

M.R., uomo di 56 anni.

Trasferito nel Reparto di Cardiologia.

Proveniente dall'Unità Coronarica, ove era stato ricoverato per IMA con sopraslivellamento ST in campo anteriore, efficacemente trattato con angioplastica primaria e impianto di stent sull'arteria discendente anteriore.

Familiarità negativa per malattie cardiovascolari.

Madre diabetica.

Nessun altro fattore di rischio noto, a parte lieve sovrappeso (peso 81 Kg, altezza 1,72 m, BMI = 27,4 Kg/m<sup>2</sup>)

Non fumatore

Non iperteso

Non dislipidemico

Non diabetico

Pressione arteriosa attorno a 135/80 mmHg, grossomodo corrispondente ai valori misurati occasionalmente prima del ricovero

Frequenza cardiaca 76/min.

Principali esami ematochimici all'ingresso in Unità Coronarica:

Glicemia	106 mg/dl (v.n. < 110)
Colesterolo totale	187 mg/dl (v.n. < 200)
Trigliceridi	162 mg/dl (v.n. < 170)
Colesterolo HDL	45 mg/dl (v.n. > 40 per gli uomini)
Troponina	0.10 ng/ml (v.n. < 0.03)
CPK	165 U/l (v.n. < 195)
CK-MB	11 U/l (v.n. < 20 e < 10% CPK)
VES	16 mm/h (v.n. < 20)
Proteina C reattiva	0.65 mg/dl (v.n. < 0.8)

# LA CLASSIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

*AHA Conference, Circulation 2000; 101:111-116*

## F.R. Predisponenti

Obesità (specie addominale), Sedentarietà, Sesso Maschile, Familiarità di cardiopatia ischemica, Fattori psico-sociali, Insulino resistenza

## F.R. Causali

Fumo, Ipertensione, Elevazione di colesterolo totale/colesterolo LDL/apoB, Basso colesterolo HDL, Diabete

## F.R. Condizionali

Trigliceridi e LDL piccole e dense, Lp(a), Omocisteina, Fattori coagulativi (Fibrinogeno, PAI-1), Proteina C reattiva

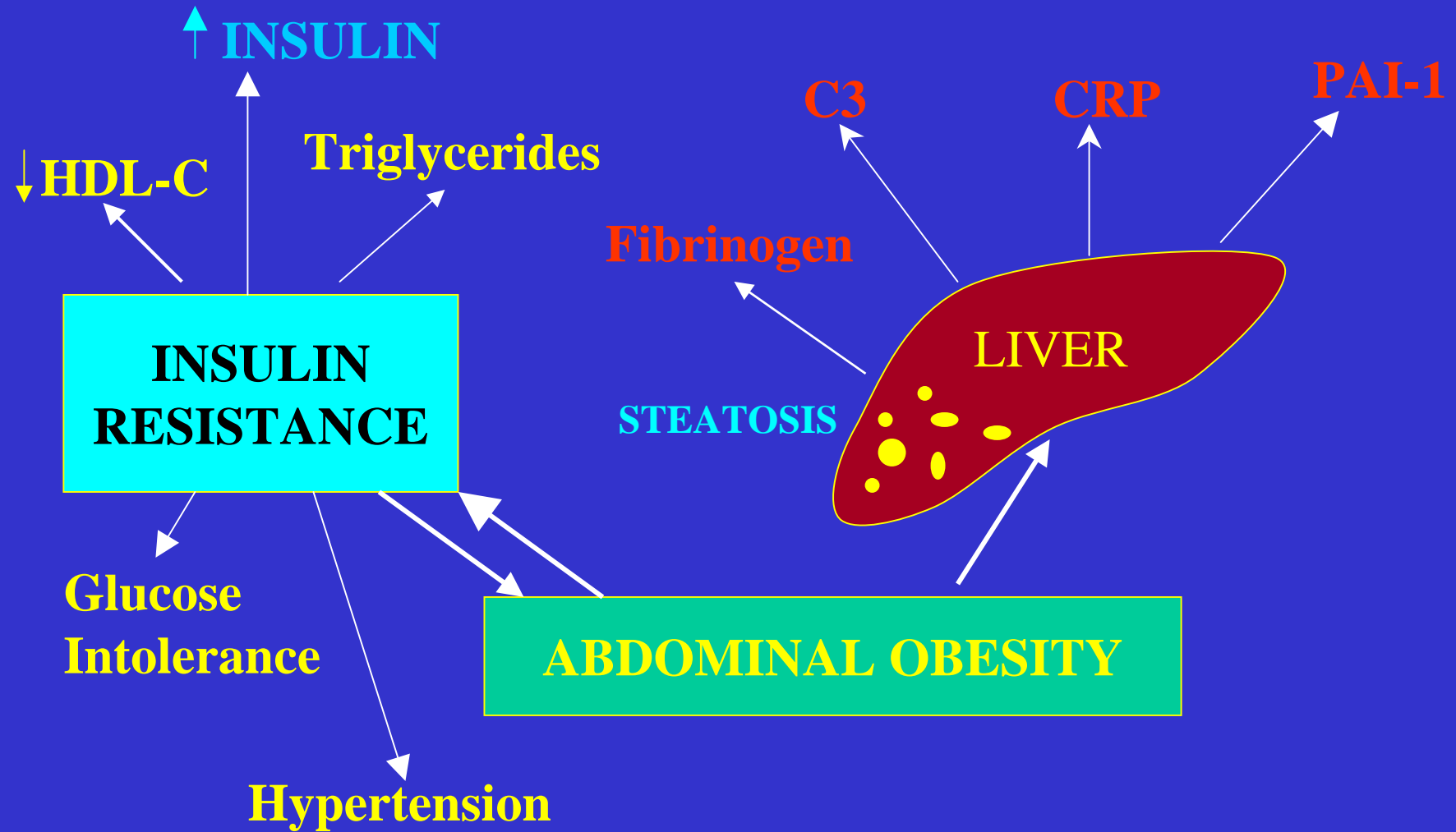
## Indicatori di Progressivo Accumulo Aterosclerotico

