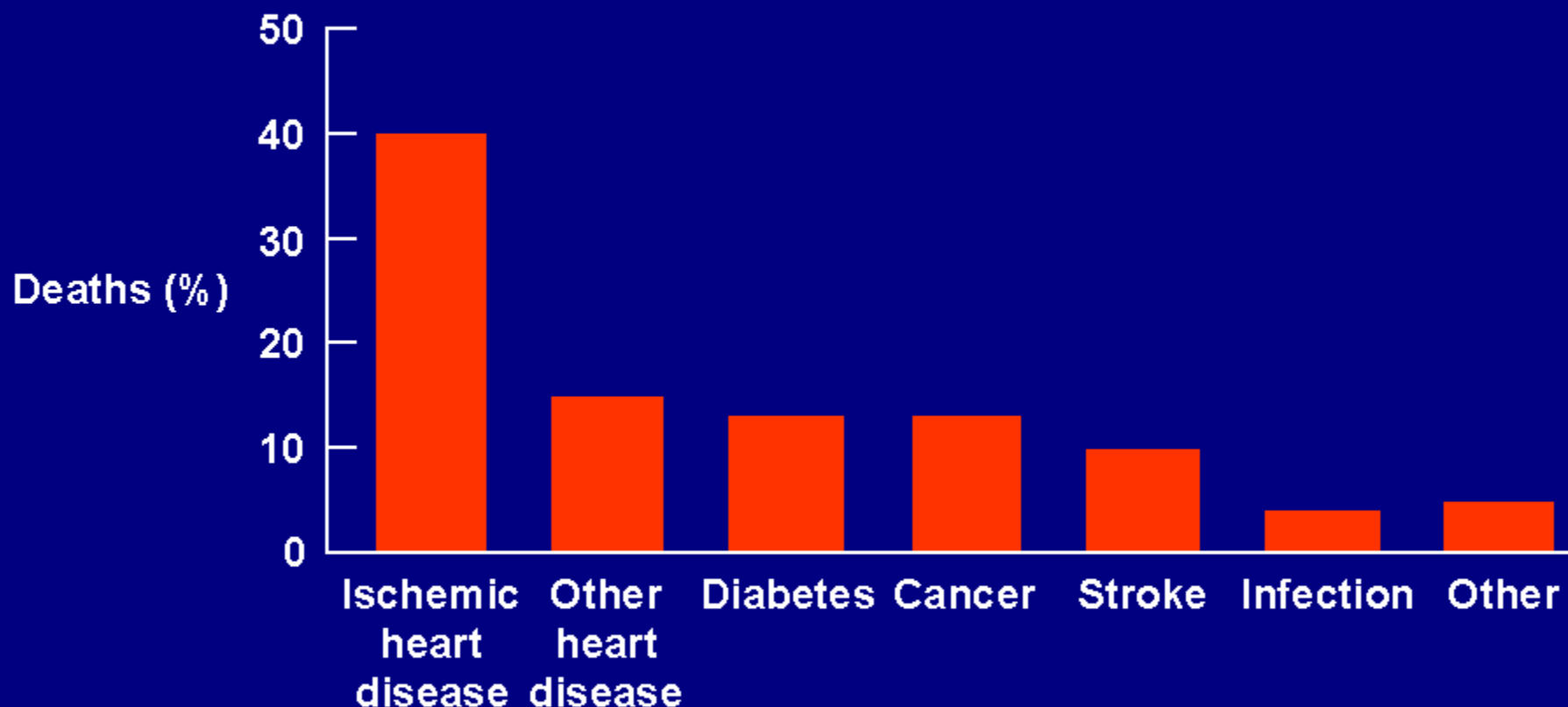
American Diabetes Association, Vital Statistics 1996.



# Reported Causes of Death in People With Diabetes



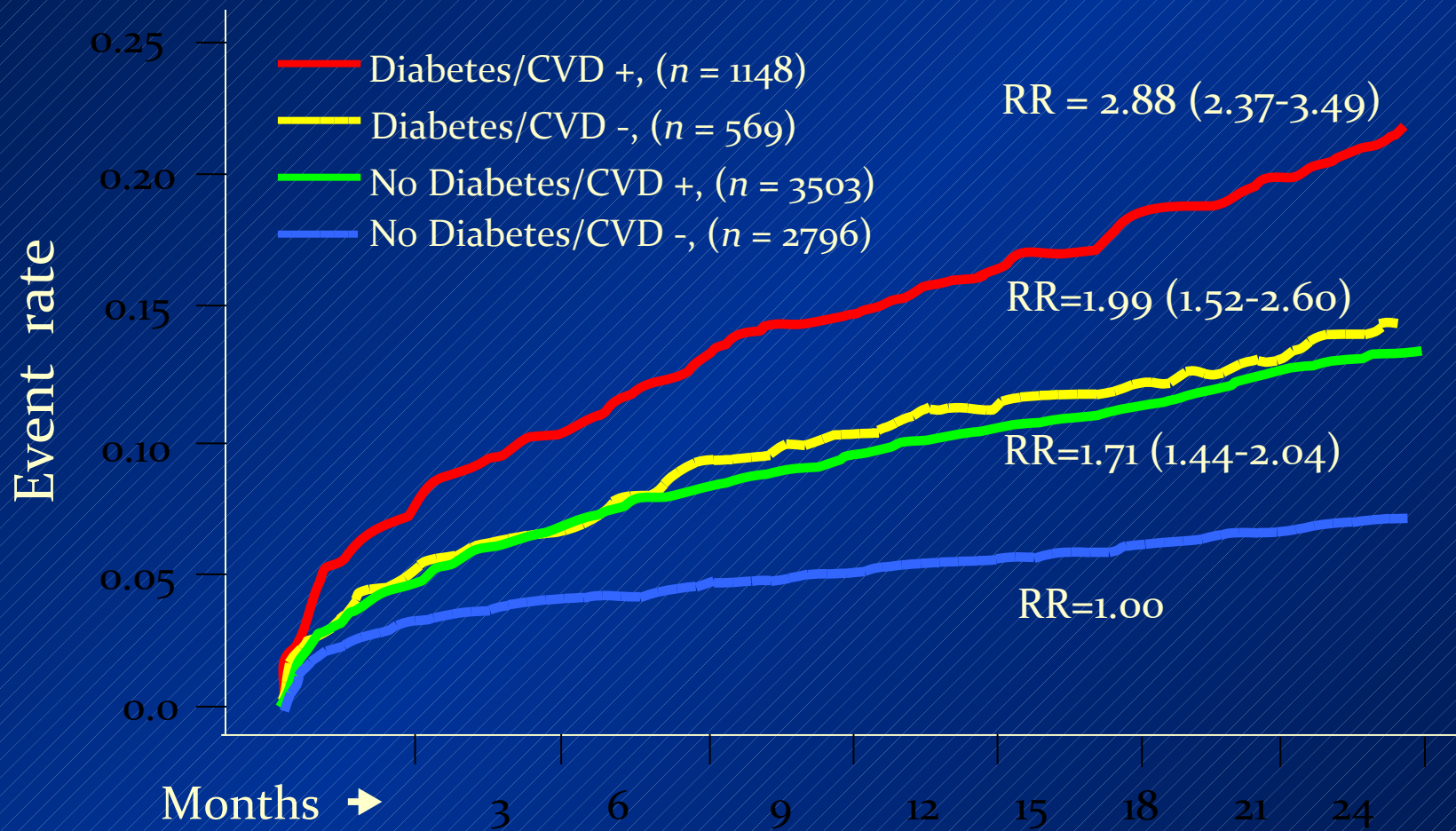
UCM-  
CeRC



Data from death certificates.

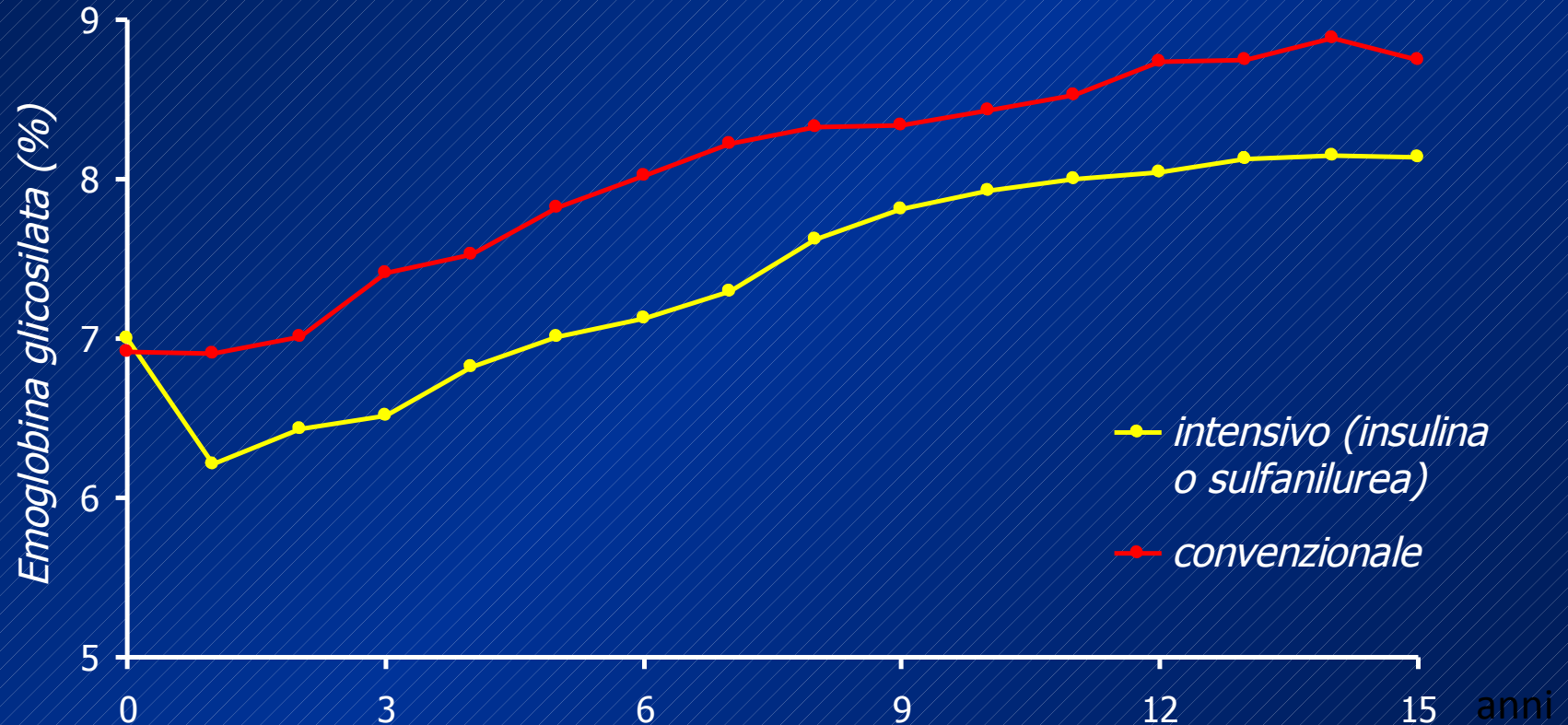
Geiss LS et al. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. 1995; chap 11.

