

GLI OBIETTIVI TERAPEUTICI DELLA DISLIPIDEMIA DEL PAZIENTE CON DIABETE MELLITO TIPO 2

STEFANO BERTOLINI

U.O. di Medicina Interna per la Prevenzione delle Vasculopatie,
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

SOMMARIO

Il diabete mellito tipo 2 (T2DM) comporta un rischio elevato di malattia cardiovascolare (CVD), in particolare a livello coronarico. Il rischio CVD del diabetico, in assenza di complicanze cardiovascolari clinicamente manifeste, è stato considerato equivalente a quello del non diabetico con pregressi eventi cardiovascolari; tale equivalenza è tuttavia valida per i pazienti di età inferiore a 60 anni e con durata del diabete superiore a 10 anni. Il rischio CVD nelle femmine è superiore a quello dei maschi. La dislipidemia che si associa a T2DM gioca un ruolo primario nello sviluppo delle complicanze cardiovascolari. Numerosi “trials” hanno infatti dimostrato che la riduzione, farmacologicamente indotta, del colesterolo LDL plasmatico si associa ad una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Le attuali linee guida delle Società Scientifiche (ESC, EAS, ADA) hanno stabilito per alcuni parametri lipidici (LDL-C, non-HDL-C, Apo B) le concentrazioni plasmatiche che si devono realizzare durante il trattamento della dislipidemia diabetica onde ridurre il rischio CVD. La concentrazione plasmatica di Apo B, indicativa del numero di particelle aterogene circolanti, è il parametro più affidabile per la predittività di eventi cardiovascolari futuri e per accertare la realizzazione dell’obiettivo terapeutico. Il trattamento della dislipidemia deve essere personalizzato in relazione alle caratteristiche del profilo lipidico plasmatico ed al livello di rischio CVD. La terapia con statine è l’approccio farmacologico di base e di prima scelta, tuttavia, alcune associazioni farmacologiche, rispetto alla monoterapia a dosi elevate, possono favorire il successo terapeutico riducendo gli eventi avversi.

Parole chiave: rischio cardiovascolare del diabete mellito tipo 2, dislipidemia diabetica aterogena, attuali obiettivi terapeutici, trattamento della dislipidemia.

Dislipidemia diabetica e rischio cardiovascolare

La più recente analisi dei “database” internazionali ha evidenziato che il rischio

coronarico (CHD risk) e cardiovascolare globale (CVD risk: coronarico, cerebrovascolare e periferico) nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (T2DM) è 3 volte superiore nei soggetti di sesso maschile e 5 volte superiore in quelli di sesso femminile rispetto a quello dei non diabetici (1). Le complicanze CVD associate al diabete interessano prevalentemente l’albero arterioso coronarico (75% degli eventi) e con minor frequenza le arterie periferiche e cerebrali (25% degli eventi). La mortalità

Indirizzo per la corrispondenza

Stefano Bertolini

U.O. di Medicina Interna per la Prevenzione delle Vasculopatie

Dipartimento di Medicina Interna

Università di Genova

Viale Benedetto XV, 6 - 16132 Genova

E-mail: stefbert@unige.it

CVD incide per l'80% della mortalità totale nei pazienti T2DM e circa il 50% dei soggetti T2DM di nuova diagnosi presenta già una coronaropatia subclinica o manifesta. La presenza del diabete comporta anche un eccesso di mortalità dopo una sindrome coronarica acuta (ACS) nonostante le moderne tecniche terapeutiche ed un eccesso di mortalità dopo un evento cerebrale ischemico (2). Uno studio prospettico di 3 anni, coinvolgente 2588 individui Sud Europei, ha documentato che la mortalità cardiovascolare dei diabetici con CVD (con pregressi episodi di CHD, stroke o arteriopatia periferica) è circa il doppio di quella registrata nei pazienti non diabetici con CVD (27,3% vs 14,4%) (3).

La maggiore prevalenza del rischio CVD associato al diabete nel sesso femminile rispetto a quello maschile era già stata evidenziata da una meta-analisi di 102 studi prospettici; questa meta-analisi ha anche dimostrato che il rischio coronarico e cerebrale ischemico è significativamente più elevato nei diabetici più giovani (40-59 anni) rispetto ai più anziani (4). Un più recente studio prospettico condotto su 4045 maschi di età compresa tra 60 e 79 anni, seguiti in media per 9 anni, ha documentato che i pazienti con diabete, sia ad insorgenza precoce (prima di 60 anni) che tardiva, non associato a coronaropatia all'ingresso nello studio, presentavano durante il follow-up una maggiore incidenza degli eventi coronarici maggiori (fatali e non-fatali) e della mortalità per tutte le cause rispetto ai soggetti non diabetici e non coronaropatici.

In accordo con la precedente meta-analisi questo studio ha anche dimostrato che solo i pazienti con insorgenza precoce del diabete e con lunga durata della malattia (superiore a 10 anni) possono essere considerati equivalenti, in termini di rischio di eventi cardiovascolari maggiori, ai pazien-

ti non diabetici con pregressa CVD (RR (IC 95%) =2.39 (1.41-4.05) vs 2.51 (1.88-3.36), NS) (5). Questa osservazione suggerisce l'opportunità di un intervento più aggressivo in questa tipologia di pazienti e la più stringente necessità di soddisfare i vari obiettivi terapeutici suggeriti dalle linee guida internazionali, in analogia a quanto stabilito per i pazienti non-diabetici con storia clinica di eventi cardiovascolari maggiori.

Il diabete è caratterizzato dall'associazione di molteplici fattori di rischio cardiovascolare (iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità, ecc.) che favoriscono lo sviluppo di CVD. I risultati derivanti dall'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), dall'Heart Protection Study (HPS), dal Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) e dal Treatment to New Targets (TNT) (6) hanno chiaramente evidenziato che la dislipidemia del paziente diabetico è il principale fattore di rischio modificabile per coronaropatia e macroangiopatia di altri distretti, con impatto più rilevante delle alterazioni glicemiche, dell'ipertensione arteriosa e dell'abitudine al fumo. Tale dislipidemia, associata e dipendente dall'insulino-resistenza, può precedere anche di numerosi anni la comparsa dell'iperglicemia (6).

A sostegno del ruolo cruciale della dislipidemia nella patogenesi della macrovasculopatia diabetica una meta-analisi di 14 studi con statine in 18.686 pazienti diabetici (92% T2DM), con un follow-up di 4,3 anni (Cholesterol Treatment Trialist Collaborators - CTTC), ha dimostrato che per ogni mmol/L (38,6 mg/dl) di riduzione del colesterolo LDL (LDL-C) è possibile ottenere una riduzione del 21% degli eventi cardiovascolari maggiori e del 13% della mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza di pregressi eventi vascolari e dai livelli basali di LDL-C

(anche <100 mg/dL), di colesterolo HDL (HDL-C) e di trigliceridi (TG); il beneficio è risultato linearmente correlato con riduzione assoluta di LDL-C, senza un valore soglia al di sotto del quale il beneficio non era più rilevabile (7). Una più recente meta-analisi ha confrontato le risultanze cliniche di una terapia con statine a dosi moderate versus una terapia a dosi massimali capaci di indurre una ulteriore riduzione di LDL-C di circa 20 mg/dL raggiungendo frequentemente valori inferiori a 70 mg/dL (in media 78 mg/dL). La terapia aggressiva, rispetto a quella tradizionale a dosi moderate, comportava una ulteriore riduzione del 15% degli eventi cardiovascolari maggiori, del 19% degli interventi di rivascularizzazione coronarica e del 16% dello stroke ischemico. Il beneficio clinico era

indipendente dal livello basale di LDL-C e si realizzava anche nei pazienti con concentrazioni pre-trattamento inferiori a ~77 mg/dL. La riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori per una mmol/L (38.7 mg/dL) di riduzione di LDL-C era nei pazienti T2DM inferiore, ma non significativamente differente, da quella ottenuta nei non-diabetici (24% vs 29%) (8).