Età, Alterazioni ECG aspecifiche, Ipertrofia ventricolare sinistra

M.R.

Circonferenza vita = 104 cm

# THE METABOLIC SYNDROME (SYNDROME X)



*NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM THIRD  
ADULT TREATMENT PANEL (NCEP-ATP III - 2001)*

**METABOLIC SYNDROME:  
AT LEAST 3 OF 5 ITEMS**

**1. WAIST CIRCUMFERENCE**

Men > 102 cm, Women > 88 cm

**2. TRIGLYCERIDES  $\geq$  150 mg/dl**

**3. HDL CHOLESTEROL**

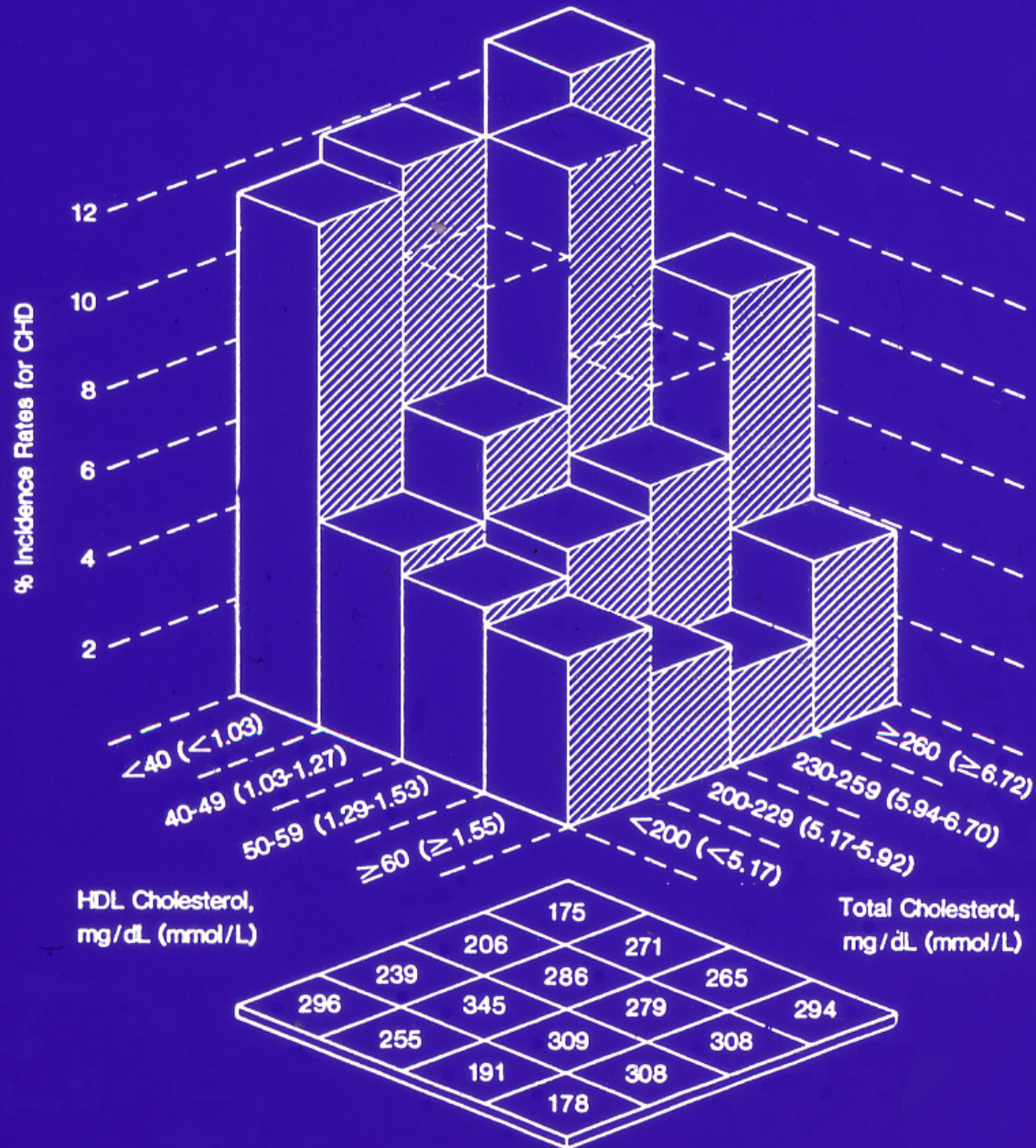
Men < 40 mg/dl, Women < 50 mg/dl

**4. BLOOD PRESSURE  $\geq$  130/85 mmHg**

**5. FASTING GLUCOSE  $\geq$  110 mg/dl**

# **SINDROME METABOLICA**

**Circa 20 % della popolazione oltre i 50 anni,  
con prevalenza nelle donne.**



# Possible independent contribution of Triglycerides to the risk of CHD

- Participation in small and dense LDL molecules (tight binding to intima, rapid oxidation, endothelial dysfunction)
- Association with soft atherosclerotic plaques
- Amplification of the risk associated with LDL cholesterol.

# **IPOTETICI MECCANISMI FAVORENTI L'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN PRESENZA DI INSULINO RESISTENZA E IPERINSULINEMIA**

- 1. Attivazione del sistema simpatico**
