

LAVORO ORIGINALE

RUOLO DELL'ADIPONECTINA NEL RISCHIO DIABETOGENICO DELLE STATINE

Role of adiponectin in statin-induced new onset diabetes

LORENZO ARNABOLDI¹, ALBERTO CORSINI²¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFeB), Milano;²IRCCS Multimedica, Milano, Italy**SUMMARY**

Statins represent the elective lipid-lowering strategy in hyperlipidemic and high cardiovascular risk patients. Despite excellent safety and tolerability, reversible muscle-related and dose-dependent adverse events may decrease patient's compliance. Large meta-analyses, post-hoc and genetic studies showed that statins might increase the risk of new-onset diabetes (NOD), particularly in insulin resistant, obese, old and pre-diabetic patients. Race, gender, concomitant medication, dose and treatment duration may also contribute to this effect. Based on this evidence, to warn against the possibility of statin-induced NOD or worsening glycemic control in patients with already established diabetes, FDA and EMA changed the labels of all the available statins in US and Europe. Recent meta-analysis and retrospective studies demonstrated that statins' diabetogenicity is a dose-related class effect, but the mechanism(s) is poorly understood. Among statins, only pravastatin and pitavastatin do not deteriorate glycaemic parameters in patients with and without type 2 diabetes. Interestingly, available data, obtained in small-scale, retrospective or single-center clinical studies document that pitavastatin, while ameliorating lipid profile, seems protective on NOD. Beyond differences in pharmacokinetics between pitavastatin and the other statins (higher oral bioavailability, lower hepatic uptake), its consistent increases in plasma adiponectin documented in clinical studies may be causally connected with its effect on glucose metabolism. Adiponectin is a protein with antiatherosclerotic, anti-inflammatory and antidiabetogenic properties exerted on liver, skeletal muscle, adipose tissue and pancreatic beta cells. Further studies are required to confirm this unique property of pitavastatin and to understand the mechanism(s) leading to this effect.

Keywords: *statins, type 2 diabetes (T2DM), new-onset diabetes (NOD), insulin sensitivity, pitavastatin, adiponectin.*

Indirizzo per la corrispondenza

Lorenzo Arnaboldi, PhD.
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari (DISFeB)
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretto, 9
20133 Milano
e-mail: lorenzo.arnaboldi@unimi.it

**Statine e rischio di diabete
di tipo 2 (T2DM)**

Gli effetti benefici delle statine nel diminuire il colesterolo-LDL (C-LDL) e, di conseguenza, il rischio cardiovascolare, sono ben dimostrati sia in studi prospettici, sia in trial clinici randomizzati, in diver-

se popolazioni, compresi i pazienti affetti da T2DM (1-3). Negli ultimi anni è però emersa la possibilità che possano provocare lo sviluppo di nuove forme di diabete (NOD), anche se va anche sottolineato come questo rischio sia in ogni caso inferiore ai benefici recati dal trattamento con statine e sia correlato con il rischio basale di sviluppo di T2DM (4-6).

Sattar et al. hanno effettuato una meta-analisi di 13 studi (91.140 pazienti senza T2DM), dimostrando come una dose standard di statina fosse associata ad un aumento di rischio di NOD del 9% in 4 anni (5). Studi retrospettivi e metanalisi, tra cui quella condotta su 246.955 pazienti di 135 trial randomizzati e controllati hanno confermato il rischio di NOD statino-indotto (7). Anche un'analisi post-hoc dello studio SPARCL (3.803 pazienti trattati con atorvastatina 80 mg/die vs placebo) ed il recentissimo studio retrospettivo di coorte effettuato da Mansi e coll. su 3.982 adulti trattati con statina o no (21.988) hanno dimostrato come il NOD si sviluppi con maggior frequenza nei trattati (8, 9).

Alla luce di queste evidenze, mentre la FDA ha cambiato l'etichettatura di tutte le preparazioni contenenti statine negli USA, includendo avvertenze circa un possibile aumento della glicemia e della emoglobina glicata (HbA1c), l'EMA ha incluso nel foglietto illustrativo un'avvertenza sul possibile aumento di rischio di T2DM per tutte le statine autorizzate.

Va però anche sottolineato come un lieve o moderato aumento nella glicemia possa non essere rilevante, se non si traduce in aumenti della mortalità e della morbilità dovuti alle complicazioni macro- e microvascolari tipiche del diabete, come riportato in due studi recentissimi. Nel primo si documenta come in 15.679 pazienti danesi adulti diabetici (follow-up di 2,7 anni), lo sviluppo di retinopatia dia-

betica, neuropatia e gangrena del piede (complicanze microvascolari) sia inferiore rispetto ai 47.037 non utilizzatori (10). Nel secondo, effettuato su 2.245 pazienti asiatici con T2DM, si è evidenziata (oltre ad una diminuzione del 48% del rischio di coma diabetico rispetto ai 9.925 non trattati) una protezione in termini di disordini oculari, nervosi e circolatori secondari al diabete nei pazienti in terapia per più di due anni (11).

L'effetto prodiabetogeno è lo stesso per tipo di paziente, statina e dose?

Lo studio Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators (12), una meta-analisi effettuata da Preiss (4) su dati provenienti da 5 studi nei quali 32.752 soggetti senza T2DM basale hanno ricevuto dosi di statine standard od elevate e la meta-analisi effettuata da Waters su 8 studi di prevenzione secondaria per CVD in 136.966 pazienti di età ≥ 40 anni, dimostrano come il rischio di NOD sia dose-dipendente (aumento ulteriore del 12%) e più concreto con le statine più potenti (aumento ulteriore del 15%) (9).

Questo rischio è anche aumentato in pazienti con pre-esistenti fattori di rischio di T2DM, come evidenziato nello studio di prevenzione primaria condotto da Radford e coll. (soggetti con glicemia a digiuno alterata in terapia con statine) o in quello di Armato e coll. in pazienti ipertrigliceridici trattati con atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina (13, 14). Altre popolazioni a rischio sono anziani (5), donne (15) ed asiatici (16, 17).

L'aumento del rischio di NOD dose-dipendente è stato recentemente documentato da un'analisi post-hoc dello studio JUPITER, in cui è utilizzata rosuvastatina a dose elevata (18) e da uno studio di coorte

condotto da Van de Woestijne e coll. su 4.645 pazienti con patologie vascolari ma senza T2DM (19). Il rischio di NOD, già più elevato nei 3.057 utilizzatori di statine (HR 1,63) rispetto ai non trattati, cresceva ulteriormente (HR 1,22) nel caso di regime ad alto dosaggio, specie nei pazienti con bassa glicemia. In uno studio randomizzato, in doppio cieco verso controllo effettuato in 140 pazienti ospedalizzati per ischemie cerebrovascolari, atorvastatina 40 mg/die (ma non 20 mg/die) per 3 mesi, al di là dei benefici sul quadro lipidico, ha aumentato significativamente la glicemia a digiuno e la Hb1Ac (20).

Per verificare se l'effetto diabetogenico delle statine sia più evidente nei pazienti prediabetici (glicemia a digiuno 100-126 mg/dl), Kohli et al. hanno raccolto i dati degli studi TNT e IDEAL in 15.026 pazienti con (39%) o senza prediabete (61%) ma con CHD, trattati con atorvastatina 10-80 mg/die (TNT) oppure con simvastatina 20-40 mg/die o atorvastatina 80 mg (IDEAL) per una media di circa 5 anni (21). Durante il follow-up il 14,2% dei pazienti prediabetici ha sviluppato diabete, rispetto al 2,9 dei non diabetici, con effetto non tempo-dipendente.

Il rischio di NOD si è dimostrato più elevato nei prediabetici in trattamento con statine ad elevato dosaggio (HR 1,20), mentre non si sono riscontrate differenze tra dosaggi nei pazienti non diabetici, confermando quindi l'ipotesi che le statine ad elevato dosaggio deteriorino i parametri glicemici, in particolare nei pazienti già a rischio più elevato (i prediabetici nello studio sono più anziani, hanno pressione sanguigna, BMI, TG più elevati, ridotte HDL e maggior tendenza verso la sindrome metabolica).

Mentre atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, lovastatina e fluvastatina sembrano deteriorare i parametri glicemici in

pazienti affetti o meno da T2DM, pravastatina, ma soprattutto pitavastatina sembrano neutre, se non addirittura benefiche (6). A supporto di ciò, un'analisi post-hoc dello studio PROVE-IT condotta su 3.382 pazienti senza T2DM ha dimostrato aumenti di 0,30 e di 0,12% nella HbA1c rispetto al basale, dopo trattamento con atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg (22). Uno studio condotto su 471.250 canadesi senza T2DM ha mostrato come coloro i quali assumevano atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina presentassero un aumentato rischio nello sviluppo di NOD rispetto a quelli trattati con pravastatina, fluvastatina e lovastatina.

L'ordine di diabetogenicità era lo stesso, indipendentemente dalla statina utilizzata in prevenzione primaria o secondaria. Sebbene risultati simili siano stati osservati raggruppando le statine per potenza, il rischio di NOD associato alla rosuvastatina perdeva significatività tenendo in considerazione la dose (23).

Nella meta-analisi effettuata da Navarese e coll. su 17 studi randomizzati, la rosuvastatina (20 mg/die) ha aumentato il rischio di NOD del 25%, rispetto al 15 ed al 7% da parte della atorvastatina (80 mg/die) e della pravastatina (40 mg/die) (24). Nei 6 anni di follow-up dello studio di coorte METSIM, effettuato su 8.749 maschi non diabetici adulti, i 2.142 trattati con statine, hanno mostrato un aumento del rischio di T2DM del 46% rispetto ai non trattati.

Tale rischio, dose-dipendente, associato a deficit nella secrezione di insulina e particolarmente elevato con simvastatina (65,9%) ed atorvastatina (18,1%), decresceva con rosuvastatina (8,6%), fluvastatina (3,8%), lovastatina (2,3%) e pravastatina (1,3%) (25).

Dato che la maggior parte di questi studi è retrospettiva, non ha sistematicamente studiato l'incidenza di T2DM, oppure

non ha sufficiente potenza per evidenziare differenze tra statine, sono richieste conferme in studi clinici su larga scala e "head-to-head" (6).

Ipotesi sui meccanismi di NOD statino-indotto

Tra le varie ipotesi proposte sull'induzione di T2DM da parte delle statine, queste sono considerate le più interessanti (26):

- a) diversa lipofilia delle statine;
- b) alterazioni nella via di trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina;
- c) deplezione degli intermedi della via del mevalonato (ubichinone, dolicol, farnesolo, geranilgeraniolo, riduzione della traslocazione in membrana del trasportatore del glucosio GLUT4, per mancata prenilazione delle proteine rab e rhoA).
La diminuita sintesi di ubichinone (sintetizzato da fenilalanina e mevalonato) riduce i trasporti di membrana, il potere antiossidante, la rimozione di radicali liberi, la stabilità delle membrane cellulari e la produzione di ATP mitocondriale. Nei pazienti affetti da T2DM può deprimere la funzione delle cellule beta e provocare insulino-resistenza periferica nel muscolo;
- d) diminuita sintesi di colesterolo, alterato metabolismo lipoproteico e trafficking di membrana;
- e) diminuita differenziazione adipocitaria e conseguente alterazione nella produzione di adipocitochine (per dettagli su adiponectina vedi oltre);
- f) effetti negativi sui canali del Ca⁺⁺ delle cellule beta pancreatiche e sull'espressione dei trasportatori del glucosio GLUT2: promozione di insulino-resistenza per ridotta secrezione di insulina;

- g) diminuita captazione epatica di glucosio per inibizione della glucosio-chinasi dipendente dall'aumento dei recettori per le LDL;
- h) infiammazione e disfunzione mitocondriale nel muscolo scheletrico inducono disfunzioni nelle cellule beta pancreatiche.

Siccome queste evidenze sono state ottenute in modelli sperimentali in vitro od in animali (27), in condizioni e concentrazioni molto diverse dalla clinica, la maggior parte non è stata confermata nell'uomo, lasciando aperti spazi ad ipotesi innovative (28-31).

Swerdlow e coll. hanno utilizzato dati di 20 studi clinici randomizzati rispetto a controllo per cercare di comprendere il meccanismo di NOD statino-indotto, mediante un approccio su base genetica. Studiando polimorfismi di singoli nucleotidi associati a variazioni nel C-LDL presso il gene codificante per la HMG-CoA riduttasi e valutando la loro relazione con circonferenza vita, peso corporeo, indice di massa corporea, insulinemia, glicemia e rischio di T2DM, è emerso un leggero ma significativo aumentato rischio di T2DM.

Dal momento che questo effetto sembra associato ad una riduzione nell'attività della HMG-CoA riduttasi, il rischio di NOD non sembra modificabile od evitabile con statine nuove o più specifiche (32).

Inoltre, l'associazione con il BMI sembra suggerire un meccanismo a valle dell'inibizione della HMG-CoA riduttasi, tramite cui l'aumento del peso corporeo può aumentare insulino-resistenza e diabete. Infatti, tra le diverse possibili ipotesi, l'insorgenza di NOD è stata correlata ad un aumento di assunzione calorica durante il trattamento con statine (33), anche se il contributo dell'assunzione calorica e del BMI non sembra sufficiente a spiegare

l'aumento del rischio di T2DM e non sia dose-dipendente, al contrario del NOD statino-indotto (32, 34).

In uno studio osservazionale danese effettuato su 63.320 pazienti sottoposti a test genetico per FH, si è notato come la prevalenza di T2DM fosse molto inferiore nei pazienti FH (1,44% vs 2,93%) rispetto ai parenti non affetti e come esistesse una correlazione inversa tra severità di FH, mutazioni del recettore e T2DM, suggerendo una relazione causale tra trasporto del colesterolo transmembrana mediato dai recettori LDL e T2DM.

