

# **È POSSIBILE RIDURRE L'ALTO RISCHIO DI INFARTO NEL DIABETE MELLITO?**

*P. Brunetti*

**Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Perugia.**

Numerosi studi epidemiologici, a partire dallo studio di Framingham <sup>1</sup>, hanno dimostrato come i diabetici abbiano un rischio di sviluppare una cardiopatia coronarica, come altre malattie cardiovascolari, da due a quattro volte superiore a quello dei soggetti non diabetici. Uno studio condotto su una popolazione finlandese per 7 anni (East-West study) <sup>2</sup>, ha rivelato come i diabetici di tipo 2 con una storia clinica priva di malattia coronarica, abbiano una probabilità di sviluppare un infarto del miocardio identica a quella di soggetti non diabetici che abbiano già subito, in precedenza, un primo infarto del miocardio. Come è logico attendersi, la probabilità di subire un infarto dei pazienti diabetici raddoppia ove questi abbiano già subito in precedenza un primo episodio infartuale. Questo risultato ha avuto una conferma nello studio OASIS <sup>3</sup>, che ha preso in esame la mortalità totale facendo riferimento alle stesse categorie di soggetti.

Questi studi hanno consentito al National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III), di considerare il diabete una condizione di alto rischio cardiovascolare (rischio di eventi cardiovascolari >20% a 10 anni, secondo il punteggio di Framingham), al pari della cardiopatia coronarica, della malattia carotidea, dell'arteriopatia periferica e della presenza di più di due fattori di rischio <sup>4</sup>.

La prevenzione della malattia coronarica e, più in generale, della malattia cardiovascolare, rappresenta perciò l'obiettivo primario della terapia del diabete di tipo 2. È fondamentale ricordare, al proposito, come il diabete di tipo 2 rappresenti, in oltre l'80% dei casi, l'epigono di una sindrome metabolica, iniziata anni o decenni prima, come conseguenza di uno stile di vita caratterizzato da un'introduzione calorica in eccesso rispetto ad una spesa energetica ridotta, ed avente, come esito, una condizione di sovrappeso o di obesità e, in particolare, un'espansione del grasso viscerale.

Il momento centrale, nella genesi della sindrome metabolica, è rappresentato, in effetti, da una condizione di resistenza insulinica che nasce, primariamente, nel tessuto adiposo, come momento di difesa nei confronti di un eccessivo flusso di glucosio destinato alla lipogenesi, quando gli adipociti hanno esaurito la loro capacità di contenimento del grasso derivato dall'eccesso di energia introdotta con l'alimentazione. Finché il tessuto adiposo sottocutaneo e, in particolare, gluteo-femorale ha la capacità di espandersi, con un processo di iperplasia ed ipertrofia cellulare, il profilo di rischio metabolico rimane normale<sup>5</sup>. Un'obesità florida può perciò non essere associata a diabete, mentre possono esserlo soggetti magri o con scarso sovrappeso. Un diverso assetto genetico, peraltro ancora non definito, concorre, insieme alle condizioni ambientali, alla genesi della resistenza insulinica e quindi del diabete e delle complicanze cardiovascolari.

Alla saturazione del tessuto adiposo sottocutaneo fa seguito l'iperplasia del tessuto adiposo viscerale caratterizzato, rispetto a quello sottocutaneo da una maggiore sensibilità all'effetto lipolitico delle catecolamine e da una maggiore resistenza all'effetto anti-lipolitico dell'insulina<sup>6</sup>. Ne deriva una marcata immissione, nel circolo portale, di acidi grassi liberi (FFA) che inondano il fegato determinando, a questo livello, una insulino-resistenza che, nella fisiopatologia della sindrome metabolica, svolge un ruolo centrale ("teoria portale")<sup>7</sup>.

Per la comprensione della resistenza insulinica e dei suoi effetti è essenziale ricordare come la resistenza insulinica debba essere interpretata in senso selettivo, limitata cioè alla via glicometabolica e quindi intesa come fattore di ostacolo alla sintesi di glicogeno e all'utilizzazione del glucosio. Viceversa, la via liposintetica non è interrotta dalla resistenza insulinica ma anzi esaltata dalla contemporanea iperinsulinemia reattiva. Si assiste perciò ad un aumento della sintesi di trigliceridi, che si traduce nella comparsa di una steatosi epatica o NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), suscettibile di evolvere verso una NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis), premessa, a sua volta, di una cirrosi epatica e di una possibile evoluzione verso una cancro-cirrosi<sup>8</sup>.

L'aumentata sintesi di trigliceridi, associata ad una maggiore produzione di ApoB, provoca anche una maggiore secrezione di VLDL ricche di trigliceridi, a loro volta responsabili, attraverso l'intervento della CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), della trasformazione delle particelle LDL in LDL piccole e dense, suscettibili di ossidazione e quindi potenzialmente più aterogene, e dell'accelerato catabolismo delle HDL. La dislipidemia diabetica, caratterizzata dall'aumento dei trigliceridi e delle LDL piccole e dense e dalla riduzione delle HDL e derivata dalla resistenza insulinica e dall'iperinsulinemia compensatoria, costituisce di per sé, nella sindrome metabolica e nel diabete di tipo 2, un importante fattore di rischio cardiovascolare<sup>9</sup>.