- 2. Stimolazione del sistema renina-angiotensina e ritenzione di sodio**
- 3. Aumentata sensibilità arteriolare al sodio**
- 4. Proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari**
- 5. Disfunzione endoteliale**

*INTERNATIONAL DIABETS FEDERATION (IDF - 2005)*

**METABOLIC SYNDROME:**

**WAIST CIRCUMFERENCE**

**Men > 94 cm, Women > 80 cm (European population)**

**AND AT LEAST 1 OF 4 ITEMS**

**1. TRIGLYCERIDES  $\geq$  150 mg/dl**

**2. HDL CHOLESTEROL**

**Men < 40 mg/dl, Women < 50 mg/dl**

**3. BLOOD PRESSURE  $\geq$  130/85 mmHg**

**4. FASTING GLUCOSE  $\geq$  100 mg/dl**

# CLASSIFICAZIONE TESSUTO ADIPOSO

**A) ADDOMINALE (Centrale, Androide, Maschile)**

**a) Sottocutaneo**

**b) Intraaddominale**

 **- 70% Intraperitoneale/Viscerale (Omentale, Mesenterico)**

**- 30% Retroperitoneale**

**B) PERIFERICO (Ginoide, Femminile)**



# **ABDOMINAL OBESITY MEASUREMENT**

- 1. TC / MRI (exact volume measurement)**
- 2. WAIST CIRCUMFERENCE**
- 3. WHR (Waist / Hip Ratio) Men > 0.95, Women > 0.85**
- 4. ABDOMINAL SAGITTAL DIAMETER**
- 5. ULTRASOUND (visceral/subcutaneous fat thickness)**