Le statine, bloccando la HMG-CoA riduttasi, aumentando l'espressione dei recettori delle LDL (per mancata attivazione di SREBP), potrebbero favorire l'insorgenza di T2DM per eccessiva captazione di C-LDL dalle cellule beta pancreatiche, con conseguente diminuita secrezione di insulina (35).

Secondo l'ipotesi di Henriksbo et al. (36), fluvastatina, simvastatina, lovastatina ed atorvastatina aumentano in modo dose-dipendente la secrezione dell'interleuchina proinfiammatoria IL-1b nei macrofagi, mediante attivazione della caspasi-1 e del priming con un agente immunogeno (e.g. LPS). Ciò implicherebbe l'attivazione dell'infiammasoma contenente i cosiddetti "pattern recognition receptors (PRR), NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3)/caspasi 1", implicati nello sviluppo di insulino-resistenza nei roditori (37).

In ratti obesi la captazione di glucosio insulino-dipendente nel tessuto adiposo da parte di un trattamento a lungo termine con fluvastatina è dipendente dal sistema infiammatorio NLRP3/caspase-1 nelle cellule metaboliche e immunitarie del tessuto adiposo (che contiene segnali endogeni di priming dell'infiammasoma, quali acidi grassi saturi, ceramidi e prodotti

derivanti da ossidazione ed ipossia delle cellule necrotiche) e tale meccanismo può contribuire allo sviluppo di T2DM. Clinicamente, questa affermazione è confermata dall'aumentata attivazione dell'infiammasoma NLRP3 nei macrofagi del tessuto adiposo di soggetti affetti da sindrome metabolica e dalle maggiori attivazione della caspasi-1 e delle concentrazioni di NLRP3 in pazienti diabetici (34, 38, 39).

Va però ricordato come l'attivazione dell'infiammasoma NLRP3 possa essere tessuto- e statino-specifica, per cui sono necessari ulteriori studi per una risposta definitiva, al di là dell'importanza fondamentale giocata dal tessuto adiposo.

Alla luce di queste evidenze, per comprendere le diversità ed il meccanismo molecolare del NOD statino-indotto, abbiamo cercato di approfondire l'effetto delle statine sulle concentrazioni plasmatiche dell'adiponectina, adipochina con proprietà antinfiammatorie ed antidiabetiche.

La clinica documenta i diversi effetti delle statine ed i benefici della pitavastatina sul NOD

Tra le varie statine, la pitavastatina si dimostra neutra, se non addirittura benefica sui marcatori del metabolismo glucidico in pazienti dislipidemici ed affetti da T2DM, come dimostrato da studi clinici e retrospettivi (40).

Nella subanalisi di pazienti diabetici dello studio CHIBA, l'atorvastatina (10 mg/die) ma non la pitavastatina (2 mg/die) ha aumentato significativamente l'albumina glicata, senza influenzare la glicemia a digiuno e il HOMA-IR.

In un altro studio retrospettivo, atorvastatina 10 mg/die (ma non pravastatina 10 mg/die e pitavastatina 2 mg/die) ha significativamente aumentato glicemia e HbA1c (41).

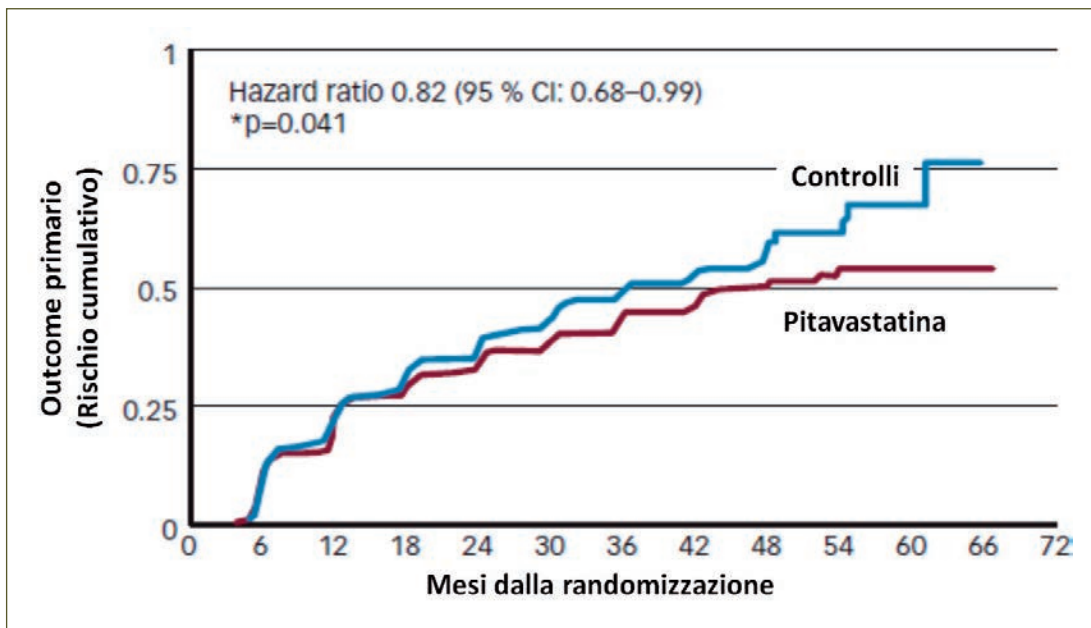


Figura 1 - La pitavastatina si associa ad una diminuita incidenza di diabete in pazienti giapponesi con alterata tolleranza al glucosio. Dati preliminari dallo studio J-PREDICT (Da Odawara et al., 2013: 73rd American Diabetes Association).

Nello studio LIVES, la pitavastatina ha diminuito significativamente HbA1c in pazienti diabetici, anche se aggiunta ad una terapia antidiabetica già in atto (42, 43). Infine, lo studio su larga scala “Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT)” è stato disegnato appositamente per documentare gli effetti della pitavastatina sul T2DM (44).

I risultati finora disponibili mostrano come 1-2 mg/die della statina, associati a modifiche dello stile di vita, riducano significativamente l'incidenza cumulativa di T2DM in 1.269 pazienti ad elevato rischio, con intolleranza al glucosio, rispetto alle sole modifiche dello stile di vita (45, 46) (Figura 1).

Nella *tabella 1* sono riportati 31 studi clinici in cui sono stati valutati gli effetti della pitavastatina su glicemia ed insulinemia. Nei 18 studi in cui la pitavastatina è stata

utilizzata da sola, in 16 non ha alterato, in due ha migliorato e, solo in uno studio, ha deteriorato i parametri glicemici. In 6 sui 12 studi “head to head” la pitavastatina si è dimostrata migliore delle altre statine (pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina), mentre negli altri 6 è stata considerata equivalente.

In conclusione, il farmaco quantomeno non sembra alterare l'insulino-resistenza e non interferire con sintesi e secrezione dell'insulina, risultando neutra, se non benefica, sull'omeostasi glucidica.

Solo uno studio retrospettivo (47) condotto su 3.680 pazienti senza T2DM o intolleranza al glucosio documenta un maggior deterioramento del metabolismo glucidico e dell'incidenza di NOD da parte della pitavastatina rispetto alle altre statine (durata $62,6 \pm 15,3$ mesi), ma debolezze sperimentali possono inficiarne il risultato.

Tabella I - Studi clinici sull'effetto della pitavastatina sul metabolismo glucidico.

Autore/rivista/anno	Popolazione	Effetto su glucosio/insulina	Effetto su altri parametri
(Sone et al., 2002)	33 pazienti con T2DM	No aumenti significativi su FPG	Diminuzione di TC, TG, C-LDL, aumento di C-HDL
(Kawai et al., 2005)	79 pazienti con T2DM	No effetto sia su FPG sia su HbA1c	Diminuzione di TG, C-LDL
(Tokuno et al., 2007)	72 pazienti con T2DM ed iperlipidemici	Pitavastatina o fenofibrato non alterano FPG e HbA1c	Diminuzione di TG, C-LDL
(Yamakawa et al., 2008)	Pazienti con T2DM trattati con pitavastatina (95), atorvastatina (99), pravastatina (85)	Pitavastatina e pravastatina (ma non atorvastatina) non alterano FPG e HbA1c	Diminuzione di TC. Atorvastatina e pravastatina riducono C-LDL
(Nomura et al., 2009)	64 pazienti con T2DM	Nessun effetto su HbA1c	Diminuzione di TG, C-LDL e TC. Aumento di C-HDL ed adiponectina
(Matsumoto et al., 2010)	25 pazienti HC	Nessun effetto su FBG, HbA1c,	Diminuzione di TG, C-LDL, TG
(Kono et al., 2013)	94 pazienti con CAD	Nessun effetto su glicemia	No variazioni sul colesterolo plasmatico; miglioramento della funzione microvascolare periferica
(Lee et al., 2013)	100 pazienti anziani con T2DM	Nessun effetto su HbA1c	Diminuzione di C-LDL, TG e aumento di C-HDL
(Arao et al., 2009)	16 pazienti con CAD	Nessun effetto su FPG e HbA1c	Migliorate dislipidemia a digiuno e post-prandiale. Ridotto stress ossidativo ed aumentata adiponectina
(Hounslow et al., 2013)	164 pazienti iperlipidemici	Nessun effetto su FPG, HbA1c, insulina a digiuno, HOMA-IR	-
(Mao et al., 2012)	55 pazienti HC e con T2DM	Nessun effetto su FPG e HbA1c	Diminuzioni nel TC, C-LDL, TG
(Eriksson et al., 2011)	330 pazienti HC o con dislipidemia combinata ed almeno 2 fattori di rischio CV	Pitavastatina e simvastatina non alterano FPG alla settimana 12. Solo la simvastatina aumenta significativamente FPG alla settimana 56	La pitavastatina aumenta significativamente il C-HDL. La simvastatina riduce i TG
(Gumprecht et al., 2011)	141 pazienti con dislipidemia mista, T2DM trattati per 12-56 settimane	L'atorvastatina (ma non la pitavastatina) aumenta FPG (+7,2%, +7.3%) dopo 12 e 56 settimane	Riduzioni significative nel C-LDL e nel C-non-HDL con pitavastatina (-41%) ed atorvastatina (-43%).
(Yokote et al., 2009)	45 pazienti giapponesi HC	L'atorvastatina aumenta la glicalbumina. La pitavastatina tende ad essere migliore vs atorvastatina su tutti i parametri glicemici	-
(Kato et al., 2011)	48 pazienti con T2DM, sindrome metabolica ed iperlipidemia	No alterazioni nella HbA1c	Riduzioni in C-LDL e TG
(Liu et al., 2013)	225 pazienti di Taiwan a rischio elevato e HC	L'atorvastatina (n=113) aumenta significativamente HbA1c vs pitavastatina (n=112)	La pitavastatina (2 mg/die) è equivalente ad atorvastatina 10 mg/die nel diminuire il C-LDL
(Shimabukuro et al., 2011)	31 pazienti con T2DM HC e/o HTG	Pitavastatina 2 mg/die (n=16) o atorvastatina 10 mg/die (n=15) non alterano in modo significativo HbA1c e FPG	Solo la pitavastatina aumenta il colesterolo delle sottoclassi di HDL intermedie. Atorvastatina riduce i TG sierici e nelle VLDL e LDL

(Yanagi et al., 2011)	90 pazienti con T2DM	No effetto sul metabolismo del glucosio	Diminuzione di TG, C-LDL ed aumento di C-HDL
(Hiro et al., 2010)	252 pazienti con ACS (con o senza T2DM)	Pitavastatina o atorvastatina non alterano HbA1c	-
(Motomura et al., 2009)	65 pazienti con T2DM giapponesi	Aumento della HbA1c (da 6,8 a 7,1%) senza variazioni in FPG	Diminuzione di TG, TC, C-LDL; aumento di C-HDL
(Yokote et al., 2011)	20.000 pazienti HC giapponesi	No effetto su HbA1c	La pitavastatina diminuisce significativamente il C-LDL ed aumenta il C-HDL
(Koshiyama et al., 2008)	178 pazienti HC giapponesi (103 con T2DM)	La pitavastatina non altera HbA1c nei pazienti diabetici.	Diminuzione di TG, C-LDL ed aumento di C-HDL
(Sasaki et al., 2008)	173 pazienti con C-LDL > 140 mg/dL ed intolleranza al glucosio	Pitavastatina 2 mg/die o atorvastatina 10 mg/die non alterano significativamente il metabolismo glucidico	Maggiori cambiamenti % su C-HDL, apoAI, C-LDL, apoB, apoE, C-non-HDL con pitavastatina
(Kurogi et al., 2013)	129 pazienti HC con CAD, C-HDL <50 mg/dl.	Pitavastatina 2-4 mg/die o atorvastatina 10-20 mg/die non alterano significativamente HbA1c.	Benefici della pitavastatina su C-HDL, apoAI ed adiponectina superiori a quelli della atorvastatina
(Han et al., 2012)	189 pazienti HC con transaminasi elevate	Pitavastatina e atorvastatina non alterano significativamente la glicemia	Entrambe diminuiscono C-LDL e transaminasi
(Saku et al., 2011)	295 pazienti con CAD e elevato C-LDL	Atorvastatina e rosuvastatina, ma non la pitavastatina, aumentano HbA1c	Uguale riduzione delle LDL e del C-LDL con le tre statine
(Chapman et al., 2014)	26 pazienti con T2DM	No differenze significative su HbA1c, insulina, HOMA-IR. Piccolo aumento (4%) di FPG al giorno 180, con pitavastatina (n=12) o pravastatina (n=14).	Riduzioni delle lipoproteine aterogene
(Teramoto et al., 2010)	308 pazienti giapponesi con T2DM	Diminuzione significativa (0,28%) nella HbA1c	Diminuzione di C-LDL e TG; aumento di C-HDL
(Kakuda et al., 2013)	10 uomini giapponesi sani	Diminuzione dell'insulinemia dopo 4 settimane di pitavastatina 2 mg/die. No variazioni di glucosio ed insulina dopo carico di prova	Miglioramento generale del quadro lipidico e dell'ossidazione
(Mita et al., 2013)	28 pazienti HC e con T2DM	La pitavastatina è molto più benefica dell'atorvastatina nel controllo glicemico (HbA1c, glucosio a digiuno, HOMA-IR)	I diversi effetti sul glucosio sono espliciti a parità di effetto sul C-LDL
(Daido et al., 2014)	86 pazienti giapponesi HC e con T2DM	La pitavastatina (2 mg/die; 12 mesi) non altera il metabolismo del glucosio. FBG è diminuito nei pazienti con BMI >25	Nessun effetto su lipidi e nessun effetto collaterale

T2DM: Diabete di tipo 2; FPG: glicemia a digiuno; C: Colesterolo; TG: Trigliceridi; HC: ipercolesterolemico; CRP: Proteina C-reattiva; CAD: patologie coronariche; HTG: Ipertrigliceridemia; HbA1c: emoglobina glicata; HOMA-IR: modello omeostatico di misurazione delle resistenze insuliniche; ACS: sindrome coronarica acuta; BMI: indice di massa corporea; CV: cardiovascolare; PCI: intervento percutaneo coronarico; PAI-1: inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1.