La posizione centrale del fegato nella genesi della resistenza insulinica e del rischio cardiovascolare è avvalorata dalla produzione, da parte del fegato steatosico, di mediatori della flogosi e della coagulazione, quali la proteina C reattiva (PCR), il fibrinogeno, il fattore VII e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). La liberazione di transaminasi rivela lo sviluppo di una componente infiammatoria, a livello epatico, e quindi l'avvenuta evoluzione verso una NASH<sup>8</sup>.

La resistenza insulinica e l'iperinsulinemia compensatoria contribuiscono anche alla genesi dell'ipertensione arteriosa, per l'aumento delle resistenze pe-

riferiche secondario alla disfunzione endoteliale e alla minore disponibilità di NO e per lo stimolo al riassorbimento renale del sodio e all'attivazione centrale del sistema nervoso adrenergico esercitato dall'insulina.

L'inibizione della via glicometabolica prodotta dalla resistenza insulinica consente infine la deviazione del segnale insulinico verso la via MAPKasica, responsabile dello stimolo alla proliferazione e alla differenziazione cellulare a livello della parete arteriosa, con conseguenti effetti pro-aterogeni.

L'eccessiva concentrazione di FFA, presente nel circolo periferico oltre che nel circolo portale, conduce alla deposizione ectopica di grasso in altri tessuti extra-adiposi, come il muscolo e lo stesso pancreas endocrino. Nel tessuto muscolare si realizza una deposizione di trigliceridi mentre all'interno dei miociti si accumulano diacilglicerolo (DAG) e lipidi complessi (ceramide) che interferiscono con il segnale insulinico, inibendo il trasporto intracellulare del glucosio e, di conseguenza, la glicogenosintesi e l'ossidazione del glucosio<sup>7,10,11</sup>. La deposizione di lipidi nelle cellule  $\beta$ , d'altro canto, ne riduce l'efficienza secretiva e ne favorisce la morte per apoptosi<sup>12,13</sup>. Il diabete compare, nella storia della sindrome metabolica, quando il deficit insulinico così stabilito, non è più in grado di compensare la resistenza insulinica.

Un momento ulteriore nella patogenesi della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2 è rappresentato da altri aspetti della disfunzione del tessuto adiposo, che non si limita all'esaltazione della lipolisi con immissione in circolo di una quantità eccessiva di FFA, ma si estende alla liberazione di una serie assai numerosa di principi ormonali (adipochine) che contribuiscono a potenziare la resistenza insulinica e svolgono un'azione pro-infiammatoria e pro-trombotica<sup>14</sup>.

Le interleuchine 1 e 6 (IL-1, IL-6) ed il TNF $\alpha$  sono alcuni dei mediatori della flogosi rilasciati dagli adipociti insulino-resistenti che stimolano la liberazione da parte del fegato di PCR. Da più studi è stata dimostrata un'associazione fra alti livelli plasmatici di PCR e le varie componenti della sindrome metabolica. Inoltre, la concentrazione plasmatica di PCR aggiunge un valore prognostico ulteriore, rispetto al colesterolo LDL ed agli altri fattori di rischio compresi nel punteggio di Framingham, rispetto alla previsione di futuri eventi cardiovascolari.

TNF $\alpha$ , resistina e leptina accrescono la resistenza insulinica e lo stesso effetto, insieme ad un'azione ancora pro-infiammatoria, lo si ottiene con la riduzione della secrezione dell'unica adipochina anti-aterogena, l'adiponectina. La secrezione di angiotensinogeno contribuisce, infine, alla genesi dell'ipertensione arteriosa, mentre l'eccessiva liberazione di PAI-1 favorisce la condizione pro-trombotica<sup>15-16</sup>.

La sindrome metabolica rappresenta perciò una condizione di rischio cardiovascolare che precede il diabete e che è ulteriormente aggravata dalla comparsa di iperglicemia. L'iperglicemia, al pari dell'elevata concentrazione di FFA, con il concorso dei mediatori della flogosi e della dislipidemia diabetica, è causa di stress ossidativo dell'endotelio e del potenziamento del processo di aterogenesi. Il danno vascolare è aggravato dall'eventuale presenza di ipertensione arteriosa, mentre agli effetti mitogeni dell'insulina si deve lo stimolo alla proliferazione e alla migrazione delle cellule muscolari lisce. Lo stato pro-coagulativo, infine, favorisce la comparsa della patologia ischemica.