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA DISLIPIDEMIA DIABETICA ATEROGENA

La dislipidemia diabetica (*Figura 1*) è caratterizzata da:

- 1) concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale (TC) e LDL-C nel range di normalità o lievemente elevate;

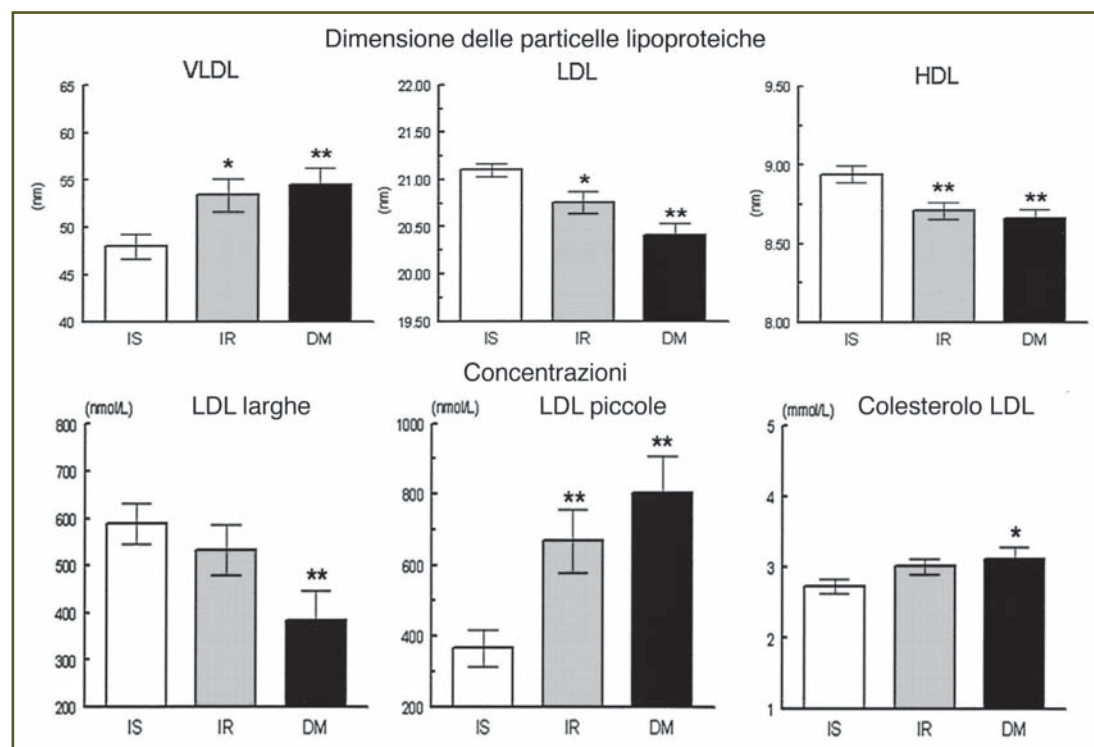


Figura 1 - Principali caratteristiche delle lipoproteine plasmatiche valutate mediante risonanza magnetico-nucleare (NMR) in soggetti insulino-sensibili (IS), insulino-resistenti (IR) o con diabete mellito tipo 2 (DM). Colesterolo LDL in mg/dl x 0.02586 = colesterolo in mgol/dl, 0,02586. *P<0,05, **P<0,01 vs IS (da Garvey WT et al. Diabetes. 2003; 52: 453-462 modificata).

- 2) aumento di entità variabile della concentrazione plasmatica di TG, per incremento della produzione epatica di VLDL di grandi dimensioni e della produzione intestinale di chilomicroni (CM) e per ridotto catabolismo di queste lipoproteine arricchite in Apo C-III (inibitore della lipoproteinlipasi (LPL));
- 3) aumento a digiuno ed in fase post-prandiale delle lipoproteine remnants dei CM (contenenti Apo B-48) e delle VLDL (contenenti Apo B-100) per interferenza della Apo C-III con il legame di queste lipoproteine ai recettori epatici;
- 4) aumento della concentrazione plasmatica di LDL di piccole dimensioni e di maggiore densità (relativamente povere in colesterolo ed arricchite in trigliceridi), suscettibili di ossidazione e glicosilazione, con effetto citotossico sulle cellule endoteliali, con ridotto catabolismo recettoriale ed aumentata captazione macrofagica;
- 5) concentrazioni plasmatiche elevate di lipoproteine contenenti Apo C-III che attivano l'espressione di proteinkinasi C (PKC) e di NF-kB con conseguente aumento di espressione delle molecole d'adesione (VCAM-1 e ICAM-1) a livello endoteliale e reclutamento di monociti sulla parete vascolare;
- 6) aumento della concentrazione plasmatica di Apo B (nella maggior parte dei pazienti, anche in presenza di normali livelli di LDL-C);
- 7) ridotta concentrazione plasmatica di HDL-C, delle particelle HDL (in particolare di HDL₂ di maggiori dimensioni) e di Apo A-I per aumentato catabolismo mediato dalla lipasi epatica (HL) e dalla lipasi endoteliale (EL) e presenza di HDL disfunzionali con ridotta o assente proprietà anti-ossidante, anti-infiammatoria, anti-coagulante ed anti-aggregante, di protezione e riparazione della

parete endoteliale, di stimolazione della secrezione insulinica e di effetto anti-apoptotico sulle cellule β pancreatiche.

I meccanismi patogenetici che sottendono tale alterazione metabolica sono stati dettagliatamente riportati in un recente articolo di revisione (9).

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA DIABETICA

Gli obiettivi che dovrebbero essere raggiunti con la terapia della dislipidemia diabetica sono stati recentemente rivalutati da varie Società Scientifiche (ESC, EAS, ADA) che hanno formulato le nuove linee guida 2011 (1, 10). Tali obiettivi (*Tabella 1*) sono graduati in base all'effettivo rischio di eventi cardiovascolari nuovi o recidivanti e sono relativamente arbitrari in quanto stabiliti in base ai vari "trials" di trattamento della dislipidemia dei pazienti diabetici (in particolare con statine vs placebo o statine a dosi elevate vs statine a dosi moderate) ed alla conseguente riduzione degli eventi cardiovascolari durante osservazioni a lungo termine.