Quali potrebbero essere le caratteristiche che rendono la pitavastatina "diversa" dalle altre statine su NOD e metabolismo glucidico?

1. Profilo farmacologico

Grazie alla loro porzione HMG-simile, le statine sono potenti e selettivi inibitori della HMG-CoA (48), per cui i loro effetti farmacologici sono strettamente dipendenti dall'inibizione di questo enzima limitante la via del mevalonato, essenziale non solo per la produzione di colesterolo e derivati, ma anche per quella di costituenti cellulari fondamentali quali ubiquinone, dolicoli e proteine prenilate (49). Mentre rilevanti differenze nelle interazioni con i siti di legame (50) sono dovute all'interazione polare da parte di residui fluorofenilici presenti

nelle sintetiche fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, rispetto alle precedenti lovastatina, simvastatina e pravastatina (51), ulteriori legami ad idrogeno caratterizzano atorvastatina e rosuvastatina. Infine, il peculiare ciclopropile della pitavastatina conferisce al farmaco un legame avido ed una potente inibizione della HMG-CoA riduttasi (52) (Figura 2). Va però anche sottolineato come questa capacità delle statine sia dipendente dalla loro captazione da parte degli epatociti attraverso sistemi di trasporti attivi (53, 54).

Inoltre, anche le molteplici diversità farmacocinetiche (emivita, esposizione sistemica, biodisponibilità, legame alle proteine, lipofilia, metabolismo e metaboliti attivi, escrezione), contribuiscono al loro profilo farmacodinamico (48, 50, 53, 54).

Al contrario delle altre statine, assorbite

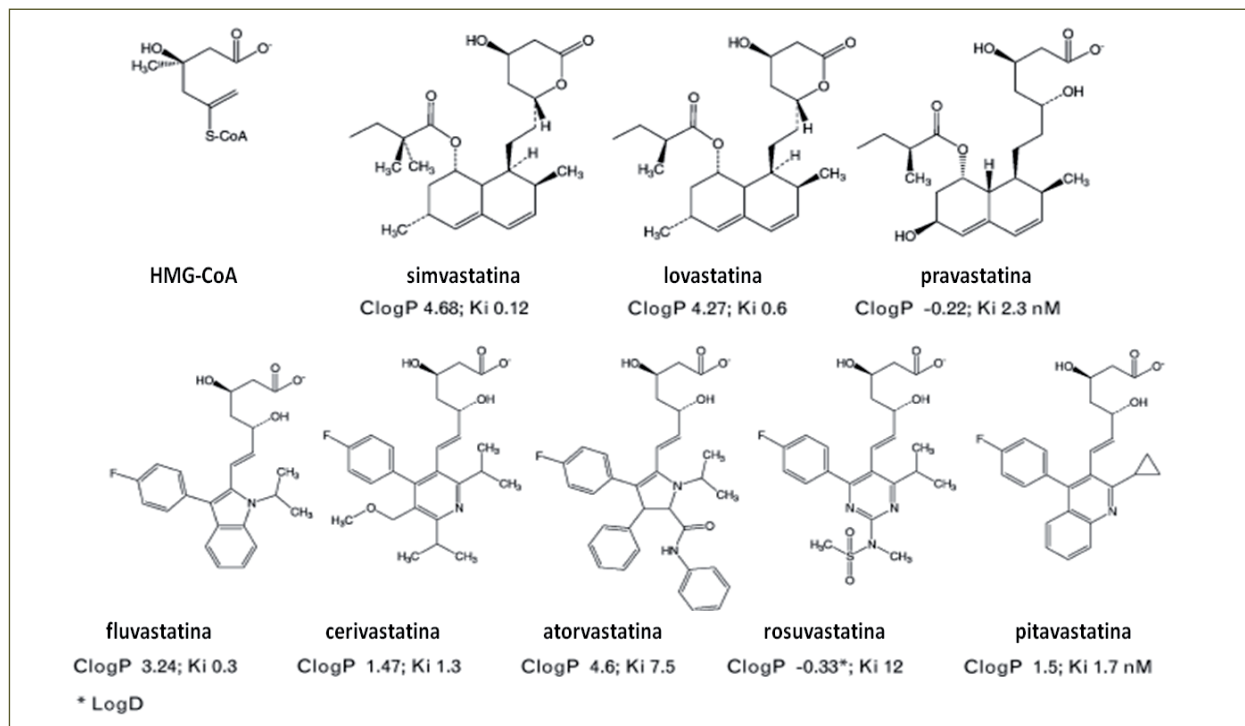


Figura 2 - Struttura, lipofilia (cLogP) e affinità (Ki) per la HMG-CoA riduttasi delle statine più comuni cLogP: misura del coefficiente di partizione. Ki: costante dell'equilibrio di dissociazione dell'inibitore (misurata in microsomi di ratto) (Da Arnaboldi et al., Curr. Opin. Lipidol. 2010).

rapidamente e con bassa biodisponibilità sistemica (5% simvastatina, lovastatina, fluvastatina, 20% pravastatina e rosuvastatina) per elevata estrazione epatica, la pitavastatina presenta una biodisponibilità superiore al 50%. Inoltre, anche i trasportatori intestinali ed epatici contribuiscono alla loro disponibilità sistemica (48, 50, 53, 54). Le statine lipofile sono metabolizzate estensivamente dai citocromi (CYP) P450, mentre pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina sono escluse pressochè immutate (54). La pitavastatina, grazie al suo gruppo ciclopropilico, è metabolizzata solo in minima parte da CYP2C9 e CYP2C8, viene principalmente escretata per secrezione biliare ed è soggetta a circolo enteroepatico (55). La lattonizzazione della forma acida (attiva) delle statine, mediata dalla glucuronosiltrasferasi (UGT) rappresenta la via comune per il loro rapido metabolismo citocromo-mediato (54). Un'altra caratteristica peculiare della pitavastatina rispetto ad atorvastatina, simvastatina, cerivastatina, rosuvastatina è che la sua forma lattonica non subisce la caratteristica clearance metabolica mediata da CYP3A4 (30-70 volte superiore rispetto alle forme aperte) (56).

Infatti, nell'uomo i maggiori componenti plasmatici dopo la somministrazione di 2 mg di pitavastatina per 5 giorni sono il composto originale ed il lattone (55). Pertanto, il diverso profilo farmacocinetico della pitavastatina può condurre ad un'esposizione sistemica superiore, permettendo una significativa penetrazione nelle cellule periferiche, esercitando così effetti extraepatici, quali sul tessuto adiposo.

2. Negli studi clinici la pitavastatina aumenta l'adiponectina circolante

Adiponectina: caratteristiche e produzione

L'adiponectina è un'adipocitochina con proprietà antidiabetiche, antiaterogene ed

antinfiammatorie, diversamente dalle altre citochine adipocitarie (57-61). Sintetizzata come monomero di 32-kDa, è successivamente assemblata in trimeri (~90-kDa), esameri (~180-kDa) e multimeri ad elevato peso molecolare (HMWA; 12-18 >300 kDa) (62). L'adiponectina circolante è principalmente oligomerica, con concentrazioni fisiologiche di 5-10 ug/mL e rapido turnover plasmatico. Mentre per assemblare la HMWA sono necessarie idrossilazione e glicosilazione, la formazione di legami disolfuro è essenziale per la sua secrezione (63-68).

Effetti dell'adiponectina sul metabolismo glucidico

L'adiponectina esercita i suoi effetti mediante i recettori AdipoR1 (ubiquitario) ed AdipoR2 (soprattutto epatico) (61, 69). Mentre l'abolizione di AdipoR1 blocca l'attivazione di AMPK e quella di AdipoR2 inibisce il signalling di PPAR-alfa, la rimozione simultanea di entrambi i recettori provoca grave intolleranza al glucosio (69). La HMWA ed il rapporto HMWA/adiponectina totale sono probabilmente i migliori indicatori di sindrome metabolica e T2DM, dato che la HMWA è la forma più potente nel migliorare l'insulino-resistenza (70, 71); inoltre essa cala significativamente in parallelo al deterioramento dell'insulino-sensibilità, prima della conclamazione di diabete (72-76). Mentre la HMWA stimola la fosforilazione di AMPK sia epatica che muscolare, quella globulare agisce solo sul muscolo scheletrico: infatti nell'obesità, AMPK non viene attivata (meccanismo epatico AdipoR1-dipendente) (77, 78).

Se in topi transgenici la supplementazione o over-espressione di adiponectina migliora l'insulinoresistenza, diminuisce l'ipertrigliceridemia e la massa adipocitaria, i topi adiponectino-KO sono insulino-resistenti, intolleranti al glucosio, dislipidemici

ed ipertesi (79-81). Studi epidemiologici dimostrano una correlazione negativa tra grasso corporeo ed adiponectina plasmatica (82, 83): inoltre l'obesità diminuisce l'espressione di AdipoR1 e AdipoR2 in muscolo, fegato e macrofagi, contribuendo allo sviluppo di T2DM ed aterosclerosi. Riduzioni significative nel mRNA e nelle concentrazioni di adiponectina in vitro, in vivo ed in studi clinici prospettici e longitudinali sono associate a maggiore incidenza di diabete, dislipidemia, insulino-resistenza e patologie cardiovascolari (84-89). Una recente meta-analisi (90) effettuata su 13 studi prospettici con 14.598 partecipanti e

2.623 casi di T2DM incidente, ha mostrato come l'elevata adiponectina plasmatica sia associata in modo dose-dipendente ad un rischio più basso di T2DM, in diverse popolazioni. Infine, l'aumento di adiponectina sierica correla con diminuzione di peso, acidi grassi liberi e trigliceridi plasmatici, sopprimendo significativamente la sintesi di glucosio, senza stimolare la secrezione di insulina (60).

Abbiamo schematizzato nei box seguenti gli effetti antidiabetici, anti-infiammatori ed antiaterosclerotici dell'adiponectina in funzione dei diversi distretti in cui sono esercitati.

BOX 1 - Regolazione dell'adiponectina.

Trascrizione del gene dell'adiponectina: up-regolato da PPAR-alfa, gamma, SREBP-1c, C/EBP- α , FoxO1; down-regolato da CREB (Liu and Liu, 2010).

PPAR-gamma:

- a) induce l'espressione di geni adipogenici durante lo sviluppo (regolazione delle riserve di lipidi, rilascio di adiponectina, diminuisce le citochine proinfiammatorie, migliora l'insulino-sensibilità di fegato e muscolo scheletrico;
- b) aumenta la multimerizzazione dell'adiponectina per repressione della trascrizione di ERp44;
- c) aumenta l'espressione dei recettori epatici e del muscolo scheletrico AdipoR1 e AdipoR2 (Astopova and Leff, 2012; Liu and Liu, 2010; Yamauchi and Kadowaki, 2013).

PPAR-alfa espresso in fegato, muscolo e tessuto adiposo modula l'ossidazione degli acidi grassi e l'espressione di adiponectina (interazione con SREBP1c) (Xita and Tsatsoulis, 2012).

Dopo deplezione di colesterolo, SREBP trasloca nel nucleo, interagendo anche con il gene dell'adiponectina, promuovendone la trascrizione (Osborne, 2000; Raghow et al., 2008; Wang et al., 1994).

FoxO1 è coinvolto nella differenziazione adipocitaria (Nakae et al., 2003) e la sua traslocazione nucleare è promossa da SIRT1 (Liang et al., 2009; van der Heide and Smidt, 2005).

CREB aumenta glicemia e insulino-resistenza, in particolare diminuendo l'adiponectina (Su et al., 2011).

TNF- α riduce l'espressione del mRNA dell'adiponectina umana: anche IL-6 media infiammazione e CVD, inducendo CRP epatica (Su et al., 2011).

BOX 2 - Adiponectina e fegato.

L'adiponectina deprime produzione e secrezione del glucosio, diminuendo la glicemia tramite:

- a) Aumento dell'insulino-sensibilità degli epatociti (Berg et al., 2001; Turer and Scherer, 2012);
- b) Inibizione di espressione ed attività di enzimi chiave della gluconeogenesi (Berg et al., 2001; Miller et al., 2011; Yamauchi et al., 2002);

Gli effetti dell'adiponectina sull'insulino-sensibilità epatica sono dovuti a:

Attivazione ROS- o STAT-3-dipendente del recettore dell'insulina.