# **FATTORI FAVORENTI L'OBESITA' ADDOMINALE E / O L'INSULINO-RESISTENZA**

- 1. SESSO MASCHILE**
- 2. ETA' (ma la componente sottocutanea cala dopo i 50 aa. negli uomini e dopo i 70 aa. nelle donne)**
- 3. PREDISPOSIZIONE GENETICA**
- 4. SEDENTARIETA' E RIDOTTO CONSUMO DI OSSIGENO (VO<sub>2</sub>max)**
- 5. MENOPAUSA**
- 6. SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO**
- 7. IPERCORTISOLEMIA E IPERANDROGENISMO**
- 8. LIPODISTROFIA GENERALIZZATA**

# **Meccanismo d'azione del grasso addominale nell'indurre insulino-resistenza**

## **IPERAFFLUSSO DI FFA VERSO IL FEGATO**

- 1. Il grasso viscerale ha la più elevata attività lipolitica, con iperafflusso di FFA nel circolo portale**
- 2. Gli FFA inibiscono la captazione e la degradazione dell'insulina nel fegato, con conseguente iperinsulinemia**
- 3. Accelerata gluconeogenesi epatica**
- 4. Aumentata attività della lipasi epatica, con rimozione di lipidi da LDL e HDL, che diventano piccole e dense**
- 5. Insulino-resistenza per inibizione del trasporto di glucosio**

# **STRONG CORRELATIONS BETWEEN ACUTE PHASE PROTEINS AND FASTING INSULIN**

- **PAI-1** - Juhan-Vague I et al. Arteriosclerosis 1989; 9:362-367.
- **Fibrinogen** - Festa et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:562-568.
- **CRP** - Yudkin JS et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:972-978.
- **C3** - Muscari et al. Eur Heart J 2000; 21: 1081-1090.