# OASIS : Mortalità Totale

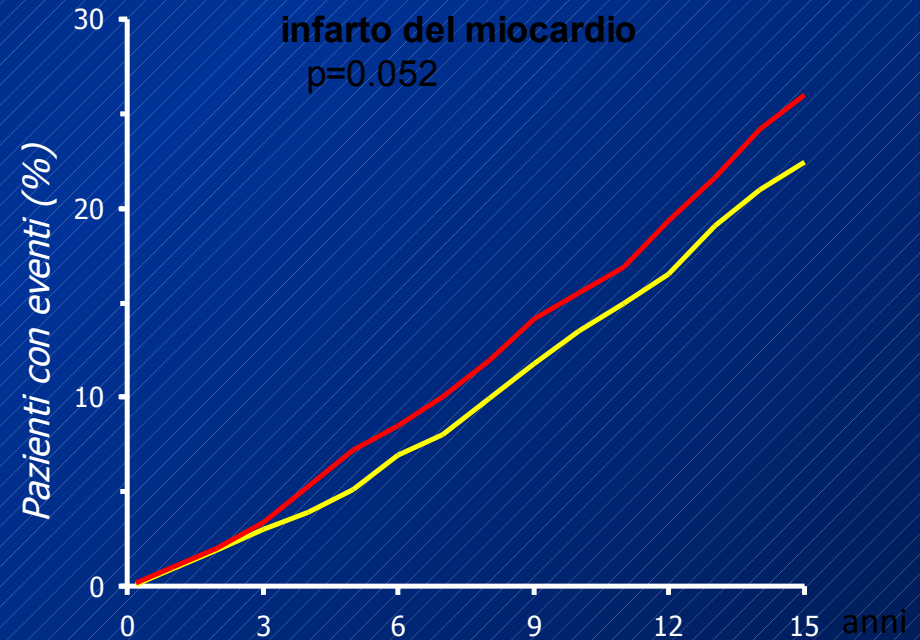
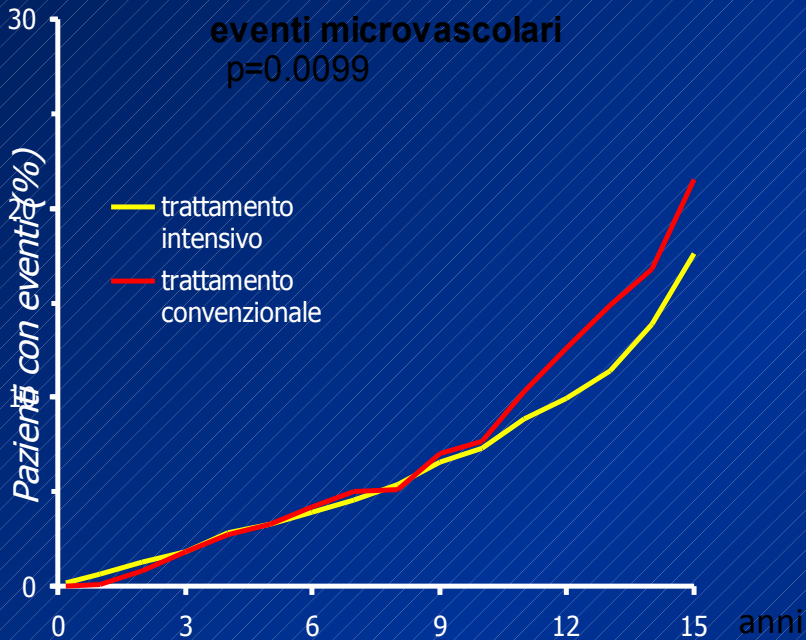


Malmberg K, et al. *Circulation* 2000;102:1014-1019.

# Effetti del trattamento intensivo e convenzionale sul controllo glicemico nello studio UKPDS



# Effetti del trattamento intensivo e convenzionale sull'incidenza di complicanze croniche nell' UKPDS





## UKPDS

# Analisi multivariata in 2693 pazienti con diabete mellito di tipo 2

Malattia coronarica (n=280)

Step	Predittore	p
Primo	LDL	<0.0001
Secondo	HDL	0.0001
Terzo	HbA <sub>1c</sub>	0.0022
Quarto	Pressione arteriosa sistolica	0.0065
Quinto	Fumo	0.056

Dati aggiustati per sesso ed età



**Cosa possiamo fare per  
modificare il rischio  
cardiovascolare nel  
paziente diabetico?**

# Terapia della dislipidemia nei Pazienti con la sindrome metabolica/diabete tipo 2



*Adapted from American Diabetes Association. Diabetes Care. 2000; 23 (Suppl 1): S57-S60; Chait A, Brunzell JD. Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia, Lippincott Raven, 1996; 772-779  
European Diabetes Policy Group 1999. Diabet Med 1999; 16: 716-730*

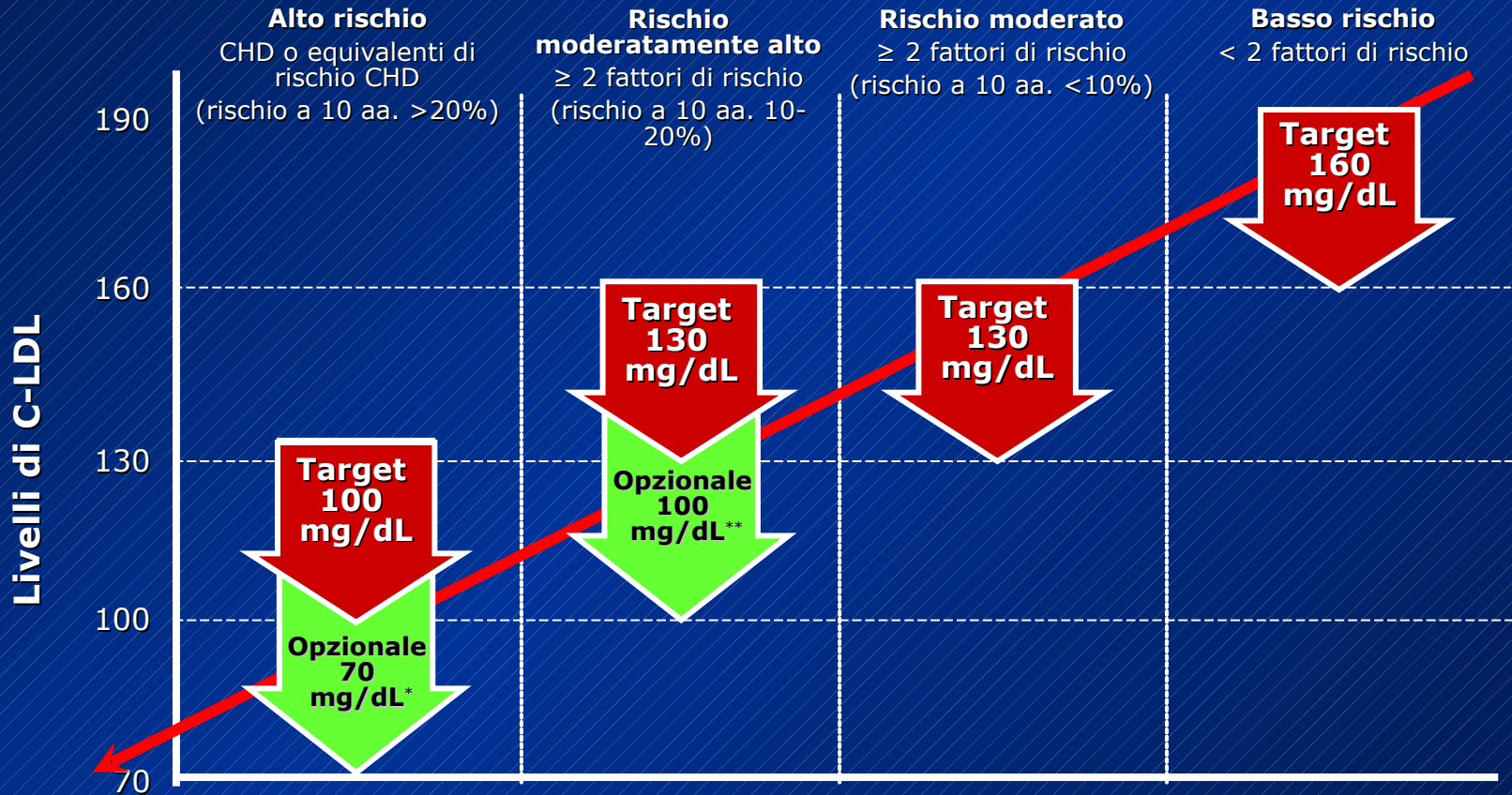
**Quesiti cui hanno dato risposta i grandi trials con statine:**

**A che livelli soglia il Paziente deve cominciare il trattamento?**

**Quali sono i livelli target di colesterolemia LDL da raggiungere?**

# NCEP ATP III

## Target per la colesterolemia LDL



\*Opzione terapeutica nei pz. a rischio molto alto e nei pz. con TG alti e C-non-HDL < 100 mg/dL;

\*\*Opzione terapeutica.