Mediatori quali AKT, LKB1.

Via metabolica degli sfingolipidi (Holland et al., 2011; Kim et al., 2007).

L'adiponectina migliora il metabolismo epatico degli acidi grassi:

- a) Diminuisce TG ed acidi grassi liberi circolanti;
- b) Previene la steatosi epatica in modelli animali e nell'uomo (Asterholm and Scherer, 2010; Kim et al., 2007; Polyzos et al., 2011).

Mentre topi AdipoR1/R2 KO presentano fegato grasso, l'overespressione di AdipoR1/R2 epatici aumenta significativamente l'attività della ceramidasi epatica, diminuendo le concentrazioni di ceramide e migliorando l'insulino-resistenza (Harwood, 2012; Yamauchi et al., 2007).

L'attivazione di AdipoR1 aumenta AMPK (Harwood, 2012; Yamauchi et al., 2007).

AdipoR2 stimola PPAR- α e, di conseguenza, l'ossidazione degli acidi grassi ed il consumo energetico (Harwood, 2012; Yamada et al., 2003; Yamauchi et al., 2007).

BOX 3 - Adiponectina, tessuto adiposo, macrofagi ed infiammazione.

Gli adipociti posseggono proprietà immunitarie e fagocitiche in funzione del loro stato di differenziazione (Liu and Liu, 2010; Phillips and Kung, 2010).

L'aumento della massa grassa associato all'obesità provoca ipossia del tessuto adiposo (Zappala and Rechler, 2009), diminuita funzione mitocondriale, stress del reticolo endoteliale (Holland et al., 2011) ed infiltrazioni macrofagiche negli adipociti, risultando in infiammazione cronica di modesta entità, con ridotta secrezione di adiponectina ed aumentate concentrazioni di TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TGF- β e PAI-1, come mostrato in roditori e pazienti obesi (van der Heide and Smidt, 2005).

Tali effetti sono mediati da NFAT (Ho et al., 1998; Yang et al., 2006) e CREB: quest'ultimo (la cui attività correla con l'insulino-resistenza nell'obesità) durante il digiuno stimola la gluconeogenesi epatica, aumenta la lipolisi del tessuto adiposo, e la cui attività correla con l'insulino-resistenza nell'obesità (Herzig et al., 2001; Ho et al., 1998; Joost et al., 1988; Laakso et al., 1992; Yang et al., 2006; Zhang et al., 2004).

L'adiponectina influenza la funzione adipocitaria tramite i recettori AdipoR1 e AdipoR2 (Rasmussen et al., 2006).

L'adiponectina sposta la differenziazione dei monociti umani verso macrofagi con profilo anti-infiammatorio e previene il rilascio di citochine proinfiammatorie, attraverso vie di signalling dipendenti da AdipoR1 e IL-10, AdipoR2, IL-4/STAT6 (Arsenis and Livingston, 1986; Fuentes et al., 2013; Kirsch et al., 1983; Mandal et al., 2011; Ohashi et al., 2010).

L'adiponectina inibisce la formazione di cellule schiumose, la fagocitosi di macrofagi umani, l'espressione di recettori scavenger di classe A e l'attività di ACAT (Furukawa et al., 2004; Ouchi et al., 2001; Wulster-Radcliffe et al., 2004; Yokota et al., 2000; Zhu et al., 2008).

Al contrario, il trattamento in acuto con adiponectina rilascia TNF- α ed IL-6, inducendo in ultima analisi la citochina anti-infiammatoria IL-10 (Tsatsanis et al., 2005).

L'aumentata espressione di IL-10 e TIMP-1 nei macrofagi diminuisce le metalloproteinasi, aumentando la stabilità della placca (Yang et al., 2003).

Topi ob/ob che sovraesprimono adiponectina presentano maggior grasso sottocutaneo (adipociti più numerosi e più piccoli), up-regolazione di PPAR-gamma e migliorato metabolismo lipidico del tessuto adiposo. Mentre i geni coinvolti nell'ossidazione dei grassi e le citochine anti-infiammatorie (IL-10) sono up-regolati, quelli pro-infiammatori sono soppressi (Asterholm and Scherer, 2010; Kim et al., 2007; Kumada et

al., 2004; Ohashi et al., 2010; Wolf et al., 2004). Nei macrofagi di topi adiponectino-KO, le concentrazioni più elevate di TNF α , MCP-1 e IL-6 sono ridotte dalla somministrazione esogena di adiponectina (Ohashi et al., 2010; Ouchi et al., 2001; Tian et al., 2009; Turer and Scherer, 2012).

L'espressione di adiponectina nel tessuto adiposo riduce gli enzimi lipogenici (FAS, ACC1, DGAT) ed aumenta la lipolisi (Esposito et al., 2003; Phillips and Kung, 2010).

La produzione ectopica di adiponectina da parte dei macrofagi in topi transgenici migliora l'insulino-sensibilità sistemica dopo alimentazione con dieta ad elevato contenuto in grassi (Luo et al., 2010).

L'adiponectina attiva STAT3 negli epatociti, mediante soppressione dell'attivazione di NF-kB indotta dall'infiammazione, attraverso PPAR, AMPK ed aumentando IL-6 nei macrofagi, pertanto aumentando l'insulino-sensibilità (Awazawa et al., 2011; Chandrasekar et al., 2008; Ouchi et al., 2000).

BOX 4 - Adiponectina e muscolo scheletrico.

Probabilmente questi effetti sono di minor importanza, dal momento che la forma globulare dell'adiponectina, riconosciuta da AdipoR1 muscolare rappresenta una percentuale molto scarsa dell'adiponectina circolante (Chen et al., 2005; Debard et al., 2004; Turer and Scherer, 2012; Yamauchi et al., 2003).

L'attivazione di AdipoR1 up-regola AMPK, SIRT1 e PGC-1 α , mediante fosforilazione di AMPK, sotto regolazione degli sfingolipidi (Holland et al., 2011).

L'ablazione muscolo-specifica di AdipoR1 inibisce gli enzimi detossificanti dallo stress ossidativo associati ad insulino-resistenza, provocando disfunzione mitocondriale (Iwabu et al., 2010).

L'adiponectina aumenta:

La captazione di glucosio (tramite traslocazione di GLUT4).

L'attività del recettore tirosin-chinasico, di p38 MAPK, la glicolisi non ossidativa.

L'ossidazione degli acidi grassi mediata dall'attivazione di PPAR-alfa (Xita and Tsatsoulis, 2012).

Riduce:

I TG delle cellule muscolari (Xita and Tsatsoulis, 2012).

In modelli di obesità, gli effetti dell'adiponectina sul muscolo scheletrico sono significativamente ridotti. miotubi coltivati, ottenuti da pazienti obesi mostrano diminuite fosforilazione di AMPK stimolata da adiponectina e ossidazione degli acidi grassi (un difetto nel signalling intracellulare che previene la up-regolazione

adattativa nell'espressione del mRNA di AdipoR1) (McAinch et al., 2006).

Elevate concentrazioni di NF- κ B-inducing kinase (NIK), un membro della famiglia delle MAPK che gioca un ruolo essenziale nella via non canonica di NF- κ B, inducono in vitro insulino-resistenza nel muscolo scheletrico. L'adiponectina esercita il suo effetto insulino-sensibilizzante sopprimendo l'infiammazione muscolare indotta da NIK in miotubi L6 in coltura. Infatti, NIK decresce in parallelo con l'aumento della adiponectina plasmatica, con la fosforilazione di AMPK nel muscolo scheletrico e con la migliorata insulino-sensibilità dopo perdita di peso in pazienti obesi affetti da sindrome metabolica (Choudhary et al., 2011).

BOX 5 - Adiponectina e cellule beta.

- Gli effetti sulla funzione delle cellule β sono ancora piuttosto speculativi e inconsistenti.
- La forma globulare dell'adiponectina, legandosi al recettore AdipoR1 delle cellule beta, reverte completamente i deficit di secrezione insulinica glucosio-mediata indotti da citochine e acidi grassi, suggerendo un effetto protettivo sulla disfunzione delle cellule β indotta da IL-1 β /interferone- γ , lipo- e glucotossicità (Brown et al., 2010; Kharroubi et al., 2003; Lee et al., 2011; Rakatzi et al., 2004; Wijesekara et al., 2010).
- L'adiponectina aumenta la secrezione insulinica dalle isolette di topo stimolando l'esocitosi di granuli insulinici, senza interferire con i canali K⁺/ATP, con l'influsso di Ca²⁺ o attivando AMPK (Okamoto et al., 2008).
- Nelle isolette di topi insulino-resistenti, l'adiponectina inibisce la secrezione di insulina a basse concentrazioni di glucosio e viceversa a concentrazioni elevate (Winzell et al., 2004).
- Gli effetti antiapoptotici dell'adiponectina sono mediati da ERK1/2, attivazione di PI3K-Akt, na soprattutto indotti dalla produzione di S1P (Brown and Dunmore, 2007; Okuya et al., 2001; Pick et al., 1998; Shimabukuro et al., 1998).
- L'adiponectina inibisce l'acetil-CoA carbossilasi nelle cellule beta e la lipogenesi stimolata da glucosio nelle cellule MIN6 cells (Huypens et al., 2005; Okamoto et al., 2008).

Modelli animali

- Topi adiponectino-KO sono glucosio-intolleranti ma hanno normali concentrazioni di insulina (Kubota et al., 2002).
- In topi C57BL/6 l'adiponectina somministrata e.v. aumenta la secrezione insulinica (Okamoto et al., 2008).

Studi sull'uomo

- Le associazioni significative tra adiponectina e livelli di insulina, insulino-resistenza e funzione delle cellule β sono perse dopo aggiustamento per peso corporeo (Jrime et al., 2009).
- L'adiponectina correla positivamente con l'insulino-sensibilità ed inversamente con la concentrazione di proinsulina a digiuno e con il rapporto proinsulina/insulina, marcatore di danno delle cellule β (Bacha et al., 2004).
- L'adiponectina circolante correla positivamente con l'insulino-sensibilità e inversamente con la disfunzione delle cellule β nei soggetti obesi (Chailurkit et al., 2008).

BOX 6 - Adiponectina ed HDL.

L'adiponectina plasmatica e la HMWA correlano direttamente con il C-HDL in soggetti sani e diabetici, ed inversamente con il catabolismo dell'apoA1, indipendentemente da obesità ed insulino-resistenza.

Studi in vitro ed in vivo suggeriscono causalità e bidirezionalità nella relazione adiponectina-HDL (Cnop et al., 2003; Martin et al., 2005; Schulze et al., 2004; Shetty et al., 2004; Tschritter et al., 2003; Verges et al., 2006; Yamamoto et al., 2002).

Ruolo diretto dell'adiponectina nel catabolismo delle HDL (Pont et al., 2002).

In uno studio prospettico condotto in donne obese, l'attività fisica assieme alla dieta mediterranea ha diminuito il peso corporeo, aumentando adiponectina, HDL e riducendo l'insulino-resistenza, gli acidi grassi liberi sierici, IL-6 ed IL-18 (Esposito et al., 2003).

L'adiponectina plasmatica è ridotta in pazienti con CHD (Esposito et al., 2003; Kumada et al., 2004; Pischon et al., 2004; Rothenbacher et al., 2005).

Il C-HDL rappresenta un'importante connessione tra adiponectina e rischio CHD. Aumentate attività ceramidasi, concentrazioni di IL-6 adipocitaria, CRP, PAI-1 e TNF α mediano l'effetto (Holland et al., 2011).

L'adiponectina aumenta il C-HDL:

a) aumentando la produzione di ApoA-I e ABCA1 (attraverso PPAR-gamma), inducendo il trasporto inverso del colesterolo in roditori e nell'uomo (Kitajima et al., 2011; Matsuura et al., 2007; Oku et al., 2007; Qiao et al., 2008; Tsubakio-Yamamoto et al., 2008; Van Linthout et al., 2010);

b) aumentando l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, riducendo gli acidi grassi liberi, riattivando la LPL, down-regolando la HL o attivando PPAR-alfa che up-regola l'espressione epatica di apoA1/AII, aumentando il trasporto inverso del colesterolo (Toth, 2005).

Le HDL mobilizzano il colesterolo libero adipocitario, mentre over-espressione di apoA-I riduce la massa del tessuto adiposo di topi in dieta ad elevato contenuto lipidico (Ruan et al., 2011), aumentando il consumo energetico e stimolando AMPK.

L'adiponectina potrebbe mediare gli effetti insulino-sensibilizzanti delle HDL tramite attivazione di AMPK nel muscolo scheletrico (Christou and Kiortsis, 2013).

BOX 7 - Sirtuina-1, T2DM ed adiponectina.

La sirtuina-1 (SIRT1), una istone deacetilasi di classe III, ritarda l'invecchiamento ed i disordini del metabolismo lipidico e glucidico correlati all'età, mediante (Kitada et al., 2013):

Regolazione della secrezione di insulina (Bordone et al., 2006).

Protezione delle cellule β pancreatiche (Lee et al., 2009).

Miglioramento dell'insulino-resistenza tramite modulazione del signalling a valle del recettore insulinico (Kitada and Koya, 2013).

Diminuzione di infiammazione, mobilitazione lipidica e regolazione della produzione epatica di glucosio tramite FoxO1 e PPAR γ (Kitada and Koya, 2013).

Aumento dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi indotta dal digiuno, per attivazione di PPAR- α ed PGC-1 α epatici, inibizione dell'attività di SREBP-1c e aumento di LXR (Gerhart-Hines et al., 2007; Li et al., 2007; Ponugoti et al., 2010).

Protezione dallo stress ossidativo indotto dall'insulino-resistenza, per mezzo di ripristino della capacità ossidativa mitocondriale, aumento degli enzimi antiossidanti e di FOXO3a (Hasegawa et al., 2008; St-Pierre et al., 2006).