In entrambe le linee guida (Europee ed Americane) la riduzione di LDL-C ai valori suggeriti costituisce l'obiettivo primario, mentre obiettivi secondari sono la riduzione del colesterolo non-HDL (non-HDL-C) e dell'Apo B. Obiettivo di terzo livello è l'intervento sulle concentrazioni di TG e HDL nel sottogruppo di pazienti con TG elevati e basse HDL.

In realtà la concentrazione plasmatica di LDL-C nel paziente diabetico risulta essere un indice scarsamente affidabile, sia in termini di predittività del rischio CVD in condizioni basali (pre-trattamento) che come riferimento per accertare la realizzazione dell'obiettivo durante terapia farmacologica. Una prima limitazione è costituita dalle modalità di determinazione di

Tabella 1 - Obiettivi terapeutici per il controllo della dislipidemia aterogena del paziente con Diabete Mellito tipo 2 (T2DM) secondo le linee guida 2011 della European Society of Cardiology (ESC), della European Atherosclerosis Society (EAS) (1) e della American Diabetes Association (ADA) (10).

	T2DM non CVD e non CKD senza addizionali fattori maggiori di rischio CVD ed età <40 anni (*)	T2DM con CVD o CKD o senza CVD con ≥1 fattori maggiori di rischio CVD o markers di danno d'organo ed età >40 anni
LDL-C	<100 mg/dL	<70 mg/dL o almeno riduzione del 50% di LDL-C basale
Non-HDL-C	<130 mg/dL	<100 mg/dL (§)
Apo B	<100 mg/dL (ESC, EAS) <90 mg/dL (ADA)	<80 mg/dL
HDL-C	>40 mg/dL nei maschi, >50 mg/dL nelle femmine	>40 mg/dL nei maschi, >50 mg/dL nelle femmine

*Abitudine al fumo, ipertensione arteriosa (>130/85 mmHg), markers di danno d'organo (p.e. microalbuminuria), storia di prematura CHD (<55 anni nei maschi, <65 anni nelle femmine) in un familiare di primo grado, HDL-C <40 mg/dL, insufficienza renale cronica (CKD); §in particolare quando i TG sono >200 mg/dL.

questo parametro. Nella pratica corrente LDL-C viene determinato con la formula di Friedewald ($TC - HDL-C - (TG \times 0.2)$), quando i TG sono <200 mg/dL, o con la formula di Wilson ($(TC - HDL-C - (TG \times 0.16))$), quando i TG sono >200 e <400 mg/dL. Tale calcolo richiede la determinazione a digiuno dei TG ed introduce tre potenziali errori di determinazione (TC, HDL-C e TG) (11). Attualmente è possibile la determinazione analitica diretta di LDL-C che può essere più valida della determinazione per calcolo ma non è ancora adeguatamente standardizzata (11).

Una seconda e più rilevante limitazione deriva dal fatto che le particelle LDL sono dimensionalmente polidisperse ed a variabile contenuto in colesterolo (Figura 2), correlato direttamente con la concentrazione plasmatica del colesterolo ed inversamente con quella dei trigliceridi (12). Conseguentemente ne deriva che la concentrazione plasmatica di LDL-C può presentare una scarsa correlazione con il numero di particelle aterogene presenti nella dislipidemia diabetica, sottostimarne la concentrazione ed il conseguente rischio

CVD associato. La valutazione del numero di particelle aterogene circolanti (in particolare LDL) effettuata mediante risonanza magnetico-nucleare (NMR) costituisce il parametro più affidabile per la predittività del rischio CVD in condizioni basali e per la conferma della realizzazione dell'obiettivo terapeutico durante il trattamento della dislipidemia (12). Come riportato nella figura 3 il numero di particelle circolanti misurato mediante NMR (LDL-P) aumenta, per ogni livello di concentrazione di

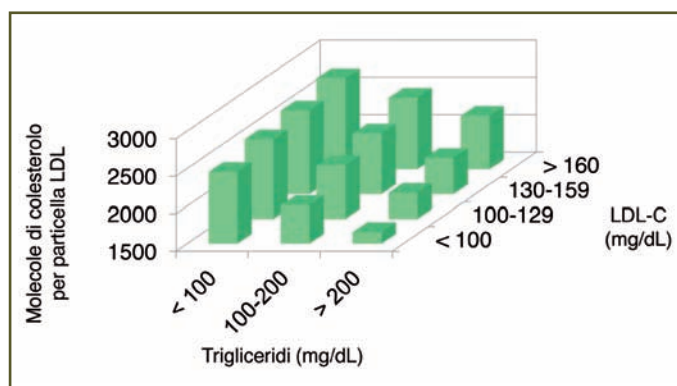


Figura 2 - Molecole di colesterolo per ciascuna particella LDL in funzione della concentrazione del colesterolo LDL (LDL-C) e dei trigliceridi (da Cromwell WC et al. J Clin Lipidol. 2007; 1: 583-92, modificata).

LDL-C, in relazione diretta con la concentrazione plasmatica dei TG (12). A partire dalla massima concentrazione accettabile di TG (150 mg/dL) si osserva per concentrazioni più elevate di TG una progressiva divaricazione tra i livelli plasmatici di LDL-C ed il numero delle particelle valutato mediante NMR (*Figura 4*) (13).

Una alternativa al metodo NMR per la valutazione del numero delle lipoproteine aterogene circolanti, di scarsa pratica-

bilità e di costo elevato, è la misurazione della concentrazione plasmatica di Apo B. Ciascuna particella lipoproteica aterogena [VLDL, IDL, LDL e Lp(a)] trasporta infatti una unica molecola di Apo B (>90% presente nelle LDL), per cui la valutazione di questo parametro fornisce un indice numerico la cui affidabilità è confermata dalla sua elevata correlazione con il numero di particelle misurato mediante NMR.

Quando la concentrazione di LDL-C viene valutata in funzione della concentrazione di Apo B è possibile dimostrare una scarsa correlazione tra questi parametri (12, 14). Alla riduzione di LDL-C auspicata dalle linee guida (<100 o <70 mg/dL) non corrisponde spesso una sufficiente riduzione del numero di particelle aterogene circolanti misurata in base alla concentrazione di Apo B (*Figura 5* e *6*). Considerando i dati riportati nella *figura 6*, relativi a 1154 pazienti T2DM, si osserva che alla concentrazione media di LDL-C di 70 mg/dL corrisponde una concentrazione media di Apo B di 88 mg/dL (superiore a quella auspicata dalle linee guida: <80 mg/dL), che molti dei pazienti a "target" per LDL-C presentano valori di Apo B superiori al valore medio e che ad una concentrazione "target" di Apo B di 80 mg/dL corrisponde una concentrazione di LDL-C inferiore a 55 mg/dL (14). Queste osservazioni sono di particolare rilevanza alla luce del riscontro che circa il 20% degli individui con basso LDL-C (<100 mg/dL), indotto dalla terapia con statine, presentano un numero relativamente elevato di particelle LDL (LDL-P) in quanto portatori di LDL impoverite in colesterolo (12).