Della sindrome metabolica sono state date varie definizioni, ma quella

maggiormente seguita è quella proposta dal NCEP-ATP III (Tab. I). In questa, l'adiposità addominale, valutata attraverso la semplice misura della circonferenza alla vita, occupa una posizione centrale, insieme al rilievo di ipertensione arteriosa, di un eccesso di trigliceridi e di un difetto di colesterolo HDL. Vari studi su popolazioni, e fra questi lo studio San Antonio<sup>17</sup>, dimostrano come l'associazione di questi vari fattori di rischio non sia causale ma sia il risultato di fattori genetici – peraltro non ancora definiti – in concorso con i fattori ambientali. Si è molto discusso se la diagnosi di sindrome metabolica sulla base dei parametri proposti, aggiunga potere predittivo alla semplice somma delle sue componenti. Una recente meta-analisi di 36 studi<sup>18</sup> ha dimostrato che il rischio di eventi cardiovascolari nei portatori della sindrome metabolica è pari ad 1.78 (95% CI, 1.58-2.00). Nel Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, condotto in Finlandia, uomini indenni all'origine da patologie cardiovascolari, ma affetti da sindrome metabolica, nel corso di un'osservazione protratta per 11 anni, hanno dimostrato un rischio di morte per cardiopatia coronarica da 2.6 a 3 volte superiore a quello dei soggetti non affetti da sindrome metabolica<sup>19</sup>. Anche nella National Health And Nutrition Education Survey (NHANES) condotta negli USA, soggetti portatori di SMet hanno presentato, dopo 13 anni, un rischio di morte per malattia coronarica doppio rispetto a quello dei soggetti che non ne erano affetti<sup>20</sup>.

Nello studio di Framingham, il rischio relativo di sviluppare una malattia cardiovascolare o la malattia coronarica era, per gli uomini con SMet, rispettivamente di 2.88 e 2.54 e leggermente più basso nelle donne (2.25 e 1.54)<sup>21</sup>. Nel Botnia Study, uomini e donne con sindrome metabolica hanno presentato un rischio tre volte maggiore di sviluppare cardiopatia coronarica e ictus<sup>22</sup>. Anche secondo lo studio olandese Hoorn il rischio di morte cardiovascolare negli uomini con sindrome metabolica è raddoppiato<sup>23</sup>. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche nello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), con un rischio relativo di cardiopatia coronarica di 1.5 e 2.0 rispettivamente negli uomini e nelle donne<sup>24</sup>. Infine, come è logico attendersi, tanto maggiore è il numero delle componenti presenti nella sindrome metabolica, tanto maggiore ri-

*Tabella I* - Sindrome metabolica. La diagnosi richiede la presenza di  $\geq 3$  di questi fattori di rischio.

<i>Fattori di rischio</i>	<i>Livelli di soglia</i>
Obesità addominale (Circonferenza della vita)	
Uomini	> 102 cm
Donne	> 88 cm
TG	$\geq 150$ mg/dl
HDL-C	
Uomini	< 40 mg/dl
Donne	< 50 mg/dl
Pressione arteriosa	$\geq 130$ / $\geq 85$ mm Hg
Glicemia a digiuno	$\geq 110$ mg/dl

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001; 285:2486-97.

sulta il rischio di malattia cardiovascolare <sup>25</sup>.

Viceversa altre indagini, come lo studio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) <sup>26</sup>, lo Strong Heart Study <sup>27</sup> e lo studio di Casal Monferrato <sup>28</sup> non hanno confermato il valore predittivo della sindrome metabolica rispetto ai fattori di rischio cardiovascolare che la compongono. Il diverso valore attribuito alla diagnosi di sindrome metabolica nei diversi studi può avere molte motivazioni e fra queste, in primo luogo, la diversa definizione impiegata nei singoli studi, in rapporto all'inclusione o meno del diabete nei criteri diagnostici, la soglia glicemica utilizzata per la definizione della IFG (100 o 110 mg/dl) o le caratteristiche etniche delle popolazioni esaminate. È assai verosimile che il significato prognostico della sindrome metabolica, oggi contestato da alcuni, acquisterebbe maggiore evidenza se, nella sua definizione, fossero inclusi alcuni dei fattori di rischio emergenti, relativi alla condizione pro-infiammatoria, pro-trombotica e di danno endoteliale (microalbuminuria, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , PAI-1, Fibrinogeno, ecc.) che, comunque, sappiamo caratterizzare la sindrome.

Poiché la SMet rappresenta una condizione destinata ad evolversi con alta probabilità verso il diabete di tipo 2 ed essa stessa è causa di complicanze cardiovascolari precoci, il suo riconoscimento diagnostico è la premessa necessaria ad un intervento terapeutico mirato alla sua regressione. Numerosi studi eseguiti in varie parti del globo, fra i quali emergono per importanza il Diabetes Prevention Program (DPP) <sup>29</sup> ed il Finlandese Diabetes Prevention Study (DPS) <sup>30</sup>, hanno dimostrato che una modificazione dello stile di vita consistente in una correzione dell'indirizzo dietetico e nella promozione di una attività fisica di intensità moderata, in soggetti portatori di intolleranza al glucosio (IGT), è in grado di produrre una riduzione del 58% dell'incidenza di diabete.

Anche dopo che la sindrome metabolica è evoluta verso un diabete manifesto, la correzione dello stile di vita rappresenta l'intervento prioritario, anche se non esclusivo. È attualmente in corso uno studio multicentrico, randomizzato, denominato Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) <sup>31</sup>, con l'obiettivo di esaminare, in 5000 diabetici di tipo 2, obesi, in 16 centri degli USA, gli effetti di una riduzione del peso ottenuta con la restrizione calorica e l'esercizio fisico e mantenuta nel tempo sull'incidenza di complicanze cardiovascolari. I risultati saranno disponibili nei prossimi anni ma, fin d'ora, possiamo presumere che la riduzione dell'obesità viscerale e delle sue conseguenze fisiopatologiche non possa non incidere positivamente sull'evoluzione del disordine metabolico.