Induzione della gluconeogenesi epatica (tramite PGC-1 α e FOXO1) in condizioni di digiuno prolungato (Liu et al., 2008).

Topi transgenici per Sirt1 presentano aumentate lipolisi e concentrazioni di adiponectina, ridotto colesterolo plasmatico, insulina, glicemia a digiuno e ottima tolleranza al glucosio (Banks et al., 2008; Boily et al., 2008; Bordone et al., 2007; Picard et al., 2004).

Topi SIRT1-KO mostrano ridotto peso corporeo, adipociti con dimensioni ridotte, diminuite adiponectina, leptina e differenziazione adipocitaria (Xu et al., 2012).

Diminuita espressione di SIRT1 si ha nell'insulino-resistenza e nell'intolleranza al glucosio, per interazione con la subunità p65 di NF-kB (de Kreutzenberg et al., 2010; Yoshizaki et al., 2009).

Statine ed adiponectina

Studi in vitro ed in vivo documentano una generale riduzione della HMWA circolante ed un concomitante aumento delle sue concentrazioni intracellulari dopo terapia statinica, probabilmente per un difetto nella secrezione adipocitaria (91).

Deterioramento delle strutture delle caveole, diminuita maturazione/differenziazione degli adipociti e inibizione dell'espressione del trasportatore GLUT4 sono alcune tra le proposte avanzate quali spiegazione dell'insorgenza di NOD-statino mediato, ma non sono supportate dalle evidenze cliniche (59, 92, 93).

Per cercare di comprendere se le statine esercitassero un effetto di classe sulla secrezione di adiponectina, abbiamo raccolto tutti gli studi clinici disponibili su PubMed fino all'inizio del 2015 in cui sono state misurate le concentrazioni plasmatiche totali dell'adipochina, prima e dopo trattamento con simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, da sole o "head-to-head".

La *figura 3* mostra i risultati dei trattamenti con diverse statine sulle variazioni percentuali nell'adiponectina plasmatica totale, parametro più comunemente utilizzato negli studi clinici.

La pitavastatina risulta in modo chiaro la migliore statina su questo parametro, aumentando le concentrazioni plasmatiche di adiponectina del $27,2 \pm 15,9\%$. Rosuvastatina e pravastatina sono meno efficaci (aumento del $17,3 \pm 37,2\%$ e $14,7 \pm 32,5\%$ rispettivamente).

D'altro canto, mentre l'atorvastatina ($+7,2 \pm 20,5\%$) e la fluvastatina (0) non alterano significativamente le concentrazioni di adiponectina, la simvastatina addirittura le diminuisce ($-1,6 \pm 17,5\%$).

Abbiamo anche riportato nella *tabella 2*

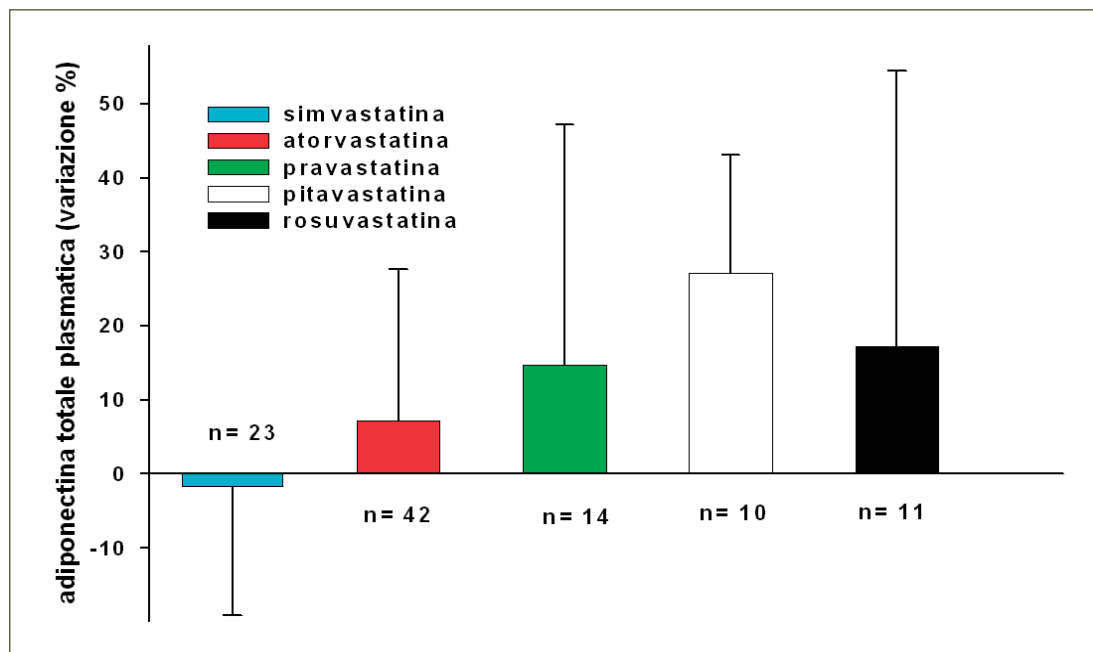


Figura 3 - Effetto delle comuni statine sull'adiponectina plasmatica. I dati sono ottenuti da studi clinici pubblicati.

le differenze nei risultati, espresse come % di studi positivi e negativi.

La *tabella 3* mostra i trial clinici condotti con pitavastatina sottolineando tipo di popolazione, numero di pazienti, dose di statina, durata del trattamento, concentrazioni di adiponectina basali (ove disponibili), variazioni % rispetto al basale ed infine effetti correlati al metaboli-

simo lipidico e glucidico. Da tutte queste evidenze, la pitavastatina si conferma l'unica statina in grado di aumentare consistentemente e significativamente le concentrazioni di adiponectina, sia utilizzata da sola o in studi testa a testa con altre statine, suggerendo un possibile legame tra questo farmaco e il metabolismo glucidico.

Tabella 2 - Effetti delle statine sulle concentrazioni di adiponectina negli studi clinici.

Statina (numero di studi)	Risultati positivi (%)	Risultati neutri (%)	Risultati negativi (%)
Simvastatina (23)	2 (8,7)	11 (47,8)	10 (43,5)
Atorvastatina (42)	15 (35,7)	15 (35,7)	12 (28,6)
Fluvastatina (1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Rosuvastatina (11)	4 (36,4)	5 (45,4)	2 (18,2)
Pravastatina (14)	9 (64,3)	1 (7,1)	4 (28,6)
Pitavastatina (10)	9 (90)	1 (10)	0 (0)

Tabella 3 - Effetto della pitavastatina sull'adiponectina negli studi clinici.

Autore, Rivista, Anno	Pazienti	Farmaco, durata e dose	Effetto sull'adiponectina	Altri effetti
(Arao et al., 2009)	16 pazienti con CAD stabile, dislipidemia lieve vs 6 controlli sani di uguale età	pitavastatina 2 mg/die per 6 mesi.	In pazienti con CAD, la pitavastatina aumenta (20,4%) l'adiponectina plasmatica da 6,19 a 7,45 ug/ml	La pitavastatina migliora significativamente il profilo lipidico
(Nomura et al., 2009)	191 pazienti iperlipidemici con T2DM vs 30 controlli normolipidemici	pitavastatina 2 mg/die (n=64), acido eicosapentaenoico (EPA) 1800 mg/die (n=55) e loro combinazione (n=72) per 6 mesi.	La pitavastatina, da sola ed in associazione, ma non EPA, aumenta significativamente l'adiponectina (da 3,29 a 4,16; 26,4% e da 3,24 a 4,02 ug/ml; 24,1%, rispettivamente)	L'adiponectina basale è inferiore nei pazienti rispetto ai controlli
(Ohbayashi, 2008)	42 pazienti ambulatoriali HC (età media 65,2; M/F 21/21)	2 mg/die pitavastatina per 12 settimane	La resistina sierica (ma non adiponectina e leptina) diminuisce significativamente	La pitavastatina diminuisce significativamente il C-LDL
(Inami et al., 2007)	117 pazienti iperlipidemici	pitavastatina 2 mg/die per 6 mesi	La pitavastatina aumenta significativamente l'adiponectina in pazienti iperlipidemici con o senza T2DM (da 3,52 a 4,52, 28,4% e da 3,48 a 4,23 ug/ml; 21,6% rispettivamente). Nei pazienti l'adiponectina basale è inferiore vs controlli.	La pitavastatina diminuisce significativamente TC e C-LDL. No differenze in CRP e sP-selectina.
(Nomura et al., 2008)	75 pazienti iperlipidemici con o senza T2DM vs 35 controlli normolipidemici	pitavastatina 2 mg/die per 6 mesi	La pitavastatina aumenta significativamente l'adiponectina in pazienti iperlipidemici e con T2DM (basale vs 3 e vs 6 mesi; 2,81 vs 3,84; 36,7% e vs 4,61 ug/ml; 64,1%). L'adiponectina era inferiore nei pazienti vs controlli	Correlazione significativa adiponectina/sE- ed sL-selectina nei pazienti con T2DM. La pitavastatina diminuisce in modo significativo TC e C-LDL. Nei diabetici dislipidemici sE- e sL-selectine diminuiscono. No differenze in MCP-1, RANTES e sCD40L
(Matsubara et al., 2012)	103 pazienti HC con sindrome metabolica (n=62) o meno (n=32)	pitavastatina 2 mg/die per 12 settimane	La HMWA non cambia nei pazienti con sindrome metabolica. Se divisi in 2 gruppi in funzione delle variazioni % del C-HDL, HMWA aumenta significativamente (18%) nel sottogruppo con aumento del HDL-C $\geq 10\%$	In pazienti con sindrome metabolica la CRP è significativamente più elevata (opposto per la HMWA). HMWA basale e C-HDL correlano significativamente nei pazienti con sindrome metabolica
(Nomura et al., 2012)	68 pazienti iperlipidemici vs controlli normolipidemici	pitavastatina 2 mg/die per 6 mesi	La pitavastatina aumenta in modo significativo l'adiponectina (24,9%) da 3,49 a 4,36 ug/ml.	I pazienti iperlipidemici hanno elevati CD40L, sP-selectina, PAI-1 e bassa adiponectina. No differenze significative in questi parametri dopo trattamento tranne significative diminuzioni nel PAI-1 ed sCD40L

T2DM: Diabete di tipo 2; FPG: glicemia a digiuno; C: Colesterolo; TG: Trigliceridi; HC: ipercolesterolemico; CRP: Proteina C-reattiva; CAD: patologie coronariche; HTG: Ipertrigliceridemia; HbA1c: emoglobina glicata; HOMA-IR: modello omeostatico di misurazione delle resistenza insulinica; ACS: sindrome coronarica acuta; BMI: indice di massa corporea; CV: cardiovascolare; PCI: intervento percutaneo coronarico; PAI-1: inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1.

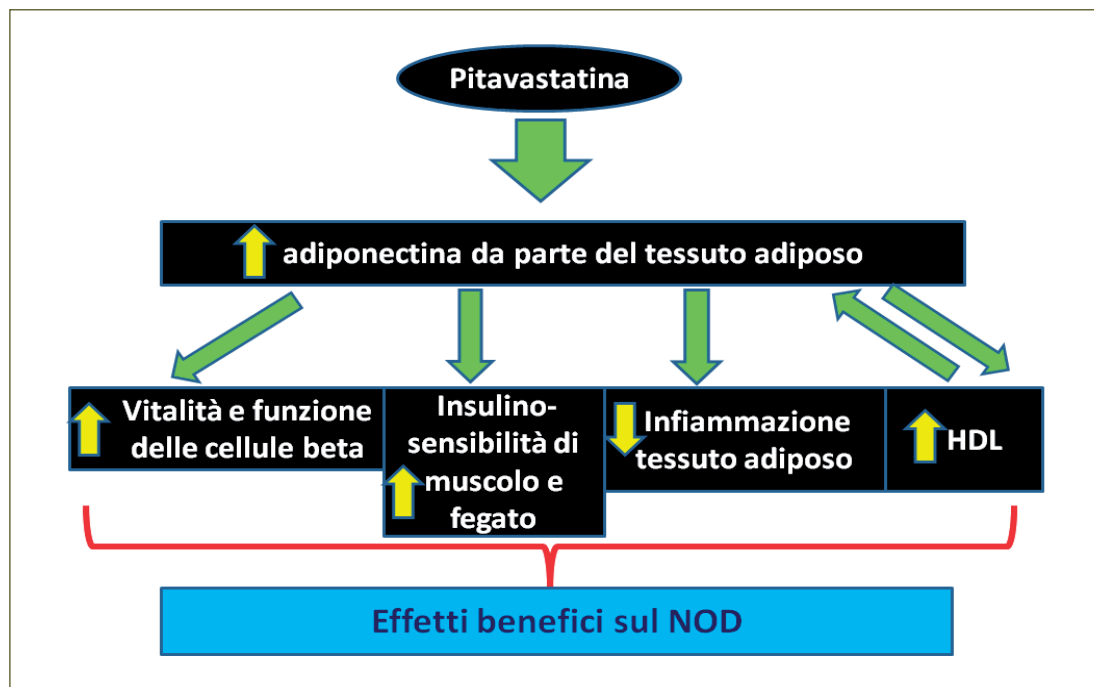


Figura 4 - Possibile meccanismo dei benefici effetti della pitavastatina sul NOD.

Conclusioni

Studi in vitro, in vivo, ma soprattutto clinici, dimostrano come la pitavastatina, al contrario delle altre statine, non alteri od addirittura migliori i marcatori del metabolismo glucidico, anche se il meccanismo non è del tutto chiaro.