La concentrazione plasmatica di Apo B presenta una correlazione con non-HDL-C significativamente migliore di quella osservata con LDL-C (*Figura 7*) (14). Non-HDL-C, espressione del colesterolo trasportato dalle varie lipoproteine atero-

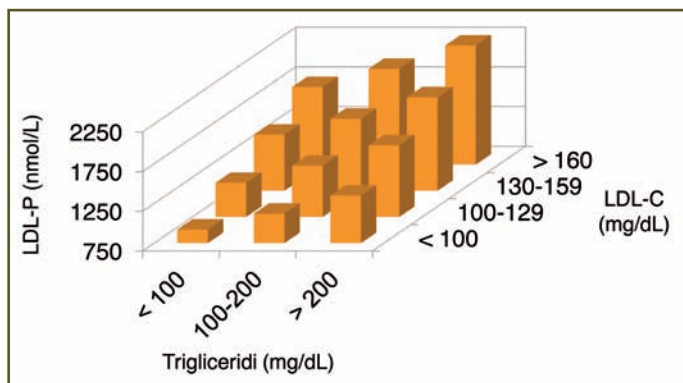


Figura 3 - Numero di particelle LDL circolanti valutato mediante NMR (LDL-P) in funzione della concentrazione del colesterolo LDL (LDL-C) e dei trigliceridi (da Cromwell WC et al. J Clin Lipidol. 2007; 1: 583-92, modificata).

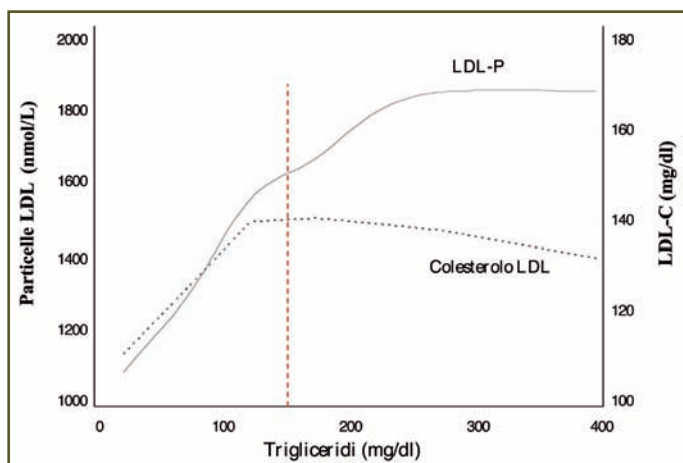


Figura 4 - Dissociazione tra la concentrazione del colesterolo LDL e quella delle particelle LDL circolanti (LDL-P) in relazione alla concentrazione plasmatica dei trigliceridi (da Kathiresan S et al. Circulation. 2006; 223: 20-29, modificata).

gene (VLDL, IDL, LDL e Lp(a)), è un parametro facilmente calcolabile (non-HDL-C = TC - HDL-C) e rappresenta un indice indiretto del numero di particelle aterogene circolanti migliore di LDL-C ma inferiore alla misura della concentrazione di Apo B. Alla concentrazione di non-HDL-C di 130 mg/dL corrisponde una concentrazione media di Apo B superiore al "target" (<90 mg/dL) ed anche alla concentrazione di non-HDL-C di 100 mg/dL un certo numero di pazienti presenta livelli di Apo B compresi tra 80 e 100 mg/dL. In effetti si deve considerare che anche le altre lipoproteine aterogene, come le LDL, sono soggette a variazioni del numero di molecole di colesterolo trasportato, in particolare in relazione alla concentrazione plasmatica dei TG. Ne consegue che non-HDL-C non può essere considerato parametro del tutto equivalente alla concentrazione di Apo B.

Una recente meta-analisi di 20 studi epidemiologici coinvolgenti 233.455 individui ha valutato il potere predittivo di eventi CVD delle concentrazioni plasmatiche di LDL-C, non-HDL-C ed Apo B dimostrando la netta superiorità di Apo B su non-HDL-C e di non-HDL-C su LDL-C con "relative risk ratios" standardizzati di 1,43, 1,34 e 1,25 (15). La superiorità del potere predittivo dell'Apo B e del rapporto Apo B/A-I rispetto a LDL-C ed a non-HDL-C sulla mortalità CVD in 1.565 pazienti T2DM nel corso di un follow-up di 11 anni era stata precedentemente dimostrata dal Casale Monferrato Study (16). Un successivo studio ha valutato le concentrazioni plasmatiche di LDL-C, non-HDL-C e Apo B come markers di calcificazioni arteriose coronariche (CAC) in 611 pazienti T2DM e 803 non-diabetici. Nei pazienti diabetici, dopo aggiustamento per le variabili interferenti, la concentrazione di Apo B ma non quella di LDL-C è risultata significativamente associata all'entità delle calcificazioni co-

ronariche (per ogni incremento di 17.8 mg/dL di Apo B, pari ad una deviazione standard, si aveva un incremento del 36% del "CAC score"); il non-HDL-C era associato al "CAC score" ma in minor grado

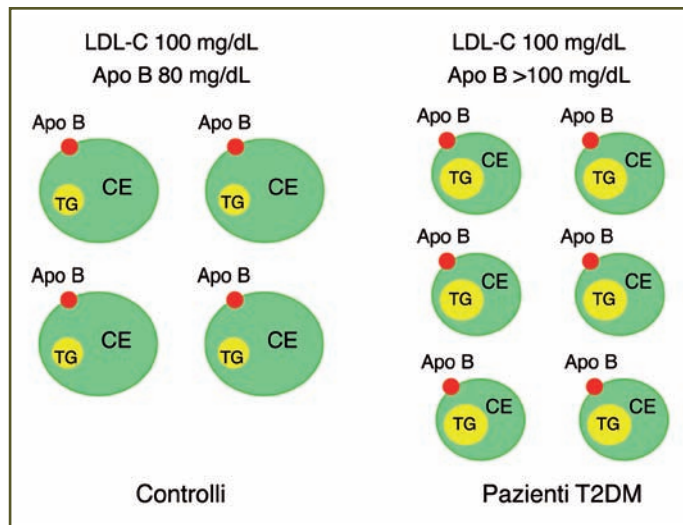


Figura 5 - Rappresentazione schematica della composizione in colesterolo e trigliceridi delle LDL e della numerosità delle particelle nei controlli e nei pazienti T2DM. La figura dimostra che alla stessa concentrazione di LDL-C corrisponde una differente concentrazione di Apo B, indicativa del numero di particelle circolanti.