Ostacoli di ordine soggettivo ed oggettivo rendono comunque difficile realizzare, nella pratica corrente, al di fuori di studi programmati in tal senso, una modificazione dello stile di vita. Per questo, è giocoforza ricorrere all'impiego di farmaci che facilitino la correzione dell'iperglicemia, ma anche delle altre componenti della sindrome metabolica che si ritrovano nel diabete di tipo 2 e di cui dobbiamo tener conto nell'impostazione della terapia, mirata, in primo luogo, alla prevenzione delle complicanze cardiovascolari e della cardiopatia coronarica in particolare.

Tutti gli studi epidemiologici sono concordi nello stabilire una correlazione fra controllo metabolico, espresso dalla concentrazione di emoglobina glicata (HbA1c), e rischio di complicanze cardiovascolari. Secondo lo studio osservazionale UKPDS, ad esempio, per ogni 1% di decremento della HbA1c vi è una riduzione del 14% del rischio di infarto del miocardio <sup>32</sup>. Tuttavia, il ri-

sultato dello studio di intervento, ancora riferito all'UKPDS, mentre si è rivelato estremamente positivo per quanto riguarda la prevenzione della microangiopatia (retinopatia, nefropatia, neuropatia) ottenuta con la terapia intensiva, ha dimostrato, per quanto riguarda l'infarto del miocardio, un modesto effetto preventivo (16%), che peraltro non ha raggiunto il limite della significatività ( $p=0.052$ )<sup>33</sup>. Tuttavia, quando, dopo la chiusura dello studio di intervento, avvenuta dopo 15 anni dall'inizio, l'osservazione dei pazienti, precedentemente in terapia intensiva o convenzionale, si è protratta per ulteriori 10 anni, nel Post-Monitoring Study (PMS) i risultati si sono ribaltati<sup>34</sup>. Infatti, malgrado la sostanziale equiparazione dei valori di HbA1c, verificatasi nei primi anni successivi al termine dello studio, fra le due coorti di pazienti, precedentemente in terapia convenzionale e intensiva, in questi ultimi si è documentata una riduzione significativa del 15% dell'incidenza di infarto del miocardio ( $p=0.01$ ) e del 13% della mortalità da ogni causa ( $p=0.006$ ).

Risultati simili sono stati ottenuti anche nello studio EDIC, sviluppato come prosecuzione del DCCT, dopo la chiusura di questo, malgrado, anche in questo caso, la completa equiparazione dei valori di HbA1c fra le due coorti di pazienti precedentemente in terapia insulinica convenzionale o intensiva. I diabetici di tipo 1 trattati, durante lo studio di intervento, con la terapia insulinica intensiva, hanno mostrato, dopo 10 anni di osservazione, dalla chiusura dello studio, una riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, di ictus e di morte del 57% ( $p=0.02$ ) e di ogni evento cardiovascolare del 42% ( $p=0.02$ ), rispetto ai soggetti in precedente terapia convenzionale<sup>35</sup>. Le esperienze dell'UKPDS-PMS e del DCCT-EDIC dimostrano quindi che la correzione dell'iperglicemia è utile nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari anche se questo effetto si rende manifesto a lungo termine e, in misura decisamente più elevata, nel diabete di tipo 1 rispetto al diabete di tipo 2.

Alcuni studi recenti contribuiscono in modo determinante a definire quale è il peso che la correzione dello stato iperglicemico può avere nella prevenzione cardiovascolare nel diabete di tipo 2. Nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>36</sup> oltre 10 000 diabetici di tipo 2, di età media superiore ai 60 anni, in scarso controllo metabolico e ad alto rischio cardiovascolare, sono stati randomizzati ad una terapia intensiva, con l'intento di ottenere nel più breve tempo possibile, con tutti i farmaci disponibili, insulina inclusa, la normalizzazione della glicemia (HbA1c <6%), oppure alla terapia convenzionale. I risultati sono stati diversi da quelli attesi, perché il gruppo in terapia intensiva ha mostrato un eccesso di mortalità rispetto alla terapia convenzionale, tanto che lo studio ha dovuto essere interrotto con un anno e mezzo di anticipo rispetto alla data prevista. Questo studio ci consente di affermare che un atteggiamento troppo aggressivo della terapia ipoglicemizante, lungi dal rappresentare un elemento di protezione per il sistema cardiovascolare, ne può compromettere, in maniera irreparabile, l'equilibrio già reso particolarmente labile da un'età avanzata e/o dalla presenza di patologie associate.

Anche nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)<sup>37</sup> e nello studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>38</sup>, ampie casistiche di diabetici di tipo 2, con caratteristiche non molto dissimili da quelle dello studio ACCORD, sono state randomizzate ad un controllo intensivo o convenzionale. I due studi si differenziano tuttavia dallo studio ACCORD per una minore ag-

gressività di intervento. Gli studi sono stati condotti fino al termine previsto ma l'incidenza di eventi cardiovascolari è stata identica nei due gruppi, indipendentemente dal grado di controllo metabolico raggiunto.