# ADIPOKINES - THE SECRETORY ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE

**TNF $\alpha$**

**Adipsin**

**IL-6**

**C3**

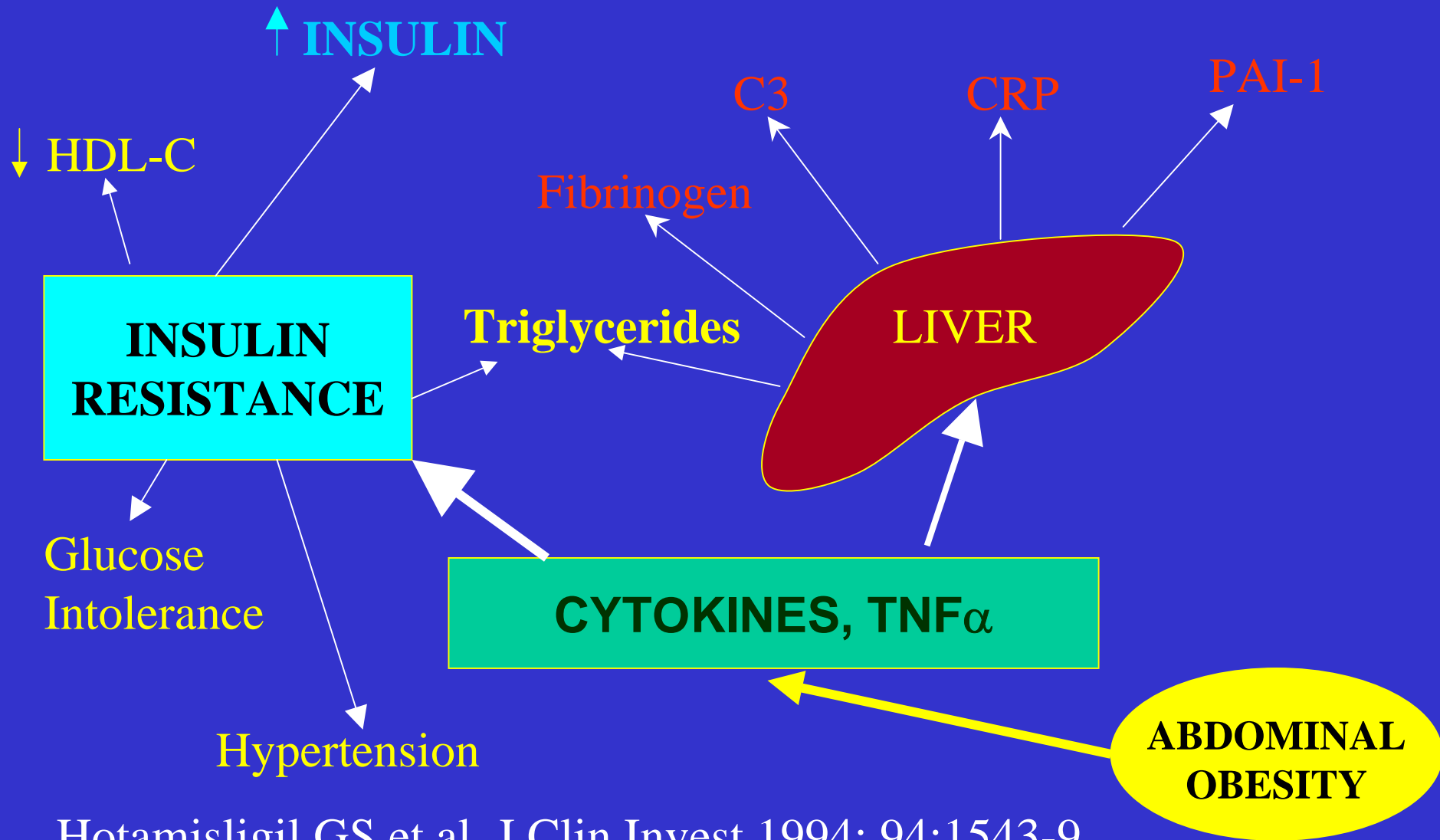
**Adiponectin**

**ASP**

**Resistin**

**Leptin**

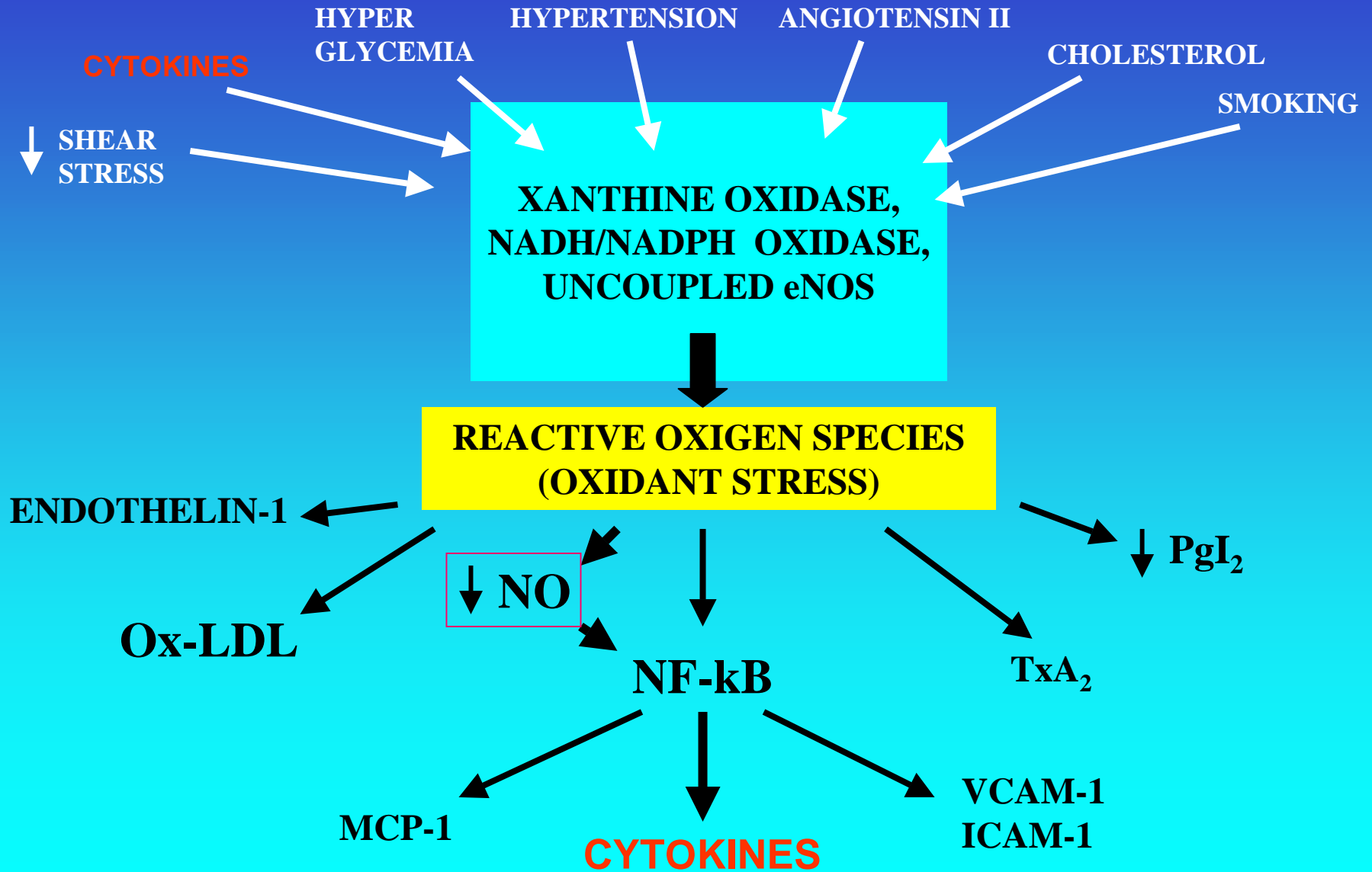