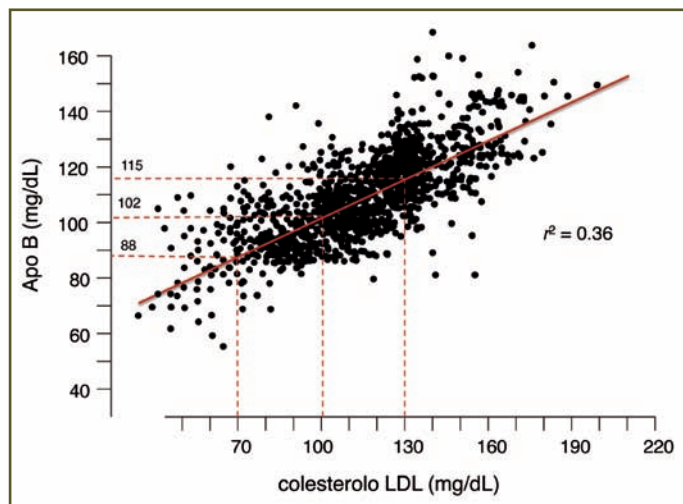


Figura 6 - Correlazione tra la concentrazione di LDL-C e la concentrazione di Apo B in pazienti T2DM non trattati con farmaci ipolipemizzanti (da Charlton-Menys V et al. Clin Chem. 2009; 55: 473-80, modificata).

dell'Apo B. Nei soggetti non-diabetici i tre parametri lipidici erano associati al "CAC score" in eguale misura (17). Questa osservazione ulteriormente rafforza il concetto che la misura dell'Apo B, come parametro indicativo del numero di particelle aterogene circolanti, è di particolare rilevanza nel paziente diabetico dove le modificazioni compositive delle LDL rendono scarsamente indicativa la concentrazione di LDL-C.

In relazione a quanto sopra esposto si suggerisce una più accurata valutazione dell'obiettivo lipidico terapeutico mediante una procedura a passi in successione, con aggiustamento della terapia farmacologica (monoterapia o terapia combinata) alle massime concentrazioni tollerate fino alla finale concretizzazione dell'obiettivo prefissato.

Il paziente T2DM in assenza di CVD e fattori di rischio maggiori, di età inferiore a 40 anni e con LDL-C <100 mg/dL, non-HDL-C <130 mg/dL e Apo B <90 mg/dL non necessita di aggiustamenti terapeutici; saranno comunque opportuni consigli

per una corretta alimentazione ed una attività fisica sistematica.

Tutti gli altri pazienti dovranno essere farmacologicamente trattati per la realizzazione dell'obiettivo LDL-C (<70 o <100 mg/dL in relazione al livello di rischio CVD). A "target" LDL-C è necessario valutare la concentrazione di non-HDL-C, in particolare nei pazienti con TG >200 mg/dL; nel caso in cui non-HDL-C risulti superiore ai livelli "targets" (<100 o <130 mg/dL) sarà necessario un aggiustamento terapeutico. A "target" non-HDL-C è consigliabile misurare la concentrazione di Apo B; nel caso in cui Apo B risulti superiore ai livelli "targets" (<80 o <90-100 mg/dL) sarà necessario un ulteriore aggiustamento terapeutico. Nel caso del paziente T2DM con CVD o CKD o associati fattori di rischio maggiori un "target" Apo B <70 mg/dL sembra auspicabile. In effetti, la valutazione della distribuzione dei lipidi plasmatici nel Framingham Offspring Study dimostra che ad una concentrazione di 100 mg/dL di LDL-C corrisponde una concentrazione di non-HDL-C di 119 mg/dL e di Apo B di 78 mg/dL e che ad una concentrazione di 70 mg/dL di LDL-C corrisponde una concentrazione di non-HDL-C di 83 mg/dL e di Apo B di 54 mg/dL (18).

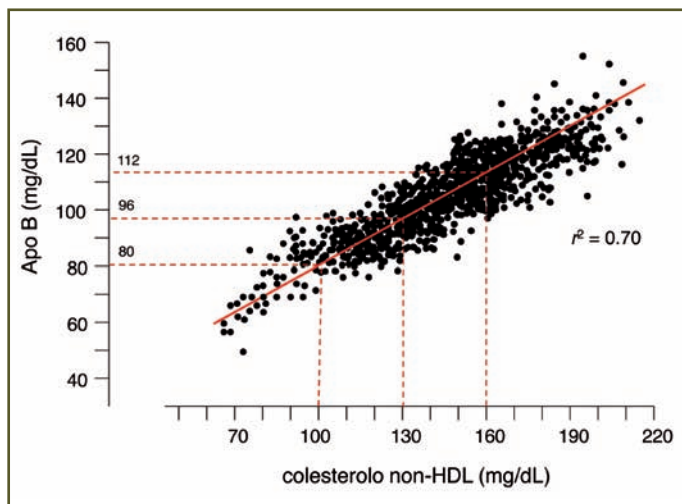


Figura 7 - Correlazione tra la concentrazione di non-HDL-C e la concentrazione di Apo B in pazienti T2DM non trattati con farmaci ipolipidizzanti (da Charlton-Menys V et al. Clin Chem. 2009; 55: 473-80, modificata).

MODIFICAZIONE DELLO STILE DI VITA E TERAPIA FARMACOLOGICA PER LA REALIZZAZIONE DEGLI OBIETTIVI PREFISSATI

Dieta appropriata

Ridurre l'introito di calorie totali nei pazienti in sovrappeso, ridurre l'introito di grassi saturi a <7% delle calorie totali (in particolare laurico, miristico e palmitico), ridurre l'introito di acidi grassi *trans* (acidi grassi parzialmente idrogenati di

origine industriale), aumentare l'introito di monoinsaturi (olio di oliva) e di acidi grassi n-3, utilizzare carboidrati a basso indice glicemico ed alto contenuto in fibre solubili, ridurre l'introito di fruttosio (che aumenta i livelli plasmatici di TG e riduce HDL-C), limitare l'introito di alcool (1, 10).

Attività fisica

Effettuare almeno 150 min/settimana di attività fisica aerobica moderata o 75 min/settimana di attività fisica aerobica intensa (10).

Terapia farmacologia

Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) sono i farmaci di prima scelta nel trattamento della dislipidemia diabetica. Le statine infatti inibendo la sintesi del colesterolo aumentano l'espressione dei recettori epatici per le LDL e la clearance delle lipoproteine aterogene dal plasma; ad alte dosi riducono anche la produzione epatica di lipoproteine contenenti Apo B-100; hanno inoltre effetti antinfiammatori, antitrombotici, immunomodulatori e di protezione e riparazione della parete endoteliale. Numerosi trials a lungo termine con statine nel paziente diabetico (4S-DM, HPS-DM, CARDS, CARE-DM, ASPEN, ASCOT-DM, TNT-DM, CTTC), in prevenzione primaria o secondaria, hanno documentato la significativa riduzione del rischio assoluto e relativo degli eventi CVD maggiori (morte coronarica ed infarto miocardico non fatale) (10, 19). La scelta del tipo di statina e della dose deve essere personalizzata in base all'obiettivo da raggiungere ed alla tolleranza individuale. È importante sottolineare che molti pazienti diabetici non vengono trattati per la dislipidemia e che la maggior parte, anche dopo un evento CVD, viene trattata con dosi inadeguate. Nei pazienti trattati adeguatamente e che sono a "target" per LDL-C, re-