Al di là delle differenze farmacocinetiche (elevate biodisponibilità orale e esposizione sistemica combinate a bassa estrazione epatica), la pitavastatina esercita un costante e benefico effetto sull'adiponectina circolante che, in ultima analisi, agisce su fegato, tessuto adiposo, HDL e cellule beta pancreatiche. Siccome questa proteina (ridotta in iperlipidemia, diabete e sindrome metabolica) presenta proprietà antidiabetiche, anti-infiammatorie ed antiaterosclerotiche, queste evidenze potrebbero spiegare, almeno in parte, gli effetti della pitavastatina su metabolismo

glucidico ed incidenza di NOD (*Figura 4*), anche se non possiamo escludere l'implicazione di altri meccanismi, (94-103) tra i quali un coinvolgimento del metabolismo delle HDL.

BOX 8 - Pitavastatina e C-HDL.

Effetti benefici della pitavastatina su C-HDL in modelli sperimentali e studi clinici.

In cellule HepG2 e fegati di ratto, pitavastatina, ma non atorvastatina, aumenta ABCA1 e HDL plasmatiche (effetto mediato da PPAR-alfa) (Kobayashi et al., 2011).

Pitavastatina, atorvastatina, simvastatina, ma non la pravastatina aumentano il mRNA di ABCA1 e l'efflusso ABCA1-mediato verso apoA-I in epatomi e fegati di ratto (effetto PPAR-alfa, rho e SREBP-2 mediato). Solo la pitavastatina aumenta anche l'espressione di ABCA1 (per stabilizzazione PPAR α -mediata) (Kobayashi et al., 2004; Maejima et al., 2011; Zanotti et al., 2004).

La pitavastatina induce l'efflusso di colesterolo apoA1-dipendente da depositi adipocitari a lento ricambio (Chapman et al., 2014; Ginsberg, 2013).

Infatti, come si evince dal BOX 8 e dalla *tabella 4*, la pitavastatina ne aumenta in modo costante le concentrazioni in clinica. Per confermare i reali benefici della pitavastatina sul rischio di NOD siamo in atte-

sa della pubblicazione dei dati dello studio clinico J-PREDICT (attualmente in corso ed appositamente disegnato) e di ulteriori approfondimenti con altre statine nella pratica clinica.

Tabella 4 - Studi clinici sull'effetto della pitavastatina sulle HDL.

Autore, Rivista, Anno	Pazienti e trattamento	Effetto
(Ishigaki et al., 2014)	97 pazienti HC e con T2DM trattati con pitavastatina (51) 1-2 mg/die o pravastatina (46) 10 mg/die per 3 anni	Pitavastatina e pravastatina diminuiscono il C-LDL (-37,2 vs -25%) ed aumentano il C-HDL (5,7 vs 4,5%)
(Kakuda et al., 2014)	129 pazienti con dislipidemia trattati con atorvastatina 10 mg/die, pitavastatina 2 mg/die o rosuvastatina 2,5 mg/die	A parità di diminuzione del C-LDL, la pitavastatina è più efficace nell'aumentare C-HDL e massa di Apo A-I
(Miyamoto-Sasaki et al., 2013)	30 pazienti con dislipidemia trattati con pitavastatina 2 mg/die per 4 settimane	La pitavastatina aumenta il C-HDL, l'efflusso del colesterolo e le proprietà antiossidanti delle HDL
(Kurogi et al., 2013)	129 pazienti con CAD stabile, HC e C-HDL <50 mg/dl trattati 20 mesi con pitavastatina o atorvastatina	La terapia a lungo termine con pitavastatina aumenta significativamente ApoA1 e C-HDL (20,1%) vs atorvastatina (6,3%)
(Ibuki et al., 2012)	20 pazienti (età 66±8) trattati in precedenza con statine ma con C-HDL <40 mg/dL, passati a pitavastatina (2mg/die)	La pitavastatina migliora ulteriormente i profili lipidici e protegge il miocardio probabilmente anche grazie all'aumento di C-HDL
(Teramoto, 2011)	6582 pazienti trattati per 104 settimane con pitavastatina	La pitavastatina aumenta significativamente il C-HDL (5,9% in tutti i pazienti; 24,6% in quelli con C-HDL basale <40 mg/dL). Aumenti nel gruppo con basso C-HDL del 14% e del 24,9% alle settimane 12 e 104
(Eriksson et al., 2011)	330 pazienti con HC primaria o combinata ed almeno due fattori di rischio CHD trattati con pitavastatina 4 mg/die (n=223) o simvastatina 40 mg/die (n=107) per 12 settimane	La pitavastatina aumenta il C-HDL maggiormente rispetto alla simvastatina
(Gumprecht et al., 2011)	279 pazienti trattati con pitavastatina 4 mg/die o atorvastatina 20 mg/die (n=139) per 12 settimane. Il trattamento proseguiva per altre 44 settimane se all'ottava l'obiettivo sui lipidi non era raggiunto	No cambiamenti significativi con ambo le statine
(Maruyama et al., 2011)	743 pazienti consecutivi sottoposti a PCI: analisi retrospettiva	Atorvastatina o pitavastatina riducono in modo significativo il C-LDL rispetto a pravastatina o controlli. Solo la pitavastatina aumenta in modo significativo il C-HDL (13,4%).
(Shimabukuro et al., 2011)	Pazienti con T2DM, HC e/o HTG trattati con pitavastatina 2 mg/die (n=16) o atorvastatina 10 mg/die (n=15) per 6 mesi	Il C-HDL aumenta dopo 1, 3 e 6 mesi di pitavastatina, mentre diminuisce dopo 6 mesi di atorvastatina

(Yanagi et al., 2011)	90 pazienti giapponesi con T2DM ed iperlipidemia trattati con rosuvastatina 2,5 mg/die o pitavastatina 2 mg/die	La rosuvastatina è molto più efficace della pitavastatina nel diminuire il C-LDL e la CRP. Entrambe abbassano i TG e aumentano il C-HDL
(Fujioka et al., 2011)	83 pazienti trattati con pitavastatina (1-2 mg/die) per 12 mesi	La pitavastatina riduce significativamente TC e C-LDL (-18,3% e -30,1%). Il C-HDL aumenta significativamente dopo 6 mesi (11,9%).
(Ose et al., 2010)	1.353 pazienti con HC primaria o dislipidemia combinata trattati con pitavastatina 4 mg/die fino a 1 anno	Il C-HDL continua a salire durante il follow-up fino al 14,3% vs basale.
(Teramoto et al., 2009)	20.279 pazienti HC trattati con pitavastatina per 104 settimane	Il C-HDL continua a salire nei pazienti con valore basale basso (14% e 24,9% dopo 12 e 104 settimane, rispettivamente).
(Motomura et al., 2009)	65 pazienti giapponesi con T2DM trattati con pitavastatina 2 mg/die (follow-up di 6 mesi)	Il C-HDL cresce significativamente dopo 1 mese e rimane costante per 6 mesi
(Fukutomi et al., 2010)	43 pazienti con HC e basso C-HDL trattati con pitavastatina per 12 mesi	La pitavastatina aumenta in modo significativo e persistente il C-HDL (da 36 a 40,5 mg/dL) e l'apoA-I (da 108,4 to 118,7 mg/dL)
(Koshiyama et al., 2008)	178 pazienti giapponesi con HC (103 con T2DM) trattati con pitavastatina (12 mg/die) per 12 mesi	Il C-HDL cresce significativamente
(Sasaki et al., 2008)	88 pazienti giapponesi con elevato C-LDL e intolleranza al glucosio trattati con pitavastatina 2 mg/die ed 85 con atorvastatina 10 mg/die per 1 anno	L'aumento % nel C-HDL e nell'apoA-I è significativamente superiore dopo pitavastatina (8,2 vs 2,9% e 5,1 vs 0,6% rispettivamente)
(Yokote et al., 2008)	Pazienti giapponesi con TC >220 mg/dL trattati con pitavastatina 2 mg/die (n=126) o atorvastatina 10 mg/die (n=125) per 12 settimane	Il C-HDL aumenta dopo 12 settimane di trattamento con pitavastatina (3,2%) ma non con atorvastatina.
(Kawano et al., 2008)	29 pazienti HC trattati con pitavastatina 2 mg/die per 4 settimane	Il C-HDL ed il C-HDL2 aumentano significativamente del 6 e del 9%, senza alterazione del C-HDL3. La pitavastatina promuoverebbe le fasi iniziali del trasporto inverso del colesterolo
(Lee et al., 2007)	222 pazienti coreani trattati con pitavastatina 2 mg/die o atorvastatina 10 mg/die. I pazienti non a target alla settimana 4 con il C-LDL hanno visto le dosi raddoppiate per ulteriori 4 settimane	No differenze significative tra gruppi in C-LDL, TC, TG, C-HDL
(Yoshitomi et al., 2006)	137 pazienti HC trattati con pitavastatina o atorvastatina	No differenze significative tra gruppi in C-LDL, TC, C-HDL
(Park et al., 2005)	49 pazienti coreani trattati con pitavastatina 2 mg/die e 46 con simvastatina 20 mg/die per 8 settimane	La pitavastatina non è inferiore alla simvastatina nel ridurre C-LDL, TC, TG e nell'aumentare il C-HDL
(Saito et al., 2002)	240 pazienti trattati con 2 mg/die di pitavastatina o 10 mg/die di pravastatina per 12 settimane	La pitavastatina riduce significativamente C-LDL (-37,6%), TG, apo B, C-II e C-III, rispetto alla pravastatina ed aumenta come questa HDL, apoA-I ed A-II.

RIASSUNTO

Le statine rappresentano la strategia ipolipidizzante elettiva nei pazienti iperlipidemici e ad elevato rischio cardiovascolare. Nonostante eccellenti sicurezza e tollerabilità, la compliance del paziente può peggiorare a causa di eventi avversi muscolari, reversibili e dose-dipendenti. Ampie meta-analisi, studi post-hoc e su base genetica hanno dimostrato un aumentato rischio di insorgenza di diabete (NOD), specie in pazienti insulino-resistenti, anziani, obesi e pre-diabetici. Etnia, sesso, medicazioni concomitanti, dose e durata del trattamento possono contribuire all'effetto. Pertanto, FDA ed EMA hanno modificato le indicazioni/foglietti illustrativi delle statine in commercio per cautelare dalla possibilità di sviluppare NOD o di peggiorare il controllo glicemico in pazienti con diabete conclamato. Recenti meta-analisi e studi retrospettivi hanno dimostrato come la diabetogenicità delle statine sia un effetto di classe dose-dipendente, ma il meccanismo rimane controverso. Tra le statine, solo pravastatina e pitavastatina non deteriorano i parametri glicemici in pazienti con o senza diabete di tipo 2. Va sottolineato come i dati disponibili da studi clinici (retrospettivi e su scala limitata) documentino un effetto protettivo sul NOD da parte della pitavastatina, fermo restando l'effetto ipolipidizzante. Al di là delle differenze farmacocinetiche tra pravastatina e le altre statine (biodisponibilità orale, captazione epatica), i suoi aumenti consistenti sull'adiponectina plasmatica documentati in clinica potrebbero essere connessi causalmente a quelli sul metabolismo glucidico. L'adiponectina è una proteina avente proprietà antiaterosclerotiche, anti-infiammatorie ed antidiabetogene, esercitate su fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo e cellule-beta pancreatiche. Studi ulteriori sono necessari per confermare questa unicità della pitavastatina e per comprendere il meccanismo alla base dell'effetto.

Parole chiave: *statine, diabete di tipo 2 (T2DM), insorgenza di diabete (NOD), insulino-sensibilità, pitavastatina, adiponectina.*

Bibliografie**Bibliografia del testo**

1. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117-125.
3. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581-590.
4. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *Jama*. 2011; 305: 2556-2564.
5. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-742.
6. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis. Supplements*. 2014; 15: 1-15.
7. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246,955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2013; 6: 390-399.
8. Mansi I, Frei CR, Wang CP, et al. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Complications: A Retrospective Cohort Study of US Healthy Adults. *Journal of general internal medicine*. 2015.
9. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61: 148-152.
10. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2014; 2: 894-900.
11. Chen HH, Yeh CJ, Lin CL, et al. Statins Can Delay Insulin Use and Reduce Diabetes-relat-

- ed Diseases in Asian Patients With Type 2 Diabetes. *Medicine*. 2015; 94: e735.
12. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *Bmj*. 2014; 348: g3244.
 13. Armato J, Ruby R, Reaven G. Plasma triglyceride determination can identify increased risk of statin-induced type 2 diabetes: a hypothesis. *Atherosclerosis*. 2015; 239: 401-404.
 14. Radford NB, DeFina LF, Barlow CE, et al. Effect of fitness on incident diabetes from statin use in primary prevention. *Atherosclerosis*. 2015; 239: 43-49.
 15. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010; 121: 1069-1077.
 16. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011; 12: 13-30.
 17. Ruscica M, Macchi C, Morlotti B, et al. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *European journal of internal medicine*. 2014; 25: 401-406.
 18. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, et al. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *The American journal of cardiology* 2014; 114: 1682-1689.
 19. van de Woestijne AP, van der Graaf Y, Westering J, et al. Effect of statin therapy on incident type 2 diabetes mellitus in patients with clinically manifest vascular disease. *The American journal of cardiology*. 2015; 115: 441-446.
 20. Sadeghi R, Asadpour-Piranfar M, Asadolahi M, et al. The effects of different doses of atorvastatin on serum lipid profile, glycemic control, and liver enzymes in patients with ischemic cerebrovascular accident. *ARYA atherosclerosis*. 2014; 10: 298-304.
 21. Kohli P, Waters DD, Nemr R, et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics: an analysis from TNT and IDEAL. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65: 402-404.
 22. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation*. 2004; 110 (Suppl. 3): 834.
 23. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj*. 2013; 346: f2610.
 24. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2013; 111: 1123-1130.
 25. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58: 1109-1117.
 26. Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Current opinion in lipidology*. 2015; 26: 228-235.
 27. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*. 2011; 215: 1-8.
 28. Bell DS, Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH. Is statin-induced diabetes clinically relevant? A comprehensive review of the literature. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 689-694.
 29. Brault M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014; 63: 735-745.
 30. Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *The Canadian journal of cardiology*. 2012; 28: 581-589.
 31. Goldstein MR, Mascitelli L. Regarding long-term statin therapy: are we trading stronger hearts for weaker brains? *Medical hypotheses*. 2014; 83: 346-351.
 32. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2014.
 33. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, et al. Editorial: Statin Potency, LDL Receptors and New Onset Diabetes. *Current vascular pharmacology*. 2014; 12:739-740.
 34. Mitchell P, Marette A. Statin-induced insulin resistance through inflammasome activation: sailing between scylla and charybdis. *Diabetes*. 2014; 63: 3569-3571.
 35. Besseling J, Kindt I, Hof M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014; 233: 219-223.