Dagli studi osservazionali e di intervento fin qui eseguiti è perciò possibile concludere quanto segue:

- 1) esiste una correlazione certa fra controllo metabolico e complicanze cardiovascolari (gli studi epidemiologici sono chiari a questo riguardo);
- 2) la terapia intensiva si è rivelata utile, a lungo termine, ai fini della prevenzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare, in una misura di circa il 15%;
- 3) gli obiettivi glicemici e l'aggressività della terapia devono essere modulati sulla base delle caratteristiche cliniche (età, fattori di rischio cardiovascolare e complicanze già in atto) dei singoli pazienti.

L'esito del trattamento ipoglicemizzante non può inoltre prescindere dalla scelta della strategia terapeutica. Negli ultimi anni, si sono rese disponibili nuove classi di farmaci che ampliano la scelta terapeutica (Tab. II), ma che impongono la necessità di una selezione appropriata alle necessità dei singoli pazienti. Oggi disponiamo di farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e tiazolidinedioni), insulino-secretagoghi (sulfoniluree, glinidi e le più recenti incretine) ed inibitori delle  $\alpha$ -glucosidasi intestinali. Fra breve, la nostra scelta potrà estendersi ad una nuova classe di farmaci mirati all'inibizione del cotrasportatore del glucosio e del sodio a livello del tubulo renale, con l'obiettivo di ridurre la glicemia tramite l'incremento dell'eliminazione urinaria di glucosio.

Nel diabete di nuova insorgenza vi sono pochi dubbi sul fatto che i farmaci di prima linea debbano essere quelli insulino-sensibilizzanti, capaci cioè di attenuare la resistenza insulinica, che abbiamo visto essere alla base della patogenesi del diabete di tipo 2 e delle stesse complicanze cardiovascolari. In realtà, il farmaco ipoglicemizzante orale ideale dovrebbe rispondere ad alcuni requisiti fondamentali, quali la riduzione della resistenza insulinica e della iperinsulinemia, la prevenzione dell'ipoglicemia, la protezione della massa  $\beta$ -cel-

Tabella II - Le varie classi di farmaci ipoglicemizzanti orali.

<i>Insulino-secretagoghi</i>	<i>Insulino-sensibilizzanti</i>	<i>Inibitori delle <math>\alpha</math>-glucosidasi</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfoniluree</li> <li>- Glimepiride</li> <li>- Gliclazide</li> <li>- Glipizide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acarbose</li> <li>- Voglibose</li> <li>- Miglitolo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glinidi</li> <li>- Repaglinide</li> <li>- Nateglinide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiazolidinedioni</li> <li>- Pioglitazone</li> <li>- Rosiglitazone</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incretine e Incretino-mimetici</li> <li>- Exenatide</li> <li>- Liraglutide</li> <li>- Inibitori della DPP IV (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Alogliptin)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inibitori dei SLGT-2*</li> <li>- Dapaglifozin</li> </ul>

\* Sodium GLucose coTransporter

lulare da una progressiva involuzione anatomica e funzionale e l'eventuale possesso di altri requisiti utili alla prevenzione cardiovascolare.

Anche nel più recente documento di consenso pubblicato congiuntamente dalla ADA e dalla EASD, si afferma che il primo tempo della terapia del diabete di tipo 2 debba consistere, insieme ad un forte impegno rivolto alla modificazione dello stile di vita, nell'impiego della metformina<sup>39</sup>. L'appropriatezza della metformina ha la sua legittimazione nella capacità del farmaco di svolgere un'azione anti-iperglicemizzante, riducendo l'insulinemia ed evitando il rischio di ipoglicemia e di possedere una serie di effetti estranei al metabolismo glucidico (Tab. III) ma strettamente coerenti con l'obiettivo primario della prevenzione cardiovascolare. In effetti, solo nella coorte di pazienti obesi dello studio UKPDS trattati con metformina e non con la terapia intensiva condotta con insulina o sulfoniluree, si è ottenuta una riduzione della mortalità cardiovascolare del 42% e della patologia coronarica del 39%<sup>40</sup>.

Condividono con la metformina il meccanismo insulino-sensibilizzante i tiazolidinedioni (TZD) o glitazoni, ligandi sintetici dei PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activator Receptors  $\gamma$ ), recettori nucleari che inducono la trascrizione di specifici geni bersaglio coinvolti nell'azione insulinica e nel metabolismo glucidico e lipidico<sup>41</sup>. In rapporto alla distribuzione tessutale dei propri recettori, i TZD hanno nel tessuto adiposo il loro principale bersaglio.

I PPAR $\gamma$  esplicano un ruolo centrale nella differenziazione dei preadipociti in adipociti attraverso l'attivazione dell'"adipocyte determination and differentiation factor 1" (ADDF1). Complessivamente, i TZD stimolano la liposintesi a livello adipocitico, riducono la liberazione di FFA ed aumentano perciò globalmente la capacità del tessuto adiposo, specialmente sottocutaneo, di immagazzinare grasso. Questo meccanismo coordinato di azione comporta una netta riduzione della liberazione di FFA dal tessuto adiposo viscerale, il *primum movens* nella patogenesi della sindrome metabolica, una riduzione della concentrazione plasmatica di FFA ed un richiamo verso il tessuto adiposo dei lipidi patologicamente depositati in tessuti extra-adiposi. L'azione principale dei TZD è perciò quella di riportare i depositi di grasso nella loro sede fisiologica e cioè nel tessuto adiposo sottocutaneo, riducendo così i fenomeni di lipotossicità. Per effetto dei TZD, viene infatti invertito l'anomalo flusso di FFA dai depositi del tessuto adiposo viscerale ai tessuti periferici, con recupero del-

Tabella III - Effetti metabolici della metformina.