# CYTOKINES INTERFERE WITH INSULIN RECEPTOR FUNCTIONING



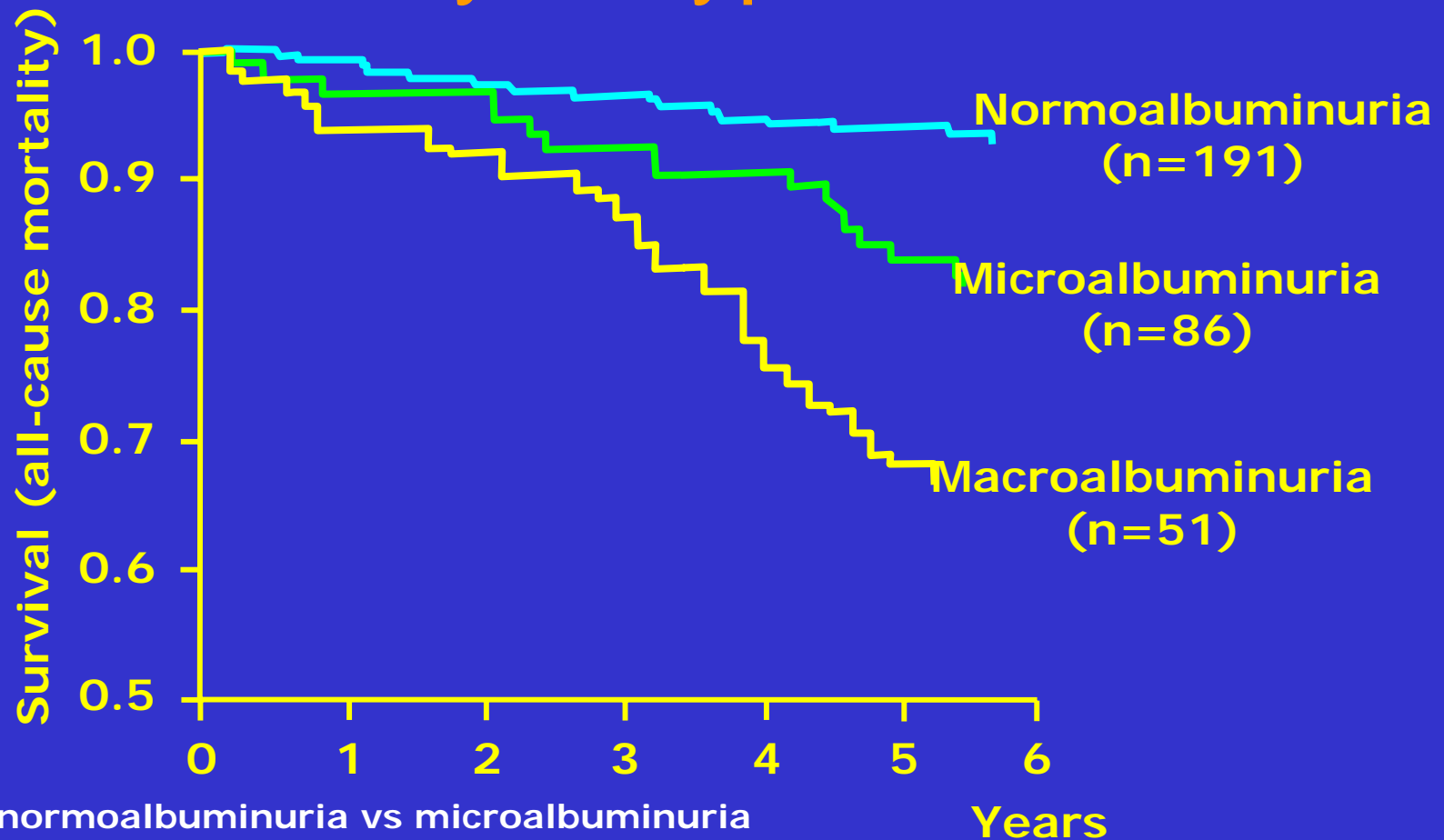
Hotamisligil GS et al. J Clin Invest 1994; 94:1543-9