36. Henriksbo BD, Lau TC, Cavallari JF, et al. Fluvastatin Causes NLRP3 Inflammasome-Mediated Adipose Insulin Resistance. *Diabetes* 2014; 63: 3742-3747.
37. Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature immunology* 2011; 12: 408-415.
38. Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*. 2013; 56: 2487-2497.
39. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62: 194-204.
40. Hounslow N, Robillard P, Suzuki M, et al. Pitavastatin is without effect on glycaemic parameters in metabolic syndrome, Madrid, Spain. 2012.
41. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2008; 15: 269-275.
42. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010; 11: 817-828.
43. Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, et al. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug design, development and therapy*. 2011; 5: 283-297.
44. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1,269 patients. *Diabetologia International*. 2011; 2: 134-140.
45. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J. Pitavastatin for the Delay or Prevention of Diabetes Development in Individuals with Impaired Glucose Tolerance, Chicago, IL, USA. 2013.
46. O'Keefe JH, Di Nicolantonio JJ, Bell DS. The Influence of Statins on Glucose Tolerance and Incipient Diabetes. *US Endocrinology*. 2014; 10: 68-74.
47. Cho Y, Choe E, Lee YH, et al. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014.
48. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & therapeutics*. 1999; 84: 413-428.
49. Raiteri M, Arnaboldi L, McGeady P, et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: Effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997; 281: 1144-1153.
50. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology & therapeutics*. 2006; 112: 71-105.
51. Singh N, Tamariz J, Chamorro G, et al. Inhibitors of HMG-CoA Reductase: Current and Future Prospects. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2009; 9: 1272-1283.
52. Suzuki M, Iwasaki H, Fujikawa Y, et al. Synthesis and biological evaluations of quinoline-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2001; 9: 2727-2743.
53. Arnaboldi L, Corsini A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy? *Current opinion in lipidology* 2010; 21: 298-304.
54. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Current medical research and opinion*. 2011; 27: 1551-1562.
55. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. *Arzneimittel-Forschung*. 2002; 52: 745-753.
56. Yamada I, Fujino H, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: similarities and difference in the metabolism of pitavastatin in monkeys and humans. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2003; 33:789-803.
57. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews*. 2005; 26: 439-451.
58. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2006; 116: 1784-1792.
59. Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Current opinion in pharmacology*. 2010; 10: 676-683.
60. Su H, Lau WB, Ma XL. Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mecha-

- nisms and clinical significance. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2011; 38: 897-904.
61. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell metabolism*. 2013; 17: 185-19.
 62. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin. A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004; 89: 2563-2566.
 63. Berra M, Armillotta F, D'Emidio L, et al. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian journal of andrology*. 2006; 8: 725-72.
 64. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de pediatria*. 2007; 83: S192-203.
 65. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *The Biochemical journal*. 2010; 425: 41-52.
 66. Richards AA, Stephens T, Charlton HK, et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Molecular endocrinology*. 2006; 20: 1673-1687.
 67. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55: 1537-1545.
 68. Wang ZV, Scherer PE. DsbA-L is a versatile player in adiponectin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105: 18077-18078.
 69. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature medicine*. 2007; 13: 332-339.
 70. Hada Y, Yamauchi T, Waki H, et al. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007; 356: 487-493.
 71. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circulation research*. 2004; 94: e27-31.
 72. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, et al. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes*. 2005; 54: 2712-2719.
 73. Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, et al. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia*. 2005; 48: 1084-1087.
 74. Halperin F, Beckman JA, Patti ME, et al. The role of total and high-molecular-weight complex of adiponectin in vascular function in offspring whose parents both had type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 2147-2154.
 75. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2006; 29: 1357-1362.
 76. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*. 2006; 55: 249-259.
 77. Bruce CR, Mertz VA, Heigenhauser GJ, et al. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes*. 2005; 54: 3154-3160.
 78. Canto C, Auwerx J. PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Current opinion in lipidology*. 2009; 20: 98-105.
 79. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277: 25863-25866.
 80. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocrine reviews*. 2006; 27: 762-778.
 81. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001; 7: 941-946.
 82. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002; 87: 2764-2769.
 83. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473-2476.
 84. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999; 257: 79-83.
 85. Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *The*

- Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004; 89: 2665-2671.
86. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360: 57-58.
 87. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*. 2010; 86: 131-141.
 88. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama*. 2004; 291: 1730-1737.
 89. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361: 226-228.
 90. Li S, Shin HJ, Ding EL, et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2009; 302: 179-188.
 91. Khan T, Hamilton MP, Mundy DI, et al. Impact of simvastatin on adipose tissue: pleiotropic effects in vivo. *Endocrinology*. 2009; 150: 5262-5272.
 92. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *International journal of cardiology*. 2011; 146: 319-325.
 93. Wanders D, Plaisance EP, Judd RL. Lipid-lowering drugs and circulating adiponectin. *Vitamins and hormones*. 2012; 90: 341-374.
 94. Arii K, Suehiro T, Ota K, et al. Pitavastatin induces PON1 expression through p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in Huh7 cells. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 439-445.
 95. Arnaboldi L, Baetta R, Ferri N. Inhibition of smooth muscle cell migration and proliferation by statins. *Immun. Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem*. 2008; 8: 122-140.
 96. Kaneyuki U, Ueda S, Yamagishi S, et al. Pitavastatin inhibits lysophosphatidic acid-induced proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic smooth muscle cells by suppressing Rac-1-mediated reactive oxygen species generation. *Vascular pharmacology*. 2007; 46: 286-292.
 97. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004; 314: 415-419.
 98. Markle RA, Han J, Summers BD, et al. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2003; 90: 23-32.
 99. Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010; 30: 2205-2211.
 100. Saito Y, Fujioka D, Kawabata K, et al. Statin reverses reduction of adiponectin receptor expression in infarcted heart and in TNF-alpha-treated cardiomyocytes in association with improved glucose uptake. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2007; 293: H3490-3497.
 101. Tsubouchi H, Inoguchi T, Sonta T, et al. Statin attenuates high glucose-induced and diabetes-induced oxidative stress in vitro and in vivo evaluated by electron spin resonance measurement. *Free radical biology & medicine*. 2005; 39: 444-452.
 102. Yano M, Matsumura T, Senokuchi T, et al. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circulation research*. 2007; 100: 1442-1451.
 103. Yokoyama H, Saito S, Daitoku K, et al. Effects of pravastatin and rosuvastatin on the generation of adiponectin in the visceral adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2011; 25: 378-387.

Bibliografia della Tabella 1

- Arao K, Yasu T, Umemoto T, et al. Effects of pitavastatin on fasting and postprandial endothelial function and blood rheology in patients with stable coronary artery disease. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009; 73: 1523-1530.
- Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Current medical research and opinion*. 2014; 30: 775-784.
- Daido H, Horikawa Y, Takeda J. The effects of pitavastatin on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes with hypercholesterolemia. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 106: 531-537.
- Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in

- high-risk patients: a randomized controlled trial. *Advances in therapy*. 2011; 28: 811-823.
- Gumprecht J, Goshō M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011; 13: 1047-1055.
- Han KH, Rha SW, Kang HJ, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *Journal of clinical lipidology*. 2012; 6: 340-351.
- Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome—serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010; 74: 1165-1174.
- Hounslow N, Giral P, Sponseller C et al. Pitavastatin HAS neutral effects on glycaemic parameters in metabolic syndrome: The Captain and Prevail US Trials. In 81st EAS Congress (Lyon). 2013.
- Kakuda H, Kanasaki K, Koya D, Takekoshi N. The administration of pitavastatin augments creatinine clearance associated with reduction in oxidative stress parameters: acute and early effects. *Clinical and experimental nephrology*. 2013; 17: 240-247.
- Kato T, Inagaki K, Sawai Y, et al. Comparison of efficacy of pitavastatin and colestimide in Japanese patients with diabetes mellitus complicated by hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2011; 119: 554-558.
- Kawai T, Tokui M, Funae O, et al. Efficacy of pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005; 28: 2980-2981.
- Kono Y, Fukuda S, Shimada K, Nakanishi et al. Very rapid effect of pitavastatin on microvascular function in comparison to rosuvastatin: reactive hyperemia peripheral arterial tonometric study. *Drug design, development and therapy*. 2013; 7: 369-374.
- Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, et al. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2008; 15: 345-350.
- Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *Journal of cardiology*. 2013; 62: 87-94.
- Lee H, Kim S, Park D. Effects of pitavastatin on high density lipoprotein cholesterol in elderly patients with diabetes. In 81st EAS conference (Lyon). 2013.
- Liu PY, Lin LY, Lin HJ, et al. Pitavastatin and Atorvastatin double-blind randomized comparative study among high-risk patients, including those with Type 2 diabetes mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). *PloS One*. 2013; 8, e76298.
- Mao Y, Yu JM, Zhang F, et al. The effect of pitavastatin on blood glucose and its efficacy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2012; 51: 508-512.
- Matsumoto T, Fujita M, Sawamura T, Kakino A, Sato Y, Fujita Y, Matsuda H, Nakanishi M, Uchida K, Nakae I, et al. Pitavastatin reduces lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 ligands in hypercholesterolemic humans. *Lipids*. 2010; 45: 329-335.
- Mita T, Nakayama S, Abe H, Goshō M, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *Journal of diabetes investigation*. 2013; 4: 297-303.
- Motomura T, Okamoto M, Kitamura T, et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009; 16: 546-552.
- Nomura S, Inami N, Shouzu A, Omoto S, et al. The effects of pitavastatin, eicosapentaenoic acid and combined therapy on platelet-derived microparticles and adiponectin in hyperlipidemic, diabetic patients. *Platelets*. 2009; 20: 16-22.
- Saku K, Zhang B, Noda K, Investigators PT. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011; 75: 1493-1505.
- Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-

week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clinical therapeutics*. 2008; 30: 1089-1101.

Shimabukuro M, Higa M, Tanaka H, et al. Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2011; 28: 856-864.

Sone H, Takahashi A, Shimano H, et al. HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life sciences*. 2002; 71: 2403-2412.

Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. Expert opinion on pharmacotherapy. 2010; 11: 817-828.

Tokuno A, Hirano T, Hayashi T, et al. The effects of statin and fibrate on lowering small dense LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2007; 14: 128-132.

Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2008; 15: 269-275.

Yanagi K, Monden T, Ikeda et al. A crossover study of rosuvastatin and pitavastatin in patients with type 2 diabetes. *Advances in therapy*. 2011; 28: 160-171.

Yokote K, Saito Y, Chiba. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009; 16: 297-298.

Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. Expert review of cardiovascular therapy. 2011; 9: 555-562.

Bibliografia della Tabella 3

Arao K, Yasu T, Umemoto T, et al. Effects of pitavastatin on fasting and postprandial endothelial function and blood rheology in patients with stable coronary artery disease. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009; 73: 1523-1530.

Inami N, Nomura S, Shouzu A, et al. Effects of pitavastatin on adiponectin in patients with hyperlipidemia. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2007; 36: 1-8.

Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. *Journal of cardiology*. 2012; 60: 389-394.

Nomura S, Inami N, Shouzu A, et al. The effects of pitavastatin, eicosapentaenoic acid and combined therapy on platelet-derived microparticles and adiponectin in hyperlipidemic, diabetic patients. *Platelets*. 2009; 20: 16-22.

Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis research*. 2008; 122: 39-45.

Nomura S, Taniura T, Shouzu A, et al. Effects of pitavastatin on plasminogen activator inhibitor-1 in hyperlipidemic patients. *International journal of general medicine*. 2012; 5: 535-540.

Ohbayashi H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2008; 15: 87-93.

Bibliografia della Tabella 4

Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Advances in therapy*. 2011; 28: 811-823.

Fujioka Y, Fukuda A, Ishida T, et al. Pitavastatin reduces elevated IL-18 levels in Japanese subjects with hypercholesterolemia: sub-analysis of Kansai investigation of statin for hyperlipidemic intervention in metabolism and endocrinology (KISHIMEN). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011; 18: 8-15.

Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, et al. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *International journal of cardiology*. 2010; 141: 320-322.

Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011; 13: 1047-1055.