sta comunque un elevato rischio residuo (superiore al 70%). Tale rischio residuo è in parte dipendente dal fatto che le statine riducono LDL-C e non-HDL-C più di quanto riducono il numero delle particelle aterogene circolanti. Molti pazienti che raggiungono i livelli "targets" di LDL-C o non-HDL-C non raggiungono gli equivalenti "targets" di LDL-P o Apo B. Una meta-analisi di 11 studi con statine, coinvolgente 17.035 soggetti, ha dimostrato che ad una riduzione media di LDL-C del 42,1% e di non-HDL-C del 39,6% corrispondeva una riduzione di Apo B del 33,1%; LDL-C era ridotto al 22° percentile della distribuzione, non-HDL-C al 29° percentile e Apo B solo al 55° percentile. In 8 studi (n. 889 soggetti) dove il numero delle LDL circolanti è stato valutato mediante NMR (LDL-P) ad una riduzione media di LDL-C del 35,6% corrispondeva una riduzione di LDL-P del 30,6%; LDL-C era ridotto al 27° percentile e LDL-P al 51° percentile (20). Queste discrepanze sono giustificate dal fatto che le statine riducono i livelli di LDL-C ma determinano un relativo accumulo di LDL deplete in colesterolo ed arricchite in TG per preferenziale allontanamento dal circolo delle LDL di grandi dimensioni dotate di maggiore affinità per i recettori LDL la cui espressione viene incrementata dalle statine. In sintesi, la terapia con statine può indurre una drastica riduzione della colesterolemia LDL e non-HDL ma non una parallela riduzione del numero di particelle aterogene circolanti.

Dati recenti hanno evidenziato che la terapia con statine peggiora la tolleranza al glucosio e può essere causa di nuovi casi di diabete. Una meta-analisi di 13 "trials" con statine, coinvolgente più di 90.000 partecipanti, ha confermato che la terapia con statine comporta un incremento del 9% del rischio di sviluppo del diabete ed il rischio risulta più elevato nei "trials"

con soggetti più anziani (21). Una seconda più recente meta-analisi ha confrontato su 32.752 partecipanti l'effetto a lungo termine (follow-up di 4,9 anni) di una terapia intensiva (atorvastatina o simvastatina 80 mg) verso una terapia a dosi moderate (pravastatina 40 mg o simvastatina 20-40 mg) sullo sviluppo di nuovi casi di diabete. I nuovi casi di diabete sono risultati 16,9 per 1.000 pazienti/anno nel gruppo trattato con dosi moderate e 18,9 nel gruppo trattato con dosi elevate (incremento del rischio del 12% rispetto alle dosi moderate), dimostrando un effetto dose dipendente. Tuttavia, i nuovi eventi cardiovascolari maggiori registrati nel corso dello studio erano 44,5 casi per 1.000 pazienti/anno nel gruppo in terapia aggressiva e 51,0 nel gruppo in terapia moderata (22). Il beneficio sulla prevenzione cardiovascolare derivante dall'utilizzo delle statine è di gran lunga superiore al rischio di sviluppo del diabete; è comunque opportuno il monitoraggio glicemico, in particolare nei pazienti trattati con dosi elevate di statine. Nei pazienti diabetici l'eventuale deterioramento dell'assetto glico-metabolico potrà essere controllato con l'aggiustamento della terapia ipoglicemizzante. I meccanismi responsabili dell'aumentato rischio di sviluppo del diabete durante terapia con statine non sono attualmente chiari, sebbene alcuni studi in modelli animali suggeriscano la possibilità di ridotta secrezione insulinica ed una resistenza periferica all'insulina indotta dalle statine, in particolare simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

Come precedentemente rilevato la monoterapia con statine, anche ad alte dosi, non è sufficiente per soddisfare i "targets" lipidici terapeutici. D'altra parte le dosi elevate di statine aumentano il rischio di eventi avversi a livello epatico e muscolare ed il rischio di un deterioramento

glico-metabolico. È pertanto ragionevole utilizzare dosi moderate di statine potenziandone l'effetto ipolipidemizzante con altri farmaci, quali l'ezetimibe e/o i sequestranti degli acidi biliari. L'ezetimibe inibisce selettivamente l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale ed il riassorbimento epatocitario del colesterolo dal canalicolo biliare. L'effetto combinato della statina e dell'ezetimibe si traduce in una ridotta produzione di chilomicroni e dei remnants che da essi derivano ed in una più intensa deplezione di colesterolo nel fegato, con conseguente aumento di espressione recettoriale ed aumento della clearance delle lipoproteine aterogene dal circolo. Nei pazienti diabetici questa combinazione farmacologica risulta più efficace che nei non-diabetici in termini di riduzione di LDL-C, non-HDL-C ed Apo B (Figura 8) (23).

Le resine (colestiramina, colestipolo, colestimide, colestilan, colesvelam) sequestrando gli acidi biliari a livello intestinale interrompono il feed-back negativo che gli acidi biliari esercitano sulla loro sintesi: acidi biliari > attivazione ileale di FXR > rilascio di FGF19 ("fibroblast growth factor 19") > legame di FGF19 al suo recettore ("tyrosine-kinase FGF receptor 4") > repressione dell'espressione del gene CYP7A1 codificante per la 7 α -idrossilasi (enzima chiave per la sintesi degli acidi biliari). Al blocco del circolo entero-epatico degli acidi biliari consegue quindi una attivazione delle loro biosintesi dal colesterolo, il cui contenuto si riduce nell'epatocita. La deplezione di colesterolo, parzialmente ostacolata da un aumento della sua neosintesi epatica, determina un aumento di espressione dei recettori LDL. L'espressione recettoriale viene amplificata quando la resina viene associata ad una statina che riduce la neosintesi del colesterolo. L'associazione della statina alla resi-

na riduce inoltre o abolisce l'incremento della trigliceridemia indotto dalla resina. Il colesevelam è una resina che presenta rispetto alla colestiramina ed al colestipolo una maggiore affinità e capacità legante gli acidi biliari, viene somministrata durante i pasti in compresse da 625 mg (per una dose massima di 3,75 g/die), non interferisce con l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E e K) e risulta ben tollerata. Colesevelam ha una affinità di legame per gli acidi desossicolico (DCA) e chenodesossicolico (CDCA) superiore a quella per l'acido colico (CA); essendo DCA e CDCA ligandi più potenti del CA all'FXR si spiega la maggiore efficacia di questa resina. Il legame intestinale di colesevelam agli acidi biliari determina inoltre l'attivazione di un recettore ("G-protein coupled receptor TGR5") e la conseguente liberazione della incretina GLP-1 ("glucagon-like peptide-1"), che stimola la secrezione di insulina e reprime quella di glucagone. Questo meccanismo spiega l'effetto di miglioramento del controllo glicemico di questa resina (riduzione dello 0,50-0,54% di HbA1c) in aggiunta all'effetto ipocolesterolemizzante (24). Il trattamento tri-farmacologico con statina, ezetimibe e resina aumenta la probabilità di realizzare gli obiettivi lipidici nel paziente diabetico.