# **Raccomandazioni per la terapia della dislipidemia nei Pazienti Diabetici**

**European Society of Cardiology**

**In tutti i Pazienti con DM1 e in presenza di microalbuminuria/danno renale si raccomanda una riduzione del C-LDL di almeno il 30% con statine (o con farmaci di associazione) indipendentemente dai valori basali di C-LDL**

# **Raccomandazioni per la terapia della dislipidemia nei Pazienti Diabetici**

**European Society of Cardiology**

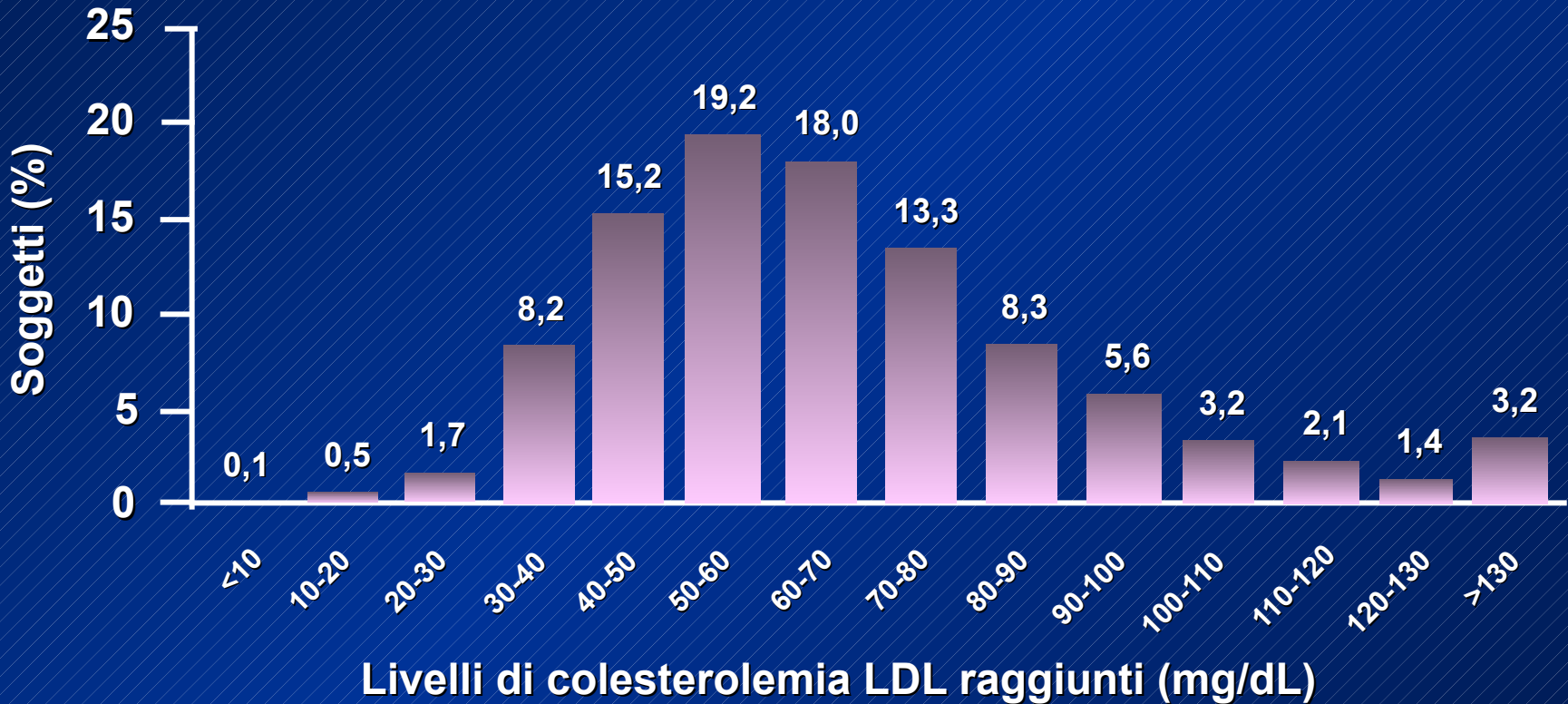
**Nei Pazienti con DM2 e CVD o CKD  
ed in quelli senza CVD ma di età  
superiore a 40 anni e uno o più  
fattori di rischio CVD o segni di  
danno d'organo si raccomanda una  
riduzione del C-LDL  $\leq 70$  mg%ml**

# **Raccomandazioni per la terapia della dislipidemia nei Pazienti Diabetici**

**European Society of Cardiology**

**In tutti i Pazienti con DM2 (eccetto  
quelli con rischio CVD molto alto) si  
raccomanda una riduzione del C-  
LDL  $\leq$  100 mg%ml**

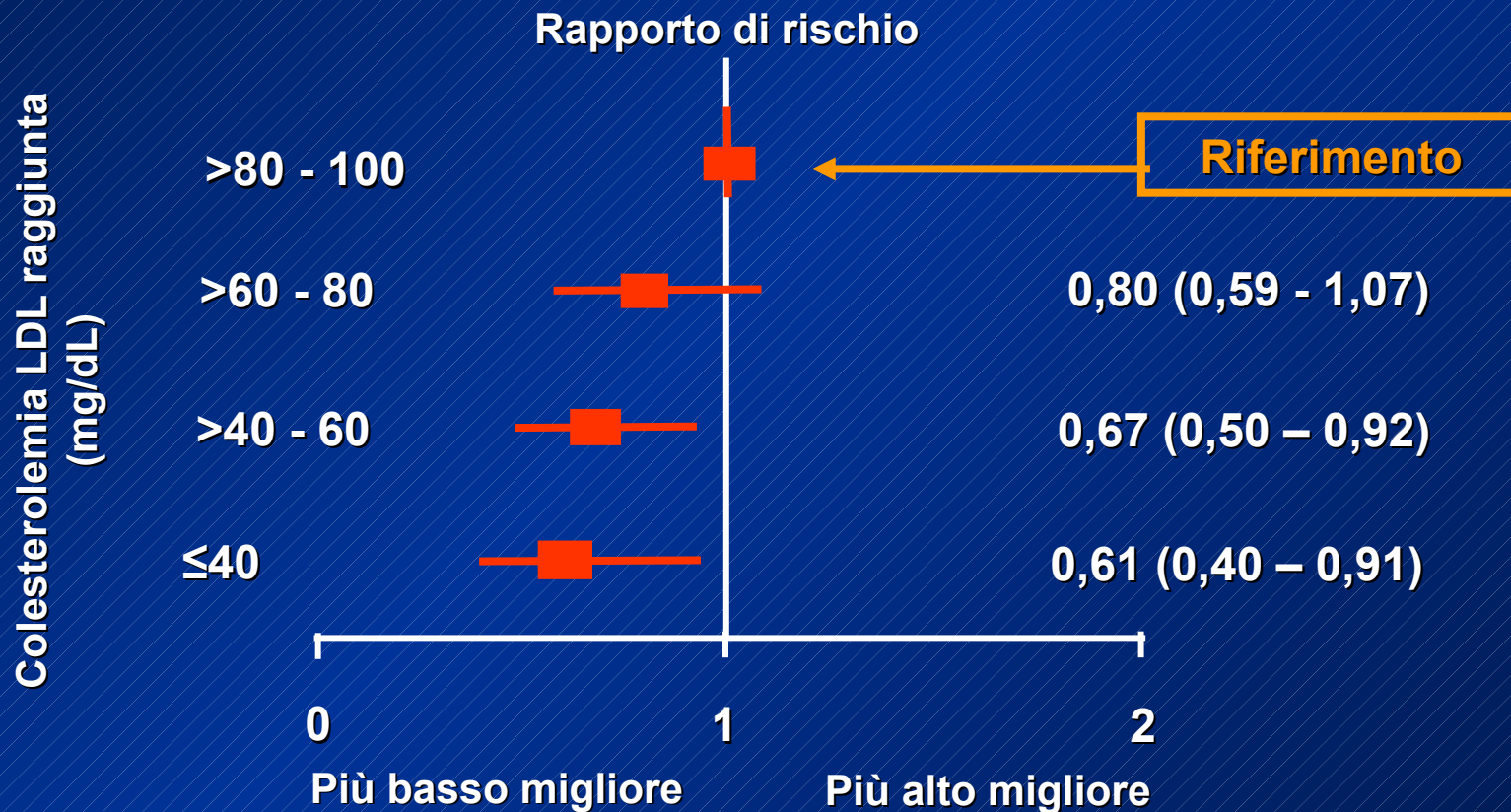
## Distribuzione della colesterolemia LDL “on trial” nel braccio di trattamento “aggressivo” dello studio PROVE-IT



Distribuzione dei livelli calcolati di LDL (mg/dL) su un periodo di 4 mesi in soggetti trattati intensivamente con statina (atorvastatina, 80 mg).



## Incidenza dell'end point primario e colesterolo LDL "on trial" nel braccio di trattamento "aggressivo" di Prove-IT

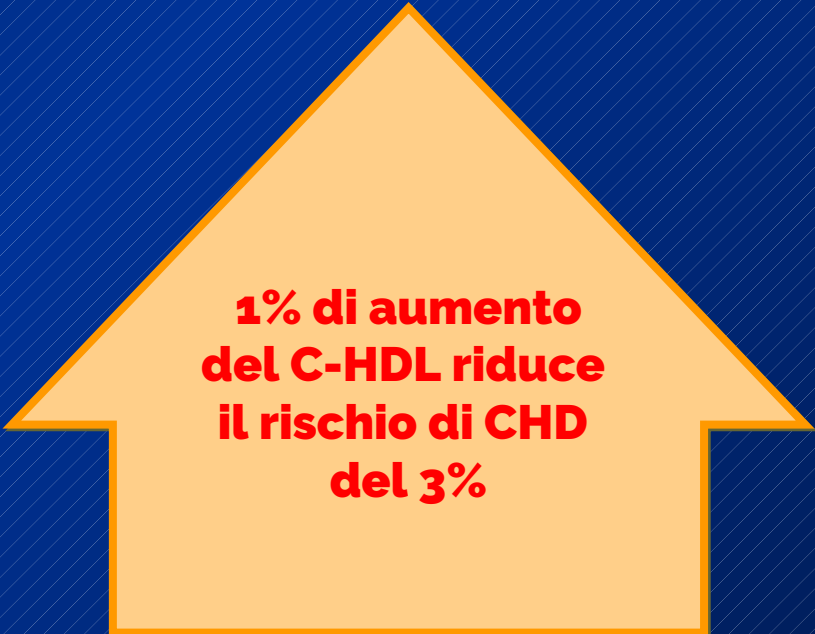


Rapporto di rischio dell'end point primario per livelli di colesterolemia LDL raggiunti con il trattamento tra 80 e 100 mg/dL (aggiustato per età, sesso, valori basali di colesterolemia LDL, diabete mellito e pregresso IMA)