---

Non provoca ipoglicemia
↓ Livelli plasmatici di insulina
↓ Peso corporeo (1-2 Kg)
↓ Livelli e ossidazione degli acidi grassi liberi
↓ Livelli di TG e di colesterolo-LDL (10-15%)
↓ Iperlipidemia postprandiale
↑ Colesterolo HDL
↓ Livelli plasmatici di PAI-1
↑ Vasodilatazione flusso-mediata

---

la sensibilità insulinica e, per un'azione diretta sulle cellule  $\beta$ , della secrezione insulinica. Azione e secrezione insulinica vengono perciò promosse entrambe dai TZD, con conseguente normalizzazione del controllo glicemico.

I TZD correggono la disfunzione del tessuto adiposo riducendo la liberazione di FFA, ma anche delle adipochine pro-infiammatorie, capaci di indurre resistenza insulinica (TNF $\alpha$ , resistina ecc.) ed aumentando la secrezione di adiponectina, tipicamente ridotta nei soggetti obesi o affetti da diabete di tipo 2. L'adiponectina aumenta la sensibilità insulinica a livello epatico e si correla con la quantità di grasso presente nel fegato sia prima che dopo la somministrazione di TZD.

Dalle modificazioni indotte sul metabolismo dei lipidi, derivano gli effetti osservati sull'assetto lipidico del siero. Il minore afflusso di FFA al fegato, oltre a determinare una netta riduzione della produzione epatica di glucosio, si riflette in una diminuzione della sintesi di trigliceridi, apoB1 e VLDL ed in un aumento del colesterolo HDL. Queste modificazioni sono particolarmente evidenti per il pioglitazone, che è in grado di correggere la dislipidemia diabetica, un importante fattore di rischio cardiovascolare, inducendo una riduzione della concentrazione plasmatica di trigliceridi del 12-15%, un aumento della concentrazione di colesterolo HDL del 15% ed una riduzione delle particelle LDL piccole e dense <sup>42</sup>. L'efficacia terapeutica del pioglitazone, sia in senso ipoglicemizzante che ipolipidemizzante, è stata valutata in una serie di studi eseguiti in confronto o in associazione con la metformina e la gliclazide (Quartet Study) <sup>43-46</sup>.

Accanto agli effetti svolti sul metabolismo glucidico e lipidico, i TZD hanno dimostrato di possedere anche proprietà anti-infiammatorie ed anti-aterogene. Migliorano la funzione endoteliale, il che si traduce in un aumento della vasodilatazione NO-dipendente, nella riduzione della endotelina-1, della microalbuminuria e della stessa pressione arteriosa; riducono inoltre la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei monociti macrofagi forniti di recettori PPAR $\gamma$  e, quindi, la formazione di cellule schiumose. Questi effetti sono secondari alla ridotta espressione di NF $\kappa$ B, considerato il centro della risposta infiammatoria, di TNF $\alpha$ , IL5, MCP-1, MMP-9 e delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1, mentre vi è un aumento di IL-10 e di adiponectina <sup>47</sup>.

A questa classe di farmaci è anche attribuita una riduzione della PCR come di altri indici della fase acuta, del PAI-1 e della generazione in vitro di radicali liberi di ossigeno da parte dei monociti. La riduzione della concentrazione plasmatica del PAI-1 e del fibrinogeno, contrasta la tendenza trombofilica propria del diabete e della sindrome metabolica.

Gli effetti pleiotropici dei TZD ne giustificano l'impiego fin dall'esordio del diabete di tipo 2, da soli o in associazione alla metformina, con l'obiettivo specifico di prevenire la cardiopatia coronarica <sup>48</sup>. Confortano, a questo proposito, i risultati di alcuni studi e, fra questi, lo studio PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events), uno studio randomizzato in doppio cieco, contro placebo, che ha valutato l'efficacia della terapia con pioglitazone nel ridurre il rischio cardiovascolare in oltre 5000 pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio per eventi cardiovascolari <sup>49</sup>. Nello studio PROactive l'aggiunta di pioglitazone alla terapia in atto ha determinato, dopo un follow-up di 34.5 mesi, una riduzione significativa del 16% ( $p=0.027$ )

di un end-point composito costituito da infarto del miocardio non fatale, ictus e morte da ogni causa e del reinfarto del 28% ( $p=0.045$ ).

La protezione cardiovascolare esercitata dal pioglitazone nello studio PROactive non può essere attribuita alla riduzione, abbastanza modesta, dello 0.5%, della HbA1c. Un ruolo deve essere assegnato alle modificazioni dell'assetto lipidico del siero, in particolare all'aumento dell'8% del colesterolo HDL ed alla riduzione dei trigliceridi del 13%, alla riduzione, se pur lieve, della pressione arteriosa sistolica (3 mmHg), agli effetti anti-infiammatori del farmaco e, in ultima analisi, alla riduzione della resistenza insulinica<sup>50</sup>.

Risultati indiretti sull'efficacia del pioglitazone nella prevenzione degli eventi cardiovascolari vengono anche dagli studi che hanno come obiettivo la regressione della placca aterosclerotica o dello spessore medio-intimale (IMT) della carotide.