Campos SP and Baumann H. Mol Cell Biol 1992; 12:1789-97

# ENDOTHELIAL DYSFUNCTION



# Proteinuria as a Risk Factor for Mortality in Type 2 Diabetes

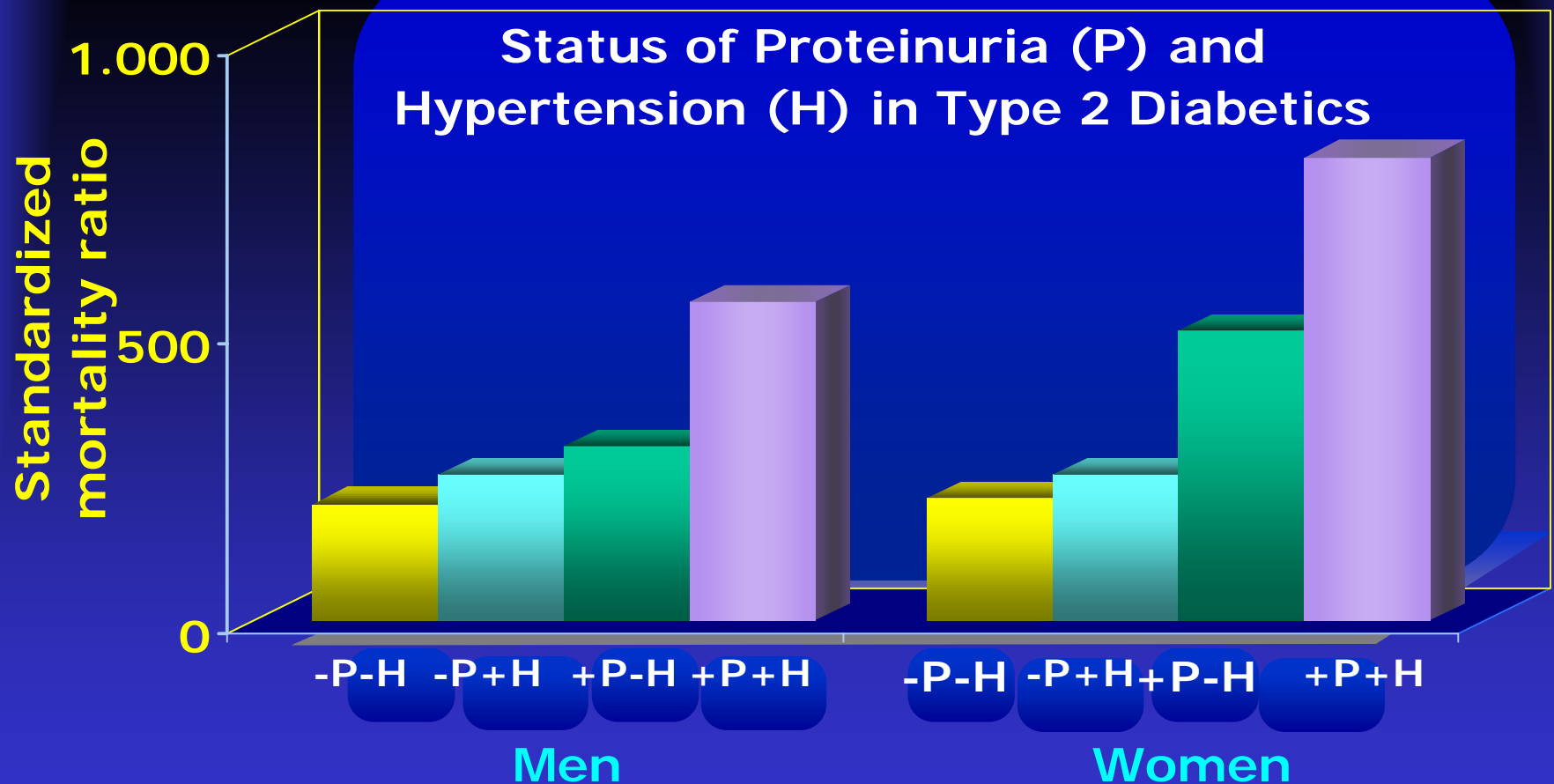


P<0.01 normoalbuminuria vs microalbuminuria

P<0.001 normoalbuminuria vs macroalbuminuria

P<0.05 microalbuminuria vs macroalbuminuria

# Proteinuria and Hypertension in Type 2 Diabetes



# **TRATTAMENTO DELLE CAUSE**

**con conseguente miglioramento della intolleranza glucidica, aumento del col. HDL, calo dei trigliceridi, calo della P.A., calo del PAI-1**

**1. CALO PONDERALE**

**2. ATTIVITA' FISICA**

# **METFORMINA**

- **Contrasta l'insulino-resistenza favorendo la penetrazione intracellulare del glucosio**
- **Diminuisce l'assorbimento intestinale del glucosio, inibisce il glucagone, aumenta la lipolisi**
- **Aumenta il col. HDL, riduce col. totale e trigliceridi**
- **Effetto anoressizzante e calo di peso**
- **Non induce ipoglicemia**
- **Non ha mai indotto acidosi lattica**
- **Si accumula nell'insufficienza renale**

# Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)

**Nuclear receptors involved in the control of  
lipid metabolism (PPAR $\alpha$ ) and  
inflammatory response (PPAR $\gamma$ ) :**

↑  $\beta$  oxidation of fatty acids

↓ Triglycerides

↑ HDL Cholesterol

↑ Insulin sensitivity

↓ Cytokines

↓ COX-2, VCAM-1, ET-1

↑ Macrophage apoptosis

# PRINCIPALI FARMACI PPAR-ATTIVATORI

**A) FIBRATI (PPAR $\alpha$ ):**  
EFFETTO IPO-TRIGLICERIDEMIZZANTE  
(es. Fenofibrato, Bezafibrato, Gemfibrozil)

**B) TIAZOLIDINEDIONI (PPAR $\gamma$ ):**  
EFFETTO INSULINO-SENSIBILIZZANTE E  
ANTINFIAMMATORIO  
(es. Pioglitazone, Rosiglitazone)