## Relazione tra variazioni di livelli C-LDL e C-HDL e il rischio di cardiopatia ischemica (CHD)



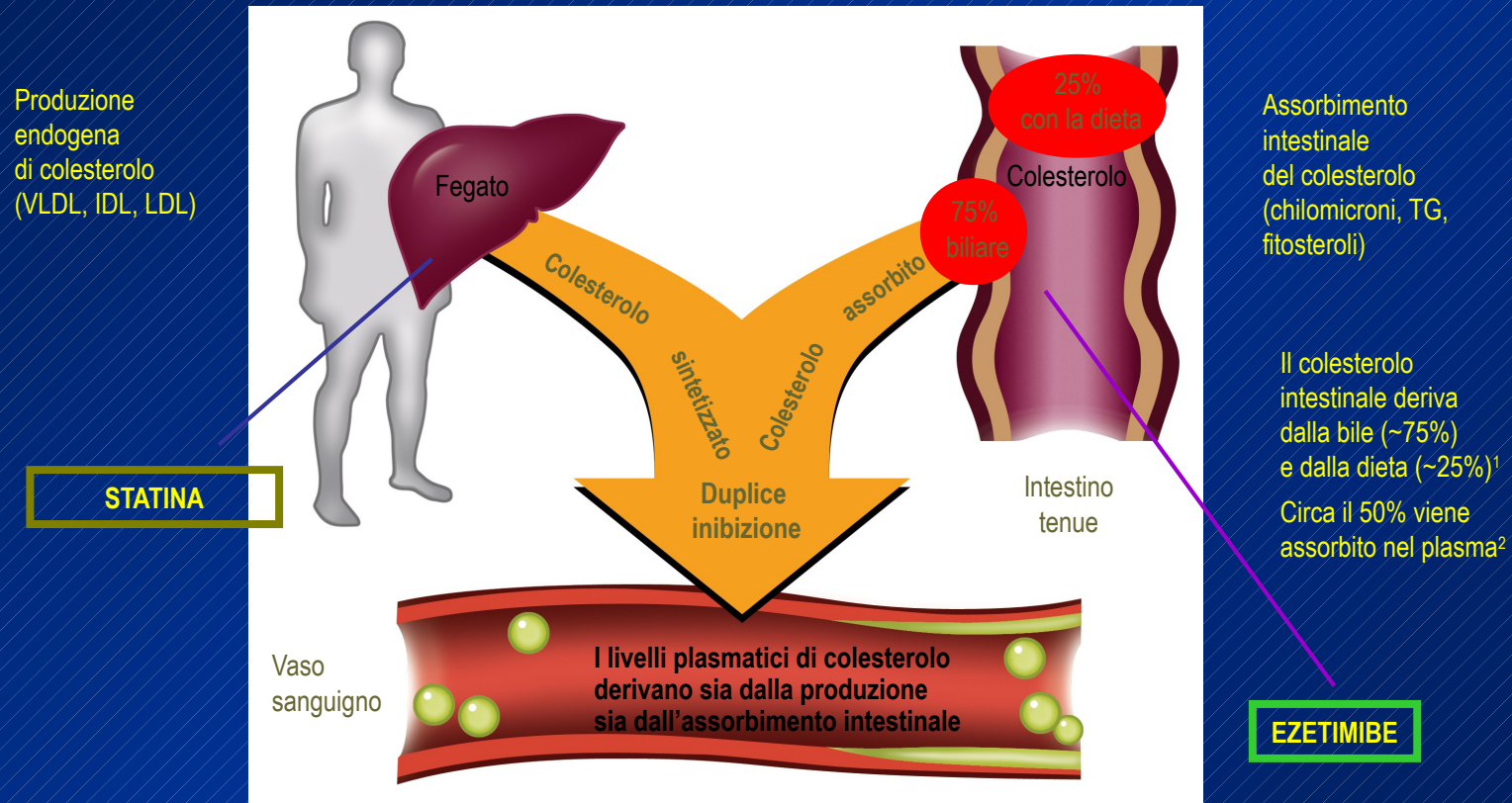
**1% di riduzione  
del C-LDL riduce  
il rischio di CHD  
dell'1%**



**1% di aumento  
del C-HDL riduce  
il rischio di CHD  
del 3%**

Third Report of the NCEP Expert Panel. NIH  
Publication No. 01-3670 2001.  
[http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep\\_slds/menu.htm](http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep_slds/menu.htm)

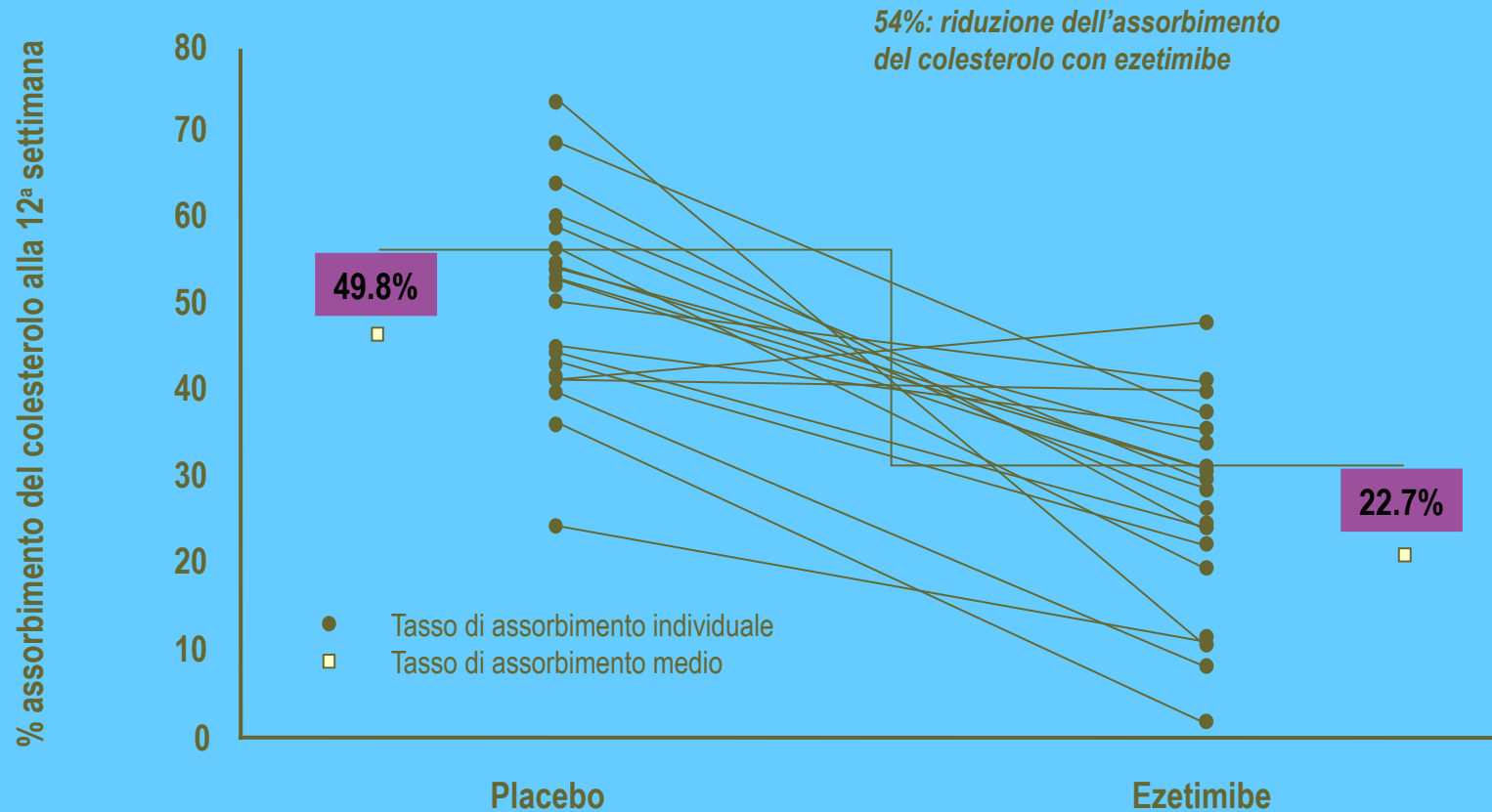
# Doppia inibizione dell'assorbimento e della produzione di colesterolo



VLDL = lipoproteine a densità molto bassa  
IDL = lipoproteine a densità intermedia  
TG = trigliceridi