Nello studio PERISCOPE<sup>51</sup>, si è confrontato l'effetto del trattamento con glibenclamide o pioglitazone sull'evoluzione di una placca aterosclerotica coronarica, indagata con ultrasonografia intravascolare. Solo con il pioglitazone si è ottenuta una regressione della placca che, viceversa, è aumentata nei pazienti trattati con glibenclamide. Di nuovo, questo effetto non può essere ragionevolmente attribuito ad una riduzione dello 0.19% dell'emoglobina glicata ma, con maggiore fondatezza, alle modificazioni dell'assetto lipidico (aumento del colesterolo-HDL e diminuzione dei trigliceridi), alla diminuzione della componente infiammatoria espressa dalla PCR e verosimilmente, anche alla diminuzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. La riduzione della resistenza insulinica e dell'iperinsulinemia, infine, può considerarsi alla base di questi vari effetti.

Sulla stessa linea i risultati dello studio CHICAGO<sup>52</sup>, che ha confrontato l'effetto di glibenclamide e pioglitazone sullo spessore medio-intimale della parete della carotide interna. Il trattamento con pioglitazone ha provocato una regressione significativa della CIMT che, viceversa, ha mostrato un aumento nei soggetti trattati con glibenclamide. Un'analisi statistica recente, volta a chiarire quale dei parametri metabolici modificati dal pioglitazone potesse essere correlato con la riduzione della IMT, ha dimostrato, in effetti, come solo l'aumento del colesterolo-HDL e della sensibilità insulinica abbiano un ruolo nel produrre questo risultato.

I tiazolidinedioni svolgono anche un'azione di protezione nei confronti delle cellule  $\beta$  e di conservazione della secrezione insulinica. Nello studio PROactive è stata infatti osservata una riduzione altamente significativa, del 53%, del numero dei pazienti passati ad una terapia insulinica permanente<sup>49</sup>. Il risultato è da attribuire alla riduzione della resistenza insulinica e dello stress funzionale cui le isole vanno soggette e alla rimozione della lipotossicità responsabile della apoptosi delle cellule  $\beta$ .

L'effetto di conservazione della massa e della funzione  $\beta$ -cellulare in pazienti diabetici è stato chiaramente dimostrato anche dallo studio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), che ha confrontato, in una vasta serie di diabetici di tipo 2, l'efficacia del rosiglitazone (4 mg/die) verso la metformina (0.5-1 g/die) e la glibenclamide (2.5-7.5 mg/die)<sup>53</sup>. I pazienti in terapia con rosiglitazone hanno mostrato la più lunga efficacia della terapia ipoglicemizzante orale, intesa come periodo in cui l'HbA1c si è mantenuta al di sotto del 7% (57 mesi), contro i 45 mesi della metformina e i 33 mesi della glibenclamide.

A differenza dei farmaci insulino-sensibilizzanti, gli insulino-secretagoghi e, fra questi, in particolare, le sulfoniluree e le glinidi, stimolano la secrezione insulinica, comportano un rischio ipoglicemico, accelerano l'involutione funzionale delle cellule  $\beta$ <sup>54</sup> e, almeno per alcuni di questi farmaci non forniti di  $\beta$ -selettività, si è supposto un effetto inibitorio sul precondizionamento ischemico del miocardio. Per questi motivi, non dovrebbero essere preferiti come farmaci di prima linea agli insulino-sensibilizzanti. D'altro canto, ove questi ultimi si rivelino insufficienti a mantenere un buon controllo metabolico, è oggi possibile far ricorso agli analoghi del GLP-1 (exenatide o liraglutide) o agli inibitori della dipeptil-peptidasi IV (DPP IV), che producono una stimolazione fisiologica della secrezione insulinica, riproducendo l'effetto incretinico carente nel diabete di tipo 2, stimolando nel contempo il trofismo e la riproduzione  $\beta$ -cellulare. Alle incretine è riconosciuto anche l'effetto di ritardare lo svuotamento gastrico, di indurre un senso di sazietà e, di conseguenza, di ridurre il peso corporeo<sup>55,56</sup>. Più recentemente è stata riconosciuta alle incretine anche una capacità di cardioprotezione.

In sintesi, la terapia ipoglicemizzante del diabete di tipo 2, più conforme all'obiettivo centrale della prevenzione della cardiopatia coronarica, e più in generale delle malattie cardiovascolari, è quella fondata sull'impiego di metformina, TZD ed incretine. Lo spazio terapeutico dell'insulina si colloca in una fase della storia naturale del diabete caratterizzata dall'esaurimento funzionale delle cellule  $\beta$  e quindi non più sensibile all'effetto dei farmaci orali. Per il ruolo che l'iperglicemia ha nell'evocazione delle complicanze cardiovascolari, è importante che, pur graduando l'intensità dell'intervento in rapporto alle condizioni cliniche dei singoli pazienti, si riduca al massimo il tempo di esposizione a valori elevati di glicemia.