Ibuki C, Seino Y, Otsuka T, et al. Switching to

- Pitavastatin in Statin-Treated Low HDL-C Patients Further Improves the Lipid Profile and Attenuates Minute Myocardial Damage. *Journal of clinical medicine research*. 2012; 4: 385-392.
- Ishigaki Y, Kono S, Katagiri H, et al. Elevation of HDL-C in Response to Statin Treatment is Involved in the Regression of Carotid Atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2014; 21: 1055-1065.
- Kakuda H, Matoba M, Nakatoh H, et al. Comparison of atorvastatin, pitavastatin and rosuvastatin for residual cardiovascular risk using non-fasting blood sampling. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2014; 74: 285-295.
- Kawano M, Nagasaka S, Yagyu H, Ishibashi S. Pitavastatin decreases plasma prebeta1-HDL concentration and might promote its disappearance rate in hypercholesterolemic patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2008; 15: 41-46.
- Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, et al. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2008; 15: 345-350.
- Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *Journal of cardiology*. 2013; 62: 87-94.
- Lee SH, Chung N, Kwan J, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clinical therapeutics*. 2007; 29: 2365-2373.
- Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011; 75: 1951-1959.
- Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013; 20: 708-716.
- Motomura T, Okamoto M, Kitamura T, et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009; 16: 546-552.
- Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 202-208.
- Park S, Kang HJ, Rim SJ, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clinical therapeutics*. 2005; 27: 1074-1082.
- Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002; 162: 373-379.
- Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clinical therapeutics*. 2008; 30: 1089-1101.
- Shimabukuro M, Higa M, Tanaka H, et al. Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2011; 28: 856-864.
- Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atherosclerosis Supplements*. 2011; 12: 285-288.
- Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009; 16: 654-661.
- Yanagi K, Monden T, Ikeda S, et al. A crossover study of rosuvastatin and pitavastatin in patients with type 2 diabetes. *Advances in therapy*. 2011; 28: 160-171.
- Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008; 201: 345-352.
- Yoshitomi Y, Ishii T, Kaneki M, et al. Efficacy of a low dose of pitavastatin compared with atorvastatin in primary hyperlipidemia: results of a 12-week, open label study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2006; 13: 108-113.

Bibliografia dei Box

- Arsenis G, and Livingston JN. Isoproterenol reduces insulin stimulation of hexose uptake by rat adipocytes via a postinsulin binding alteration. *Endocrinology*. 1986; 119: 50-57.
- Astapova O, and Leff T. Adiponectin and PPARgamma: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism. *Vitamins and hormones*. 2012; 90: 143-162.
- Asterholm IW, and Scherer PE. Enhanced metabolic flexibility associated with elevated adiponectin levels. *The American journal of pathology*. 2010; 176: 1364-1376.
- Awazawa M, Ueki K, Inabe K, et al. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell metabolism*. 2011; 13: 401-412.
- Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes care*. 2004; 27: 547-552.
- Banks AS, Kon N, Knight C, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell metabolism*. 2008; 8: 333-341.
- Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine*. 2001; 7: 947-953.
- Boily G, Seifert EL, Bevilacqua L, et al. SirT1 regulates energy metabolism and response to caloric restriction in mice. *PloS One*. 2008; 3: e1759.
- Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging cell*. 2007; 6: 759-767.
- Bordone L, Motta MC, Picard F, et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic beta cells. *PLoS biology*. 2006; 4: e31.
- Brown JE, Conner AC, Digby JE, et al. Regulation of beta-cell viability and gene expression by distinct agonist fragments of adiponectin. *Peptides*. 2010; 31: 944-949.
- Brown JE, Dunmore SJ. Leptin decreases apoptosis and alters BCL-2: Bax ratio in clonal rodent pancreatic beta-cells. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007; 23: 497-502.
- Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. Differences in insulin sensitivity, pancreatic beta cell function and circulating adiponectin across glucose tolerance status in Thai obese and non-obese women. *Endocrine*. 2008; 33: 84-89.
- Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, et al. Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF-kappaB/PTEN suppression. *The Journal of biological chemistry*. 2008; 283: 24889-24898.
- Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPTAIN and PREVAIL-US studies. *Current medical research and opinion*. 2014; 30: 775-784.
- Chen MB, McAinch AJ, Macaulay SL, et al. Impaired activation of AMP-kinase and fatty acid oxidation by globular adiponectin in cultured human skeletal muscle of obese type 2 diabetics. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005; 90: 3665-3672.
- Choudhary S, Sinha S, Zhao Y, et al. NF-kappaB-inducing kinase (NIK) mediates skeletal muscle insulin resistance: blockade by adiponectin. *Endocrinology*. 2011; 152: 3622-3627.
- Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013; 14: 939-949.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003; 46: 459-469.
- de Kreutzenberg SV, Ceolotto G, Papparella I, et al. Downregulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: potential biochemical mechanisms. *Diabetes*. 2010; 59: 1006-1015.
- Debard C, Laville M, Berbe V, et al. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of Type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2004; 47: 917-925.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama*. 2003; 289: 1799-1804.
- Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, Badimon L, and Palomo I. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*. 2013, 136584.
- Furukawa K, Hori M, Ouchi N, et al. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004; 317: 831-836.
- Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, et al. Meta-

- bolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *The EMBO Journal*. 2007; 26: 1913-1923.
- Ginsberg H. Statins in cardiometabolic disease: what makes pitavastatin different? *Cardiovascular diabetology*. 2013; 12 (Suppl. 1), S1.
- Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2012; 63: 57-75.
- Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, et al. Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008; 372: 51-56.
- Herzig S, Long F, Jhala US, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature*. 2001; 413: 179-183.
- Ho IC, Kim JH, Rooney JW, et al. A potential role for the nuclear factor of activated T cells family of transcriptional regulatory proteins in adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95: 15537-15541.
- Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nature medicine*. 2011; 17: 55-63.
- Huypens P, Moens K, Heimberg H, et al. Adiponectin-mediated stimulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) in pancreatic beta cells. *Life sciences*. 2005; 77: 1273-1282.
- Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature*. 2010; 464: 1313-1319.
- Joost HG, Habberfield AD, Simpson IA, et al. Activation of adenylate cyclase and inhibition of glucose transport in rat adipocytes by forskolin analogues: structural determinants for distinct sites of action. *Molecular pharmacology*. 1988; 33: 449-453.
- Jrime J, Jrime T, Ring-Dimitriou S. Plasma adiponectin and insulin sensitivity in overweight and normal weight middle-age premenopausal women. *Metab Clin Exp*. 2009; 59: 638-643.
- Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, and Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003; 312: 1118-1122.
- Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2007; 117: 2621-2637.
- Kirsch DM, Baumgarten M, Deufel T, et al. Catecholamine-induced insulin resistance of glucose transport in isolated rat adipocytes. *The Biochemical journal*. 1983; 216: 737-745.
- Kitada M, and Koya D. SIRT1 in Type 2 Diabetes: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Diabetes & metabolism journal*. 2013; 37: 315-325.
- Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clinical science*. 2013; 124: 153-164.
- Kitajima K, Miura S, Yamauchi T, et al. Possibility of increasing cholesterol efflux by adiponectin and its receptors through the ATP binding cassette transporter A1 in HEK293T cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011; 411: 305-311.
- Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circulation research*. 2004; 94: e27-31.
- Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, et al. Regulation mechanism of ABCA1 expression by statins in hepatocytes. *European journal of pharmacology*. 2011; 662: 9-14.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277: 25863-25866.
- Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004; 109: 2046-2049.
- Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Effects of epinephrine on insulin-mediated glucose uptake in whole body and leg muscle in humans: role of blood flow. *The American journal of physiology*. 1992; 263: E199-204.
- Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Diabetes*. 2009; 58: 344-351.
- Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011; 60: 1664-1672.
- Li X, Zhang S, Blander G, Tse JG, et al. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Molecular cell*. 2007; 28: 91-106.
- Liang F, Kume S, Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nature reviews Endocrinology*. 2009; 5: 367-373.
- Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational

- al regulation of adiponectin. *The Biochemical journal*. 2010; 425: 41-52.
- Liu Y, Dentin R, Chen D, et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange. *Nature*. 2008; 456: 269-273.
- Luo N, Liu J, Chung BH, et al. Macrophage adiponectin expression improves insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis. *Diabetes*. 2010; 59: 791-799.
- Maejima T, Sugano T, Yamazaki H, et al. Pitavastatin increases ABCA1 expression by dual mechanisms: SREBP2-driven transcriptional activation and PPARalpha-dependent protein stabilization but without activating LXR in rat hepatoma McARH7777 cells. *Journal of pharmacological sciences*. 2011; 116: 107-115.
- Mandal P, Pratt BT, Barnes M, et al. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. *The Journal of biological chemistry*. 2011; 286: 13460-13469.
- Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, et al. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005; 90: 4255-4259.
- Matsuura F, Oku H, Koseki H, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007; 358: 1091-1095.
- McAinch AJ, Steinberg GR, Mollica J, et al. Differential regulation of adiponectin receptor gene expression by adiponectin and leptin in myotubes derived from obese and diabetic individuals. *Obesity*. 2006; 14: 1898-1904.
- Miller RA, Chu Q, Le Lay J, et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2011; 121: 2518-2528.
- Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Developmental cell*. 2003; 4: 119-129.
- Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285: 6153-6160.
- Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, et al. Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia*. 2008; 51: 827-835.
- Oku H, Matsuura F, Koseki H, Sandoval JC, et al. Adiponectin deficiency suppresses ABCA1 expression and ApoA-I synthesis in the liver. *FEBS letters*. 2007; 581: 5029-5033.
- Okuya S, Tanabe K, Tanizawa Y, Oka Y. Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology*. 2001; 142: 4827-4830.
- Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *The Journal of biological chemistry*. 2000; 275: 32379-32382.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 1057-1063.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000; 102: 1296-1301.
- Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Current opinion in pharmacology*. 2010; 10: 676-683.
- Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. irT1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004; 429: 771-776.
- Pick A, Clark J, Kubstrup C, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes*. 1998; 47: 358-364.
- Pischoon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama*. 2004; 291: 1730-1737.
- Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011; 60: 313-326.
- Pont F, Duvillard L, Florentin E, et al. High-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese insulin resistant patients. An in vivo stable isotope study. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002; 26: 1151-1158.
- Ponugoti B, Kim DH, Xiao Z, et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285: 33959-33970.
- Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by

- increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008; 57: 1824-1833.
- Raghow R, Yellaturu C, Deng X, Park EA, and Elam MB. SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2008; 19: 65-73.
- Rakatzki I, Mueller H, Ritzeler O, et al. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetologia*. 2004; 47: 249-258.
- Rasmussen MS, Lihn AS, Pedersen SB, et al. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity*. 2006; 14: 28-35.
- Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European heart journal*. 2005; 26: 1640-1646.
- Ruan X, Li Z, Zhang Y, Yang L, et al. Apolipoprotein A-I possesses an anti-obesity effect associated with increase of energy expenditure and up-regulation of UCP1 in brown fat. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2011; 15: 763-772.
- Schulze MB, Rimm EB, Shai I, et al. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004; 27: 1680-1687.
- Shetty GK, Economides PA, Horton ES, et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes care*. 2004; 27: 2450-2457.
- Shimabukuro M, Wang MY, Zhou YT, et al. Protection against lipoapoptosis of beta cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95: 9558-9561.
- St-Pierre J, Drori S, Uldry M, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006; 127: 397-408.
- Su H, Lau WB, Ma XL. Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mechanisms and clinical significance. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2011; 38: 897-904.
- Tian L, Luo N, Klein RL, et al. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 152-161.
- Toth PP. Adiponectin and high-density lipoprotein: a metabolic association through thick and thin. *European heart journal*. 2005; 26: 1579-1581.
- Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005; 335: 1254-1263.
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. 2003; 52: 239-243.
- Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008; 375: 390-394.
- Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012; 55: 2319-2326.
- van der Heide LP, Smidt MP. Regulation of FoxO activity by CBP/p300-mediated acetylation. *Trends in biochemical sciences*. 2005; 30: 81-86.
- Van Linthout S, Foryst-Ludwig A, Spillmann F, et al. Impact of HDL on adipose tissue metabolism and adiponectin expression. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 438-444.
- Verges B, Petit JM, Duvillard L, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006; 26: 1364-1369.
- Wang X, Sato R, Brown MS, et al. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell*. 1994; 77: 53-62.
- Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, et al. Adiponectin-induced ERK and Akt phosphorylation protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285: 33623-33631.
- Winzell MS, Nogueiras R, Dieguez C, Ahren B. Dual action of adiponectin on insulin secretion in insulin-resistant mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004; 321: 154-160.
- Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004; 323: 630-635.
- Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004; 316: 924-929.

- Xita N, Tsatsoulis A. Adiponectin in diabetes mellitus. *Current medicinal chemistry*. 2012; 19: 5451-5458.
- Xu F, Burk D, Gao Z, Yin J, et al. Angiogenic deficiency and adipose tissue dysfunction are associated with macrophage malfunction in SIRT1-/- mice. *Endocrinology*. 2012; 153: 1706-1716.
- Yamada I, Fujino H, Shimada S, Kojima J. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: similarities and difference in the metabolism of pitavastatin in monkeys and humans. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2003; 33: 789-803.
- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical science*. 2002; 103: 137-142.
- Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell metabolism*. 2013; 17: 185-196.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423: 762-769.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002; 8: 1288-1295.
- Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature medicine*. 2007; 13: 332-339.
- Yang TT, Suk HY, Yang X, et al. Role of transcription factor NFAT in glucose and insulin homeostasis. *Molecular and cellular biology*. 2006; 26: 7372-7387.
- Yang X, Enerback S, Smith U. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance. *Obesity research*. 2003; 11: 1182-1191.
- Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96: 1723-1732.
- Yoshizaki T, Milne JC, Imamura T, et al. SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes. *Molecular and cellular biology*. 2009; 29: 1363-1374.
- Zanotti I, Favari E, Sposito AC, et al. Pitavastatin increases ABCA1-mediated lipid efflux from Fu5AH rat hepatoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004; 321: 670-674.
- Zappala G, Rechler MM. IGFBP-3, hypoxia and TNF-alpha inhibit adiponectin transcription. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009; 382: 785-789.
- Zhang JW, Klemm DJ, Vinson C, Lane MD. Role of CREB in transcriptional regulation of CCAAT/enhancer-binding protein beta gene during adipogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 2004; 279: 4471-4478.
- Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clinical science*. 2008; 114: 361-374.