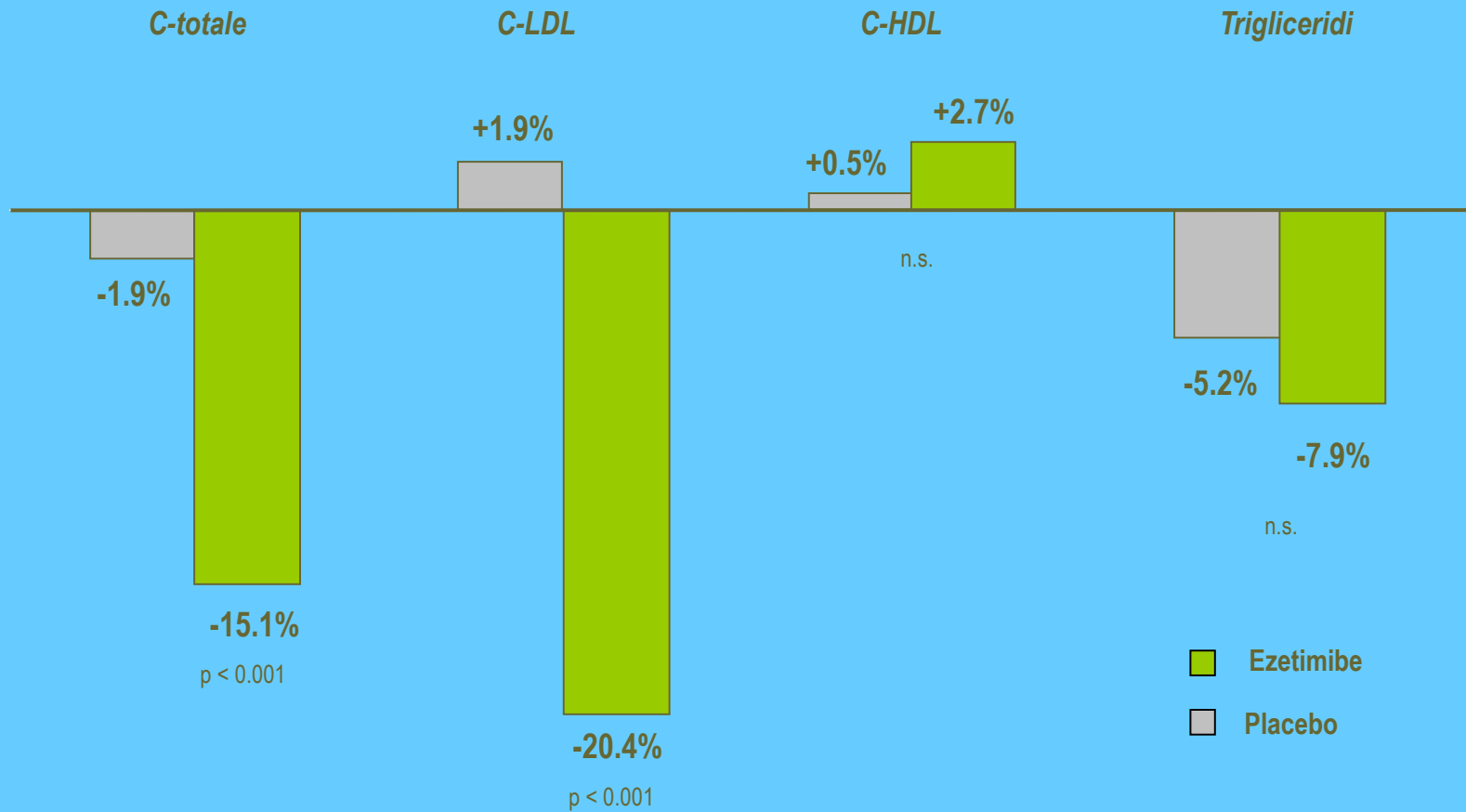
1. Shepherd J. *Eur Heart J Supplements*. 2001;3(suppl E): E2-E5.  
2. Homan R et al. *Curr Pharm Design*. 1997;3:29-44.

# Effetto di ezetimibe sull'assorbimento del colesterolo



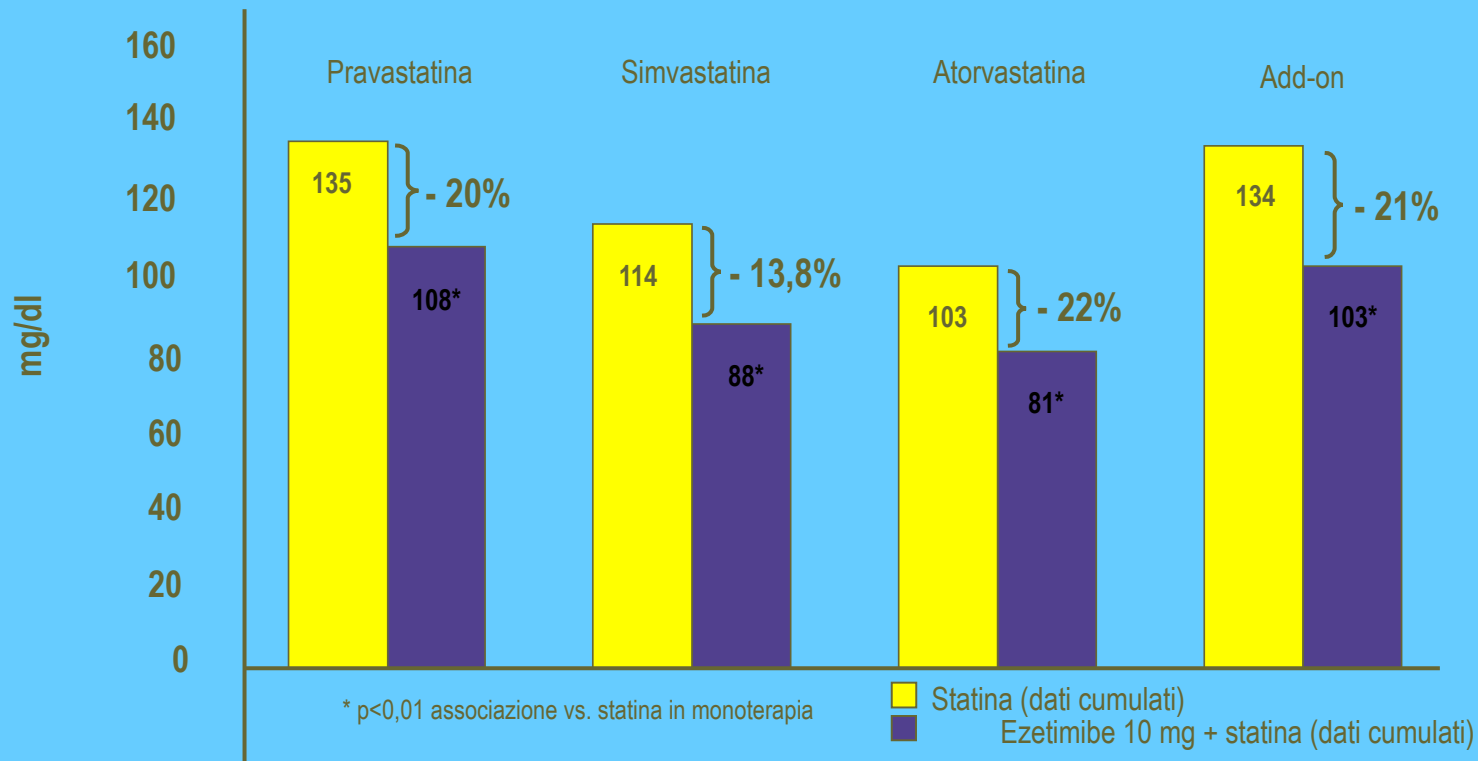


# Lipidi plasmatici - Basale vs. Endpoint



# Coerenza dei risultati degli studi di somministrazione in associazione alle statine

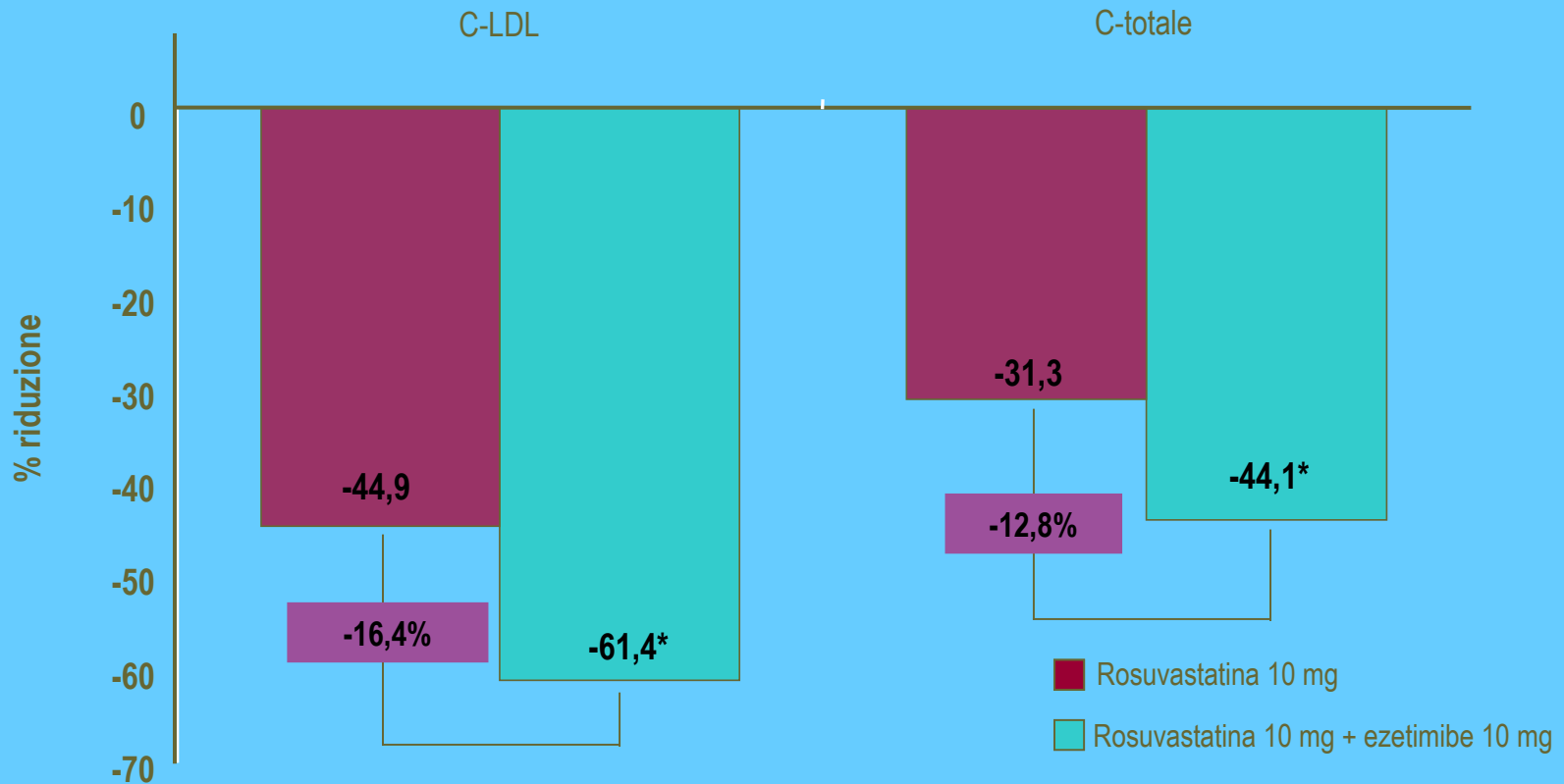
*Ezetimibe riduce il C-LDL di un'ulteriore 14%-22% rispetto a una statina in monoterapia*



Tratto da Darkes MJM et al - Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3 (1): 67-76. Davidson MH et al - J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2125-2134.