Circa il 60% dei pazienti T2DM presenta valori di TG >150 mg/dL associati a basse concentrazioni di HDL (<40 mg/dL). Sebbene numerosi studi abbiano dimostrato una associazione tra livelli bassi di HDL ed elevati di TG e rischio cardiovascolare (25) mancano ancora dati convincenti sui vantaggi CVD-preventivi di un intervento farmacologico su questi parametri. Per tale motivo le attuali linee guida si astengono dal suggerire "targets" terapeutici per TG e HDL-C o considerano la riduzione dei TG e l'incremento delle HDL come opzioni terapeutiche di terzo livello,

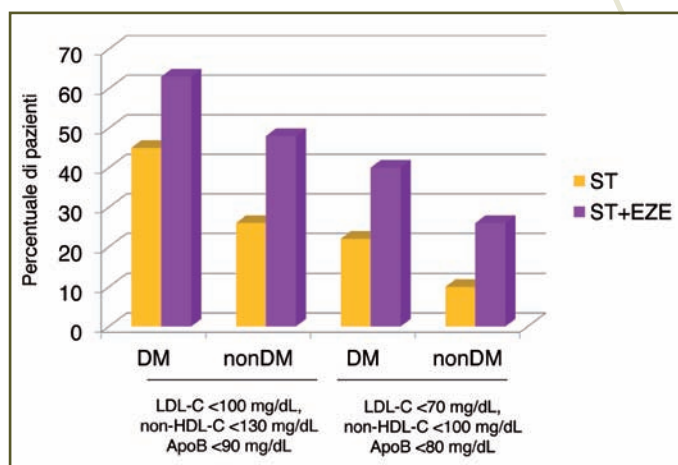


Figura 8 - Percentuale di pazienti diabetici (DM, n. 6541) e non-diabetici (non DM, n. 15253) che raggiungono i "targets" indicati nella figura durante trattamento con statine o con statine alla stessa dose associate all'ezetimibe (da Guyton JR et al. Diabetes & Vascular Disease Research. 2011; 8: 160-172, modificata).

dopo LDL-C e non-HDL-C/Apo B. D'altra parte esistono le evidenze di un elevato rischio residuo anche dopo aggressiva riduzione di LDL-C, in particolare nei pazienti con basse concentrazioni plasmatiche di HDL-C ed Apo A-I.

I fibrati e l'acido nicotinico sono i farmaci al momento disponibili con effetto combinato di incremento delle HDL e di riduzione dei TG. I fibrati riducono i TG del 30-60%, aumentano HDL-C del 10-15%, hanno un variabile effetto su LDL-C in relazione ai livelli di TG e modificano il fenotipo delle LDL aumentando la concentrazione delle particelle di più grandi dimensioni (fenotipo A). Gli effetti dei fibrati sul metabolismo lipoproteico sono PPAR α -mediati e consistono nell'inibizione della sintesi epatica di TG secondaria alla β -ossidazione degli acidi grassi, nell'incremento del catabolismo delle lipoproteine ricche in TG per aumentata attività della lipasi lipoproteica (LPL) e della lipasi epatica (HL), nella riduzione di espressione dell'Apo C-III (inibitore della LPL), nell'aumento della sintesi epatica di Apo A-I ed Apo A-II

e nella riduzione della attività della CETP (“cholesterol ester transfer protein”). I fibrati riducono inoltre l'espressione del PAI-1 e TF nelle cellule endoteliali e nei macrofagi, riducono l'espressione delle citochine infiammatorie (CRP, IL-6, TNF α , MCP-1, Lp-PLA₂) ed i livelli plasmatici di fibrinogeno e di acido urico. Due recenti meta-analisi di 10 e 18 studi con fibrati hanno dimostrato che questi farmaci riducono il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori del 10% e degli eventi coronarici del 13%, ma non hanno effetto sullo “stroke”, sulla mortalità cardiovascolare e su quella totale; riducono tuttavia del 14% il rischio di progressione della albuminuria e del 37% il rischio di retinopatia diabetica, ma inducono un incremento della creatinina serica (26). L'associazione del fenofibrato alla simvastatina in pazienti T2DM (ACCORD Study) non ha comportato vantaggio clinico se non in un sottogruppo di pazienti (17%) con alti TG (>200 mg/dL) e basso HDL-C (<34 mg/dL). In questo sottogruppo di pazienti l'incidenza di eventi CVD maggiori (infarto miocardico non fatale, “stroke” non fatale, morte per cause cardiovascolari) nel corso di 4,7 anni è risultata del 12,4% nei soggetti trattati con la terapia combinata e del 17,3% in quelli trattati con placebo. Tuttavia, nel paziente diabetico l'effetto del fenofibrato sulle HDL è risultato particolarmente modesto (incremento del 5%) per aumento della concentrazione plasmatica dell'omocisteina che attenua l'induzione PPAR α -mediata della sintesi epatica di Apo A-I (25, 26). Una nuova formulazione di fenofibrato, l'acido fenofibrato salificato con colina, dotato di maggiore biodisponibilità, non richiedente attivazione enzimatica, direttamente attivo come acido fenofibrato nel tratto gastrointestinale e non metabolizzato da CYP3A4, è l'unico fibrato considerato associabile alle statine dalla FDA. La com-

binazione di acido fenofibrato 135 mg/die (FA) con rosuvastatina (R) a vari dosaggi (5, 10 o 20 mg/die) è stata valutata in un consistente numero di pazienti T2DM e confrontata con la monoterapia. La terapia combinata (FA + R10) è risultata superiore alla monoterapia (R10) in termini di percentuale di pazienti che hanno raggiunto il “target” lipidico combinato LDL-C <100 mg/dL, non-HDL-C <130 mg/dL, HDL-C >40 (M) e >50 (F) mg/dL, TG <150 mg/dL e Apo B <90 mg/dL (26,1% vs 8,3%) (27).

L'acido nicotinic in formulazioni a lento rilascio, da solo od associato al laropirant (inibitore del recettore DP1 per le PGD₂ e PGE₂ responsabili del “flushing”) induce sostanziali modificazioni del pattern lipidico plasmatico: riduzione del 10-25% di LDL-C, del 20-50% di TG, del 25-30% di Lp(a) ed incremento del 15-35% di HDL-C. L'acido nicotinic induce inoltre una transizione delle particelle LDL piccole e dense a LDL di maggiori dimensioni e meno aterogene. L'acido nicotinic riduce la sintesi epatica dei TG e delle VLDL di grandi dimensioni (VLDL-1) per inibizione della diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT-2) ed aumenta le HDL per inibizione del catabolismo dell'Apo A-I mediato dal recettore epatico “ β -chain ATP synthase”, senza interferire con il trasferimento, SR-BI-mediato, del colesterolo dalle HDL all'epatocita; secondo alcuni studi aumenta inoltre la sintesi di Apo A-I nel fegato e nell'intestino. A questi effetti si aggiunge anche una inibizione della produzione di radicali liberi nelle cellule endoteliali. L'acido nicotinic è attualmente l'unico farmaco capace di indurre un rilevante incremento delle HDL ed un decremento di Lp(a) (26).

In uno studio a lungo termine di pazienti T2DM l'associazione ezetimibe/simvastatina 10/20 mg/die è stata confrontata con l'effetto addizionale di 2 g/die di acido

nicotinico. Le differenze significative tra i due gruppi di trattamento concernevano il decremento dei TG e l'incremento di HDL-C: -27,3% vs -50,3% e +8,6% vs +30,9%, rispettivamente. Non sono state registrate differenze nel deterioramento dell'equilibrio glico-metabolico nel corso dello studio, ma è risultato un significativo incremento dell'uricemia nel gruppo trattato con acido nicotinico (28). Una revisione della letteratura ha dimostrato che l'acido nicotinico ha un modesto impatto sulle glicemia a digiuno (incremento del 4-5%) e sulla HbA1c (incremento \leq 0,3%) e che questi effetti sono transitori, reversibili e facilmente controllabili.