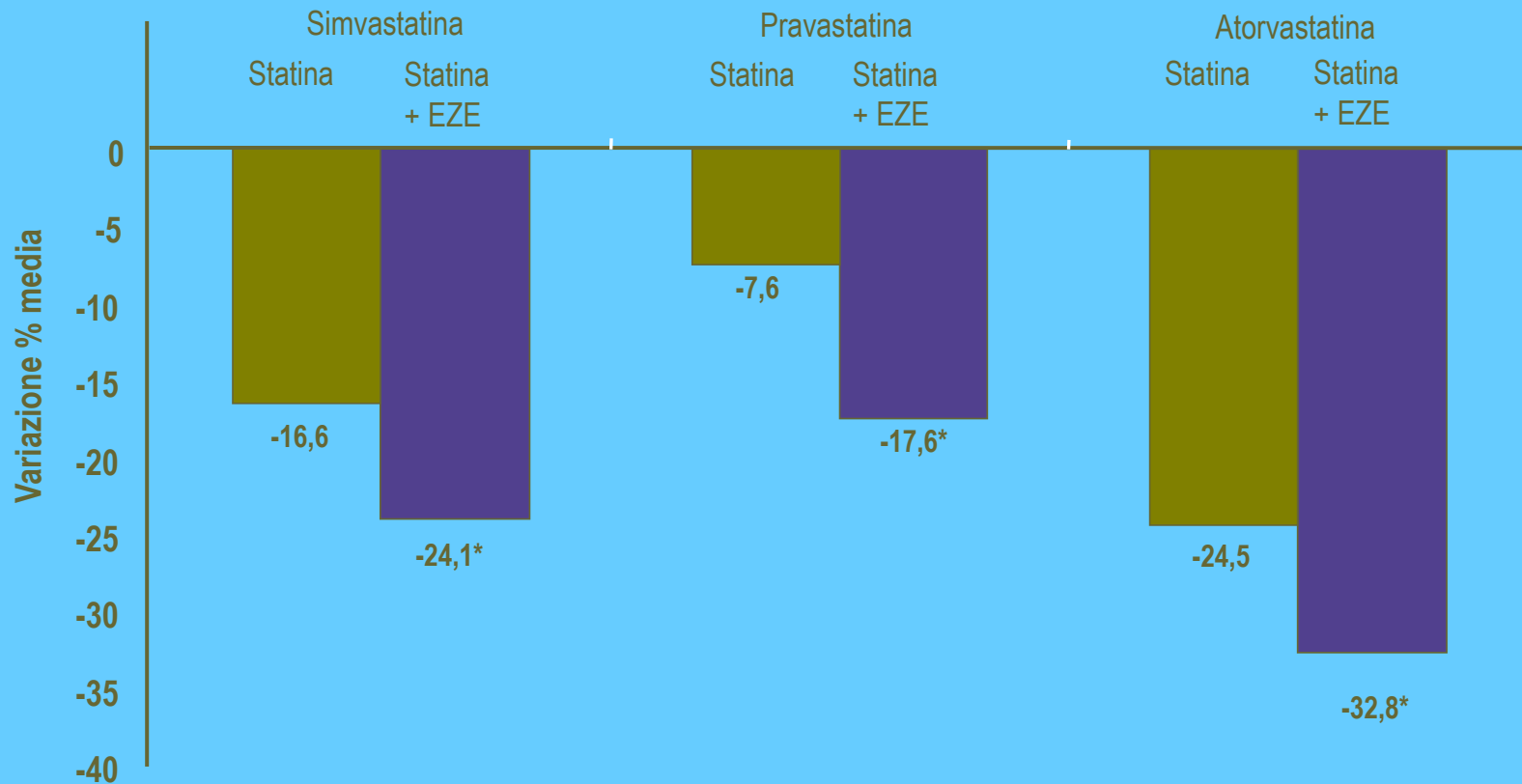
Ballantyne CM et al.- Circulation 2003; 107: 2409-2415. Melani L et al - Eur Heart J 2003; 24: 717-728. Gagné C et al - Am J Cardiol 2002, 90: 1084-1091

# Ezetimibe + rosuvastatina: efficacia su colesterolo-LDL e colesterolo totale



\*  $p < 0,01$  vs. rosuvastatina

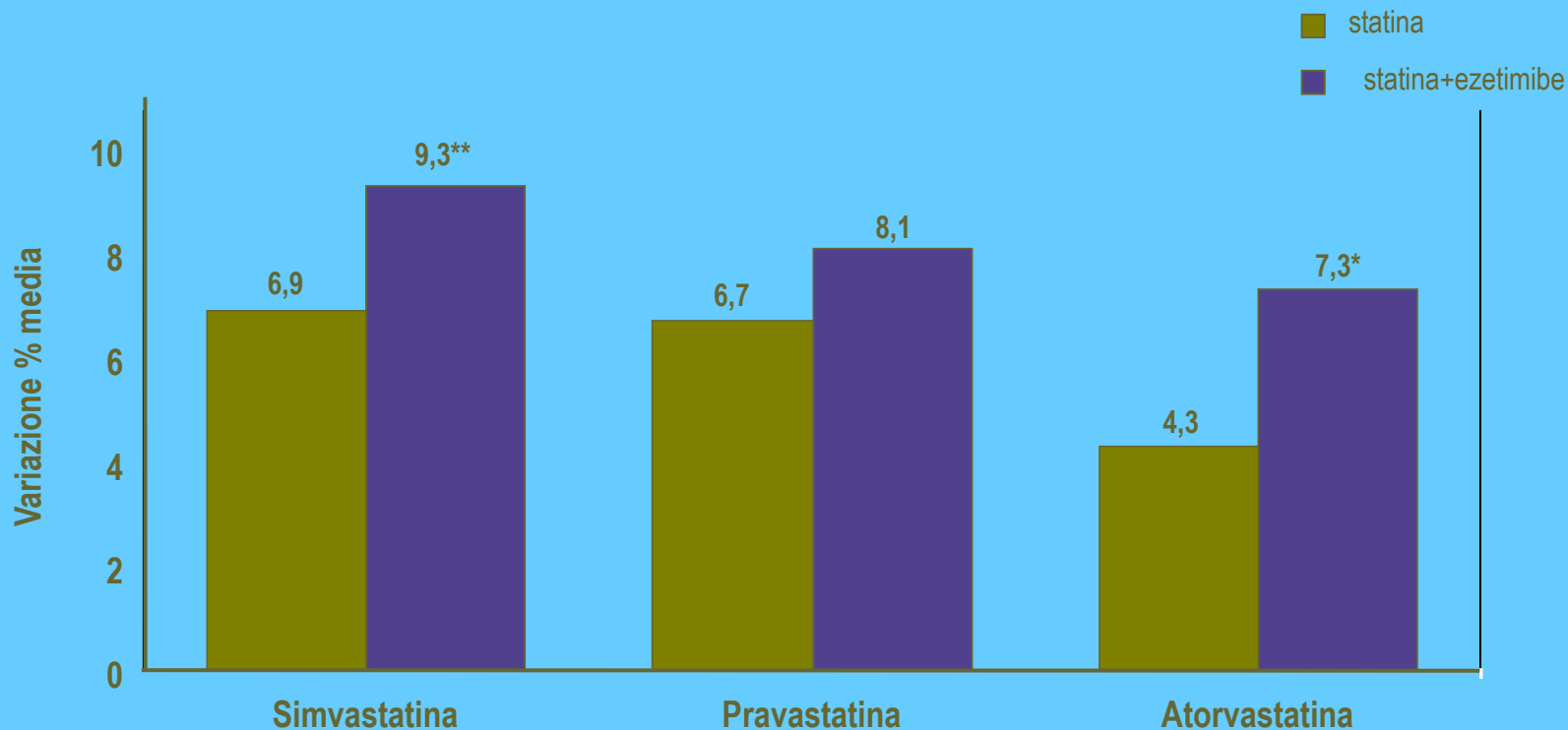
# Efficacia sui trigliceridi. Studi su ezetimibe + statina: risultati cumulati



\*p<0,01 per la terapia di combinazione vs. statina in monoterapia



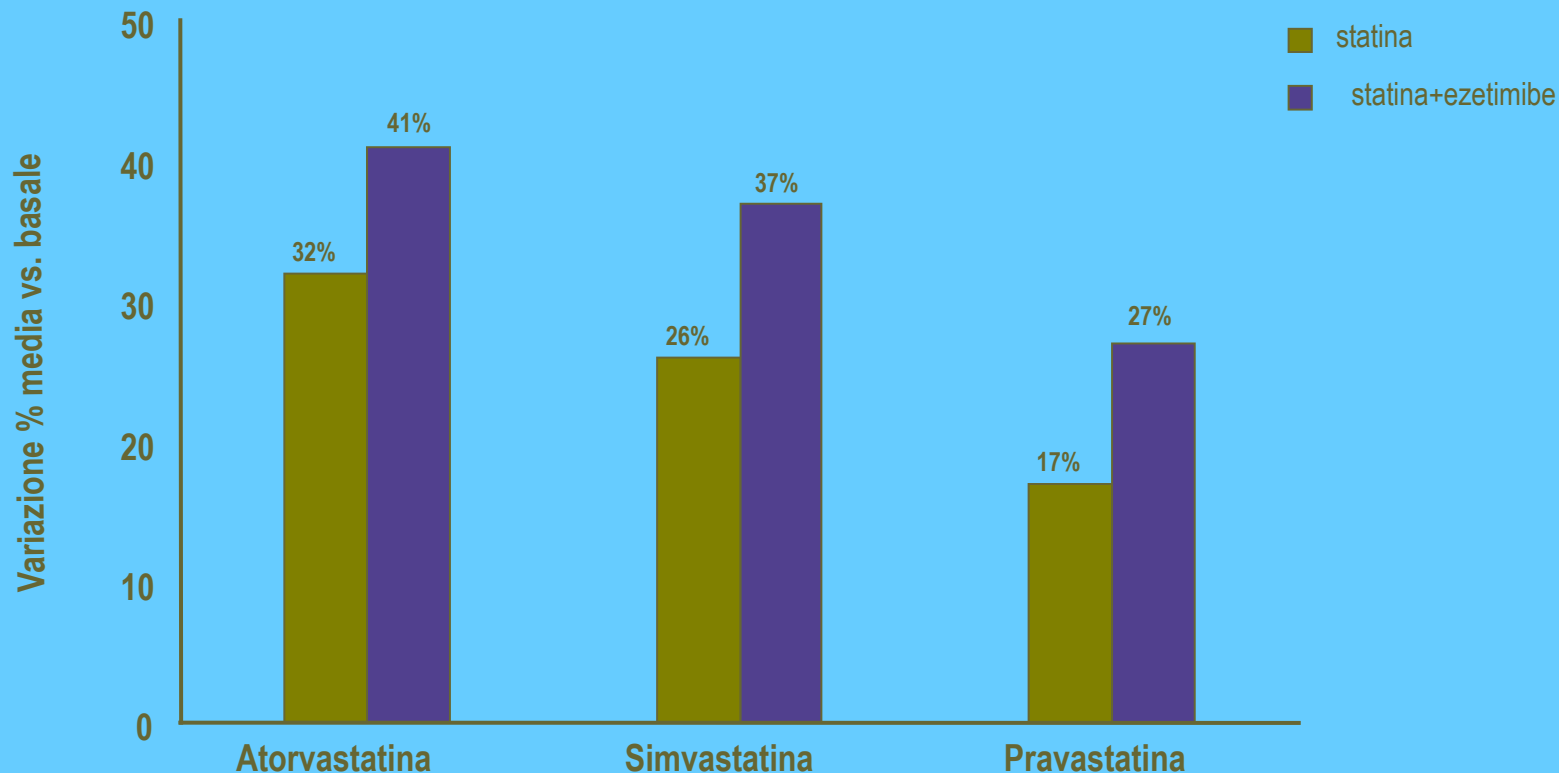
# Efficacia sul C-HDL. Studi su ezetimibe + statina: risultati cumulati



\*p<0,01 per la terapia di associazione vs. la statina in monoterapia

\*\*p=0,03 per la terapia di associazione vs. la statina in monoterapia

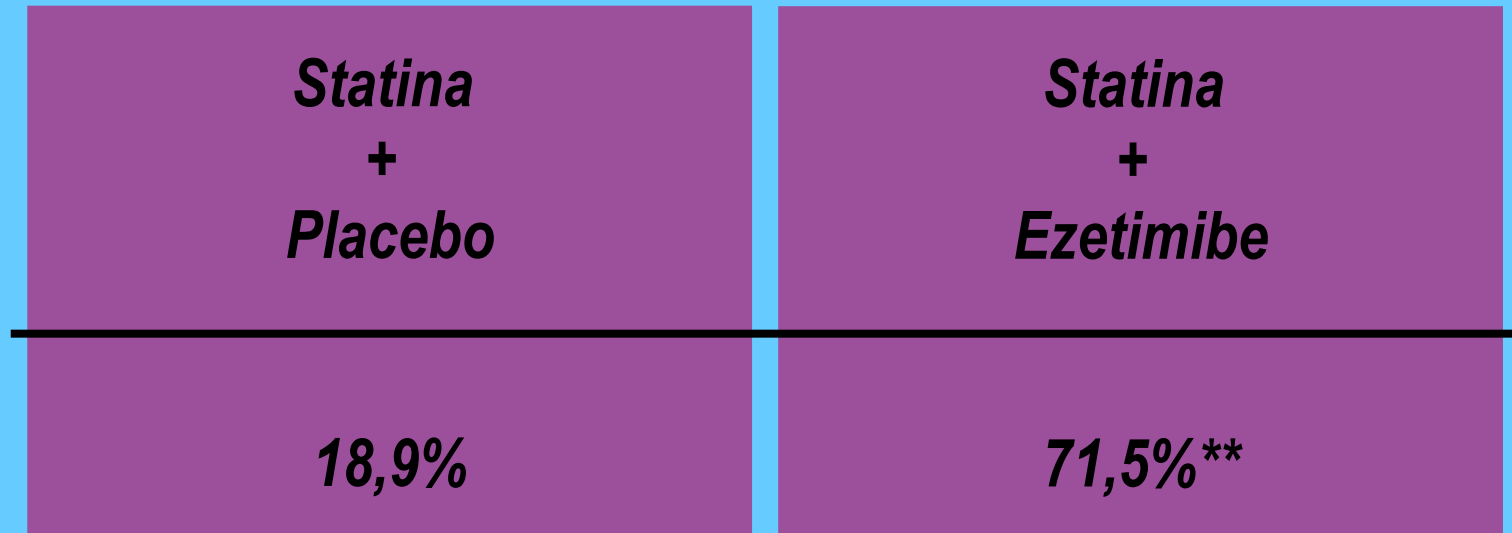
# Efficacia sul colesterolo totale. Studi su ezetimibe + statina: risultati cumulati



$p < 0,01$  per la terapia di associazione vs. la statina in monoterapia

Davidson MH. *Progress in Cardiovascular Dis* 2004; 47:73-104.

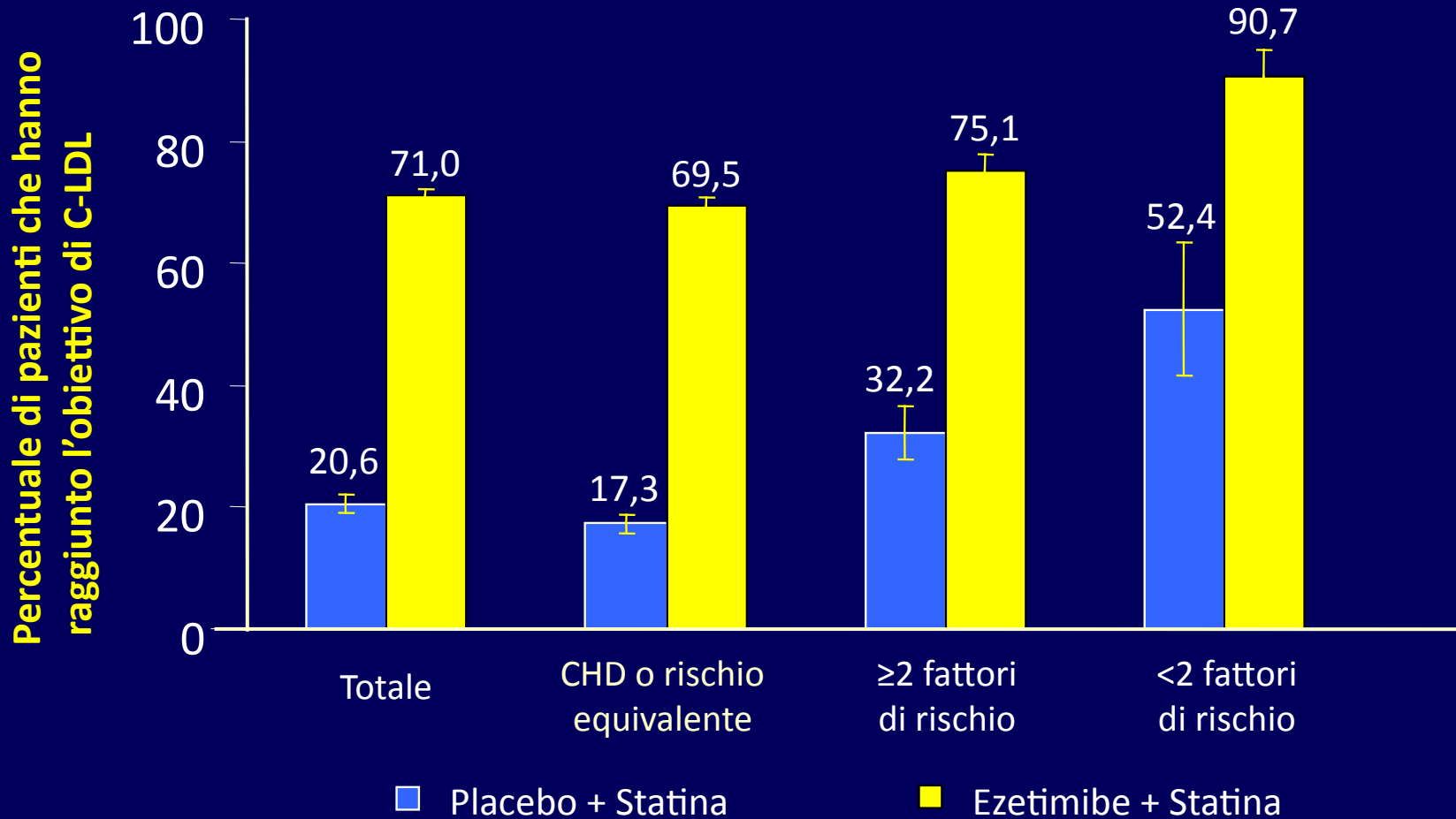
# *% di pazienti a goal per C-LDL al termine dello studio\**



\*Analisi dei pazienti non a goal al momento della randomizzazione (72% della popolazione totale); circa il 18% dei pazienti erano a goal in condizioni basali