Le HDL, che hanno un ruolo rilevante nella conservazione dell'integrità endoteliale, risultano spesso ridotte in concentrazione e disfunzionali nel paziente diabetico. Uno studio *in vitro* ha documentato che le HDL di pazienti diabetici sono deficitarie nel legame all'endotelio, nello stimolare la produzione di ossido nitrico dall'endotelio, nel promuovere la riparazione endoteliale da parte delle cellule endoteliali progenitrici e nel ridurre lo stress ossidativo endoteliale. Dopo trattamento per 3 mesi con acido nicotinico alla dose di 1,5 g/die degli stessi pazienti le HDL nuovamente isolate ed incubate con le cellule endoteliali risultavano aver riacquisito le proprietà protettive, riparative ed antiossidanti sull'endotelio (29).

L'impatto di questo farmaco sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari necessita ancora di studi a lungo termine, anche se una meta-analisi dei dati attualmente disponibili conclude per una riduzione del 25-27% degli eventi CVD maggiori nei soggetti trattati con acido nicotinico rispetto ai soggetti di controllo (25, 26).

Gli acidi grassi omega-3 (in particolare etil-esteri alla dose di 2,5-3,4 g/die), in associazione alle statine ed agli altri farmaci

sopra considerati, trovano impiego nel controllo dell'ipertrigliceridemia. Riducono infatti la sintesi epatica delle VLDL e ne aumentano il catabolismo per attivazione della LPL, hanno inoltre effetti antiaggreganti, antitrombotici, antinfiammatori, antiproliferativi sulle cellule muscolari lisce, ed effetti anti-aritmici (25). In uno studio a lungo termine (5 anni) in 2303 pazienti T2DM o intolleranti ai carboidrati ed in 7023 soggetti non diabetici l'acido eicosapentaenoico (EPA) alla dose di 1,8 g/die associato alle statine ha indotto una riduzione del 22% degli eventi coronarici maggiori nel primo gruppo e del 18% nel secondo (25, 30). Questo effetto protettivo, più evidente nei pazienti ad alto rischio, sembra correlato con l'EPA a dosi relativamente elevate dato che altri studi con dosi moderate di omega-3 (EPA e DHA) non hanno dimostrato un beneficio sulla incidenza degli eventi cardiovascolari.

In conclusione, la dislipidemia aterogena del paziente diabetico non deve essere sottovalutata e richiede una attenzione maggiore di quella sino ad oggi ad essa riservata. La semplice valutazione della colesterolemia totale e LDL in condizioni basali e durante trattamento induce sistematicamente una sottostima del reale rischio cardiovascolare. Una più puntuale misura del numero delle particelle aterogene plasmatiche, espressa dalla concentrazione di Apo B, deve essere il parametro di riferimento durante l'approccio terapeutico per la ottimale realizzazione dell'obiettivo, onde ridurre, almeno parzialmente, il rischio cardiovascolare residuo. Una terapia multifarmacologica, avente per base l'impiego degli inibitori dell'HMG-CoA redattasi, ma in associazione ad altri farmaci (ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari) capaci di potenziare l'effetto ipolipidizzante delle statine, può garantire una più drastica riduzione delle lipoproteine ate-

rogene in un maggior numero di pazienti diabetici, riducendo peraltro il rischio degli eventi avversi associati alle dosi elevate di statine. Nei pazienti con elevate concentrazioni plasmatiche di TG e basse di HDL dovrà anche essere considerata la supplementazione terapeutica con acido fenofibrico o con acido nicotinico, monitorando il possibile incremento della creatinemia o della glicemia ed uricemia rispettivamente indotti da questi farmaci. L'associazione degli acidi grassi omega-3 alle statine risulta efficace nel controllo dell'ipertrigliceridemia a digiuno e post-prandiale.

I "trials" attualmente in corso con inibitori della "Cholesterol Ester Transfer Protein" (CETP), quali l'anacetrapib ed il dalcetrapib, capaci di indurre notevoli incrementi plasmatici delle HDL, potranno eventualmente dimostrare una ulteriore riduzione del rischio cardiovascolare residuo del paziente diabetico già a "target" per LDL-C, non-HDL-C e Apo B, mediante una correzione quantitativa e funzionalmente efficace dell'ipoalfalipoproteinemia.

Glossario

CHD: malattia coronarica

CVD: malattia cardiovascolare globale

T2DM: diabete mellito tipo 2

ACS: sindrome coronarica acuta

RR: rischio relativo

LDL-P: numero di particelle aterogene (in particolare LDL) misurato mediante risonanza magnetico-nucleare (NMR)

ESC: European Society of Cardiology

EAS: European Atherosclerosis Society

ADA: American Diabetes Association

CKD: insufficienza renale cronica

CAC: calcificazioni arteriose coronariche

FDA: U.S. Food and Drug Administration

Bibliografia

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217S: S1-S44.
2. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007; 298: 765-75.
3. Canivell S, Ortiz J, Mitjavila J, et al. Is type 2 diabetes equivalent to a cardiovascular event? *Diabetologia*. 2011; 54 (Suppl. 1): S132.
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215-22.
5. Wannamethee SG, Shaper G, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 404-10.
6. Betteridge DJ. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 278-90.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117-25.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81.
9. Bertolini S. La dislipidemia del paziente con diabete mellito tipo 2. *Metabolismo Oggi*. 2009; 25: 17-26.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl. 1): S11-S61.
11. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: 264-72.

12. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL management. *J Clin Lipidol.* 2007; 1: 583-92.
13. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2006; 223: 20-9.
14. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Target of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem.* 2009; 55: 473-80.
15. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011; 4: 337-45.
16. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia.* 2006; 49: 937-44.
17. Martin SS, Qasim AN, Mehta NN, et al. Apolipoprotein B but not LDL cholesterol is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic whites. *Diabetes.* 2009; 58: 1887-992.
18. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Disease Division Working Group on best practices. *Clin Chem.* 2009; 55: 407-19.
19. Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010; 11: 41-51.
20. Sniderman AD. Differential response of cholesterol and particle measures of atherogenic lipoproteins to LDL-lowering therapy: implication for clinical practice. *J Clin Lipidol.* 2008; 2: 36-42.
21. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet.* 2010; 375: 735-42.
22. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 2556-64.
23. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2011; 13: 615-28.
24. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34, (Suppl. 2): S244-S250.
25. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1345-61.
26. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26: 403-11.
27. Rosenson RS, Carlson DM, Kelly MT, et al. Achievement of lipid targets with the combination of rosuvastatin and fenofibric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25: 47-57.
28. Fazio S, Guyton JR, Tomassini JE, et al. Long-term efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in hyperlipidaemic patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 983-93.
29. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation.* 2010; 121: 110-22.
30. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, et al. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 2009; 206: 535-9.