\*\*Odd Ratio = 23,7;  $p < 0,001$

# Studio EASE: % di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo NCEP ATP III



**p<0,001 per tutte le differenze tra i gruppi di trattamento**

*Mayo Clin Proc 80, 587, 2005*

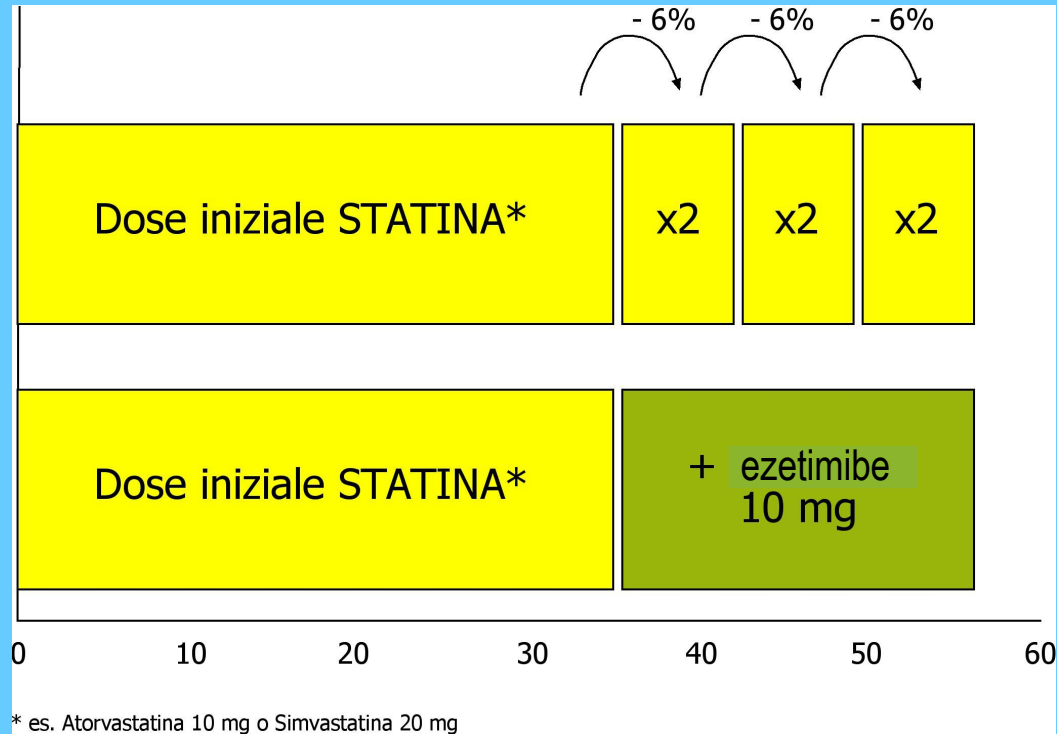


## ***Vantaggi principali di ezetimibe***

- **Un meccanismo d'azione unico che diminuisce l'assorbimento del colesterolo alimentare e biliare**
- **Un meccanismo d'azione sinergico con quello degli inibitori della sintesi del colesterolo (statine)**
- **Effetto addizionale alle statine nella riduzione del C-LDL**
- **Il profilo farmacocinetico**
  - **Una lunga emivita che consente la monosomministrazione giornaliera**
  - **Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in associazione alle statine**
- **Consente un migliore approccio al controllo dell'ipercolesterolemia**
- **Rischio potenzialmente ridotto di tossicità epatica e muscolare**

***EZETIMIBE IN ASSOCIAZIONE A SIMVASTATINA***

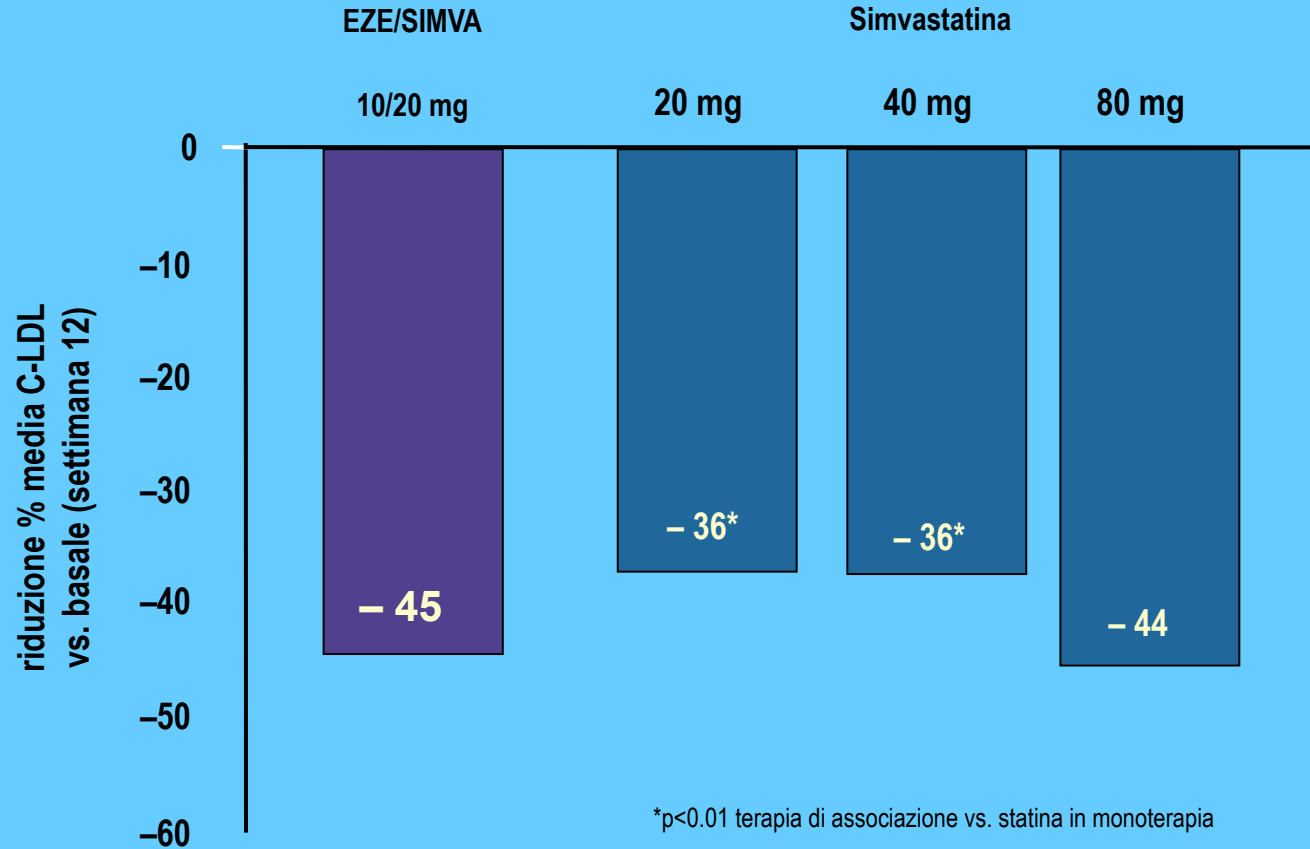
# Razionale dell'associazione di ezetimibe con statine



*L'associazione di ezetimibe come unico step ha risultati simili a tre raddoppi della dose della stessa statina*

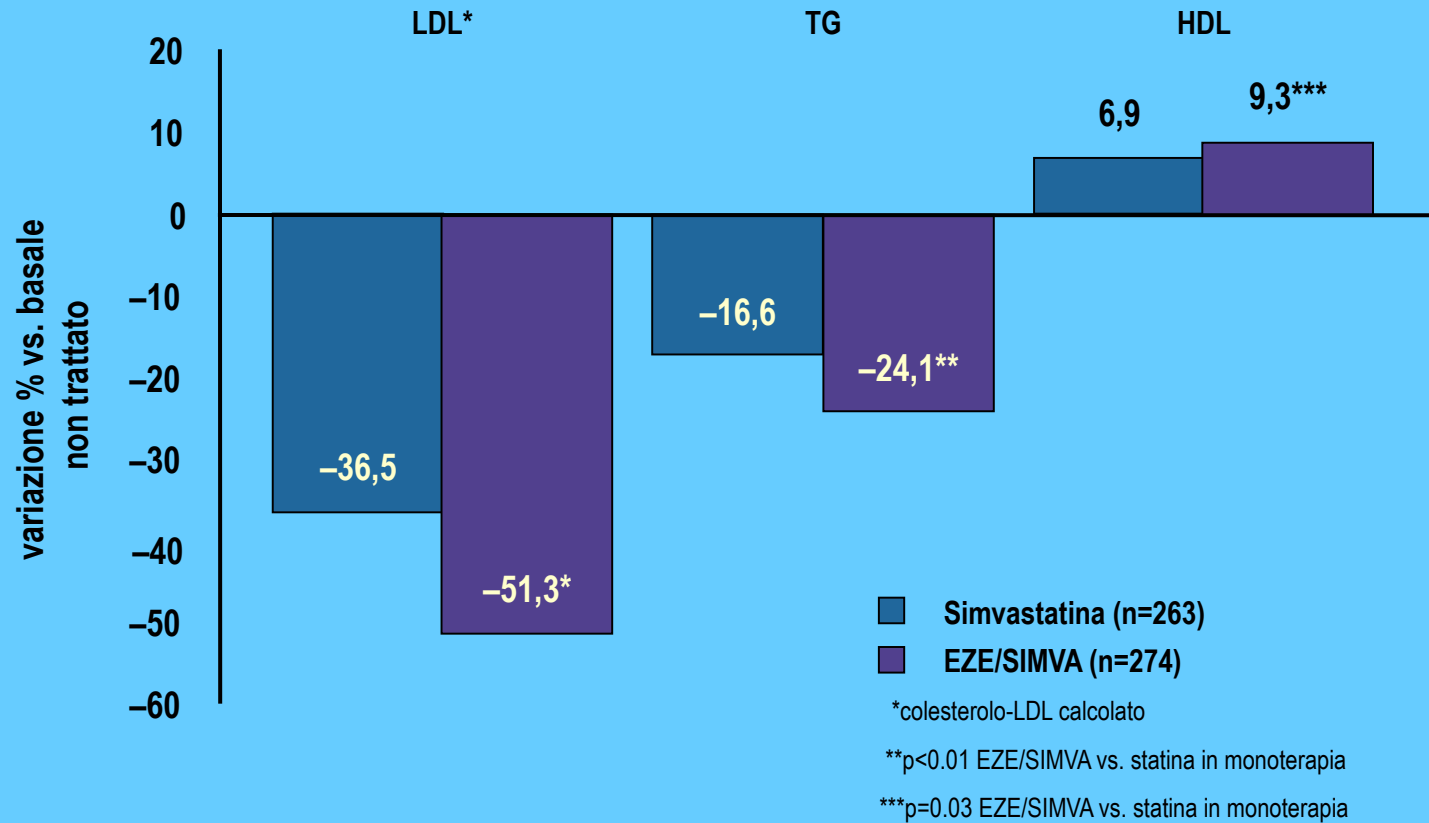
***EFFICACIA SUL PROFILO LIPIDICO***

# Efficacia sul C-LDL vs. simvastatina





# Efficacia su C-LDL, trigliceridi e C-HDL



# Ezetimibe: efficacia sul C-LDL versus simvastatina in monoterapia