La terapia insulinica deve essere condotta in modo da ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. In questo senso è opportuno il ricorso, in primo luogo, ad un'insulina basale, da associare ad un farmaco insulino-sensibilizzante, particolarmente in presenza di obesità o sovrappeso, con l'aggiunta successiva di un analogo ad azione rapida, da somministrare prima del pasto che presenta la maggiore escursione glicemica ed infine, se necessario, prima di ogni pasto (terapia insulinica bolo-basale).

La correzione dell'iperglicemia non esaurisce la terapia del diabete di tipo 2, che deve prevedere la neutralizzazione di tutti i fattori di rischio ereditati dalla SMet (Tab. IV).

*Tabella IV* - Fattori di rischio cardiovascolare nella sindrome da insulino-resistenza e nel diabete di tipo 2.

- 
1. Ipertensione
  2. Dislipidemia diabetica
    - ↑ Trigliceridi; LDL piccole e dense
    - ↓ Colesterolo HDL
  3. Stato pro-infiammatorio
  4. Stato pro-trombotico
  5. Iperglicemia
-

Ai fini della prevenzione della cardiopatia coronarica, il controllo dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia e dello stato pro-trombotico ha un ruolo anche superiore alla cura dell'iperglicemia. Gli studi di prevenzione cardiovascolare, sia primaria che secondaria, eseguiti con le statine, dimostrano che la riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dl e, in presenza di un rischio elevato, al di sotto di 70 mg/dl, previene gli eventi cardiovascolari in una misura variabile dal 30 al 40%, assai superiore a quella consentita dal controllo della glicemia<sup>57</sup>. Analogamente, una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 10 mmHg e diastolica di 5 mmHg come quella ottenuta nello studio UKPDS ha consentito di ottenere una riduzione della mortalità cardiovascolare del 32% ( $p=0.019$ )<sup>58</sup>. Oggi si ritiene, sulla base dello studio HOT, che l'obiettivo della terapia della pressione arteriosa in presenza di altri fattori di rischio, ed in particolare di diabete, debba essere quello di ridurre i valori di pressione sistolica e diastolica al di sotto di 130 e 80 mmHg<sup>59</sup>.

In conclusione, la prevenzione dell'infarto del miocardio nei pazienti diabetici è oggi possibile purché la terapia non tenga conto solo dell'iperglicemia, ma di tutti i fattori di rischio che caratterizzano la malattia. Quando viene attuata precocemente una strategia terapeutica ad ampio raggio, la prevenzione degli eventi cardiovascolari raggiunge, come nello studio Steno 2<sup>60</sup>, la percentuale assai ragguardevole del 59%.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Kannel WB, McGee DL*. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8
- 2) *Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al*. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234
- 3) *Malmberg K, Salim Y, Gerstein DP et al*. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation* 2000; 102:1014
- 4) Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486
- 5) *Lemieux I*. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:795
- 6) *Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL et al*. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2008; 29:777-822
- 7) *Savage DB, Petersen KF, Shulman GI*. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007; 507-20
- 8) *Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al*. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917
- 9) *Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono*. A regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36:232-240
- 10) *Shulman G*. Unraveling the cellular mechanisms of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology* 2004; 19:183
- 11) *Krssak M, Petersen KF, Dresner A et al*. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a <sup>1</sup>HNMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; 42:113

- 12) *Unger RH*. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44:863
- 13) *Unger RH*. Minireview: weapons of lean body Mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144:5159
- 14) *Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA*. Mechanisms of endocrine disease: Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89:463
- 15) *Wisse BE*. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2792
- 16) *Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA*. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2200; 144:2195
- 17) *Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP et al*. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome. *Diabetes* 1992; 41:715-722
- 18) *Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al*. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403-414
- 19) *Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka T et al*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-16
- 20) *Malik S, Wong ND, Franklin SS et al*. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-50
- 21) *Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H et al*. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066-72
- 22) *Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689
- 23) *Dekker JM, Girman C, Rhodes T et al*. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666-673
- 24) *McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al*. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:385-390
- 25) *Klein BE, Klein R, Lee KE*. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790-94
- 26) *Sattar N, McConnachie A, Shaper AG et al*. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371:1927-35
- 27) *Resnick HE, Jones K, Ruotolo Get al*. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861-867
- 28) *Bruno G, Merletti F, Biggeri A et al*. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004; 27:2689-94
- 29) *Diabetes Prevention Program Research Group*. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
- 30) *Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al*. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50
- 31) *Look AHEAD Research Group*. Reduction in weight and cardiovascular Disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1374
- 32) *Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412
- 33) *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Intensive blood-glucose control

- with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53
- 34) *Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 359:1577-89
  - 35) *DCCT/EDIC Study Research Group.* Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53
  - 36) *The ACCORD Study Group.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:2549-59
  - 37) *The ADVANCE Collaborative Group.* Intensive blood glucose lowering and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:2560-72
  - 38) *Abaira C, Duckworth W, McCarren M et al.* Design of the cooperative study on glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003; 17:314
  - 39) *Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32:193
  - 40) *UKPDS Group.* Effects of intensive blood-control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:854
  - 41) *Yki-Jarvinen H.* Drug-therapy: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106
  - 42) *Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al.* A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1547
  - 43) *Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G et al.* A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22:399
  - 44) *Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G et al.* One year glycemic control with a sulphonylurea plus pioglitazone versus a sulphonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1
  - 45) *Schernthaner G, Mathews DR, Charbonnel BH et al.* Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:60-68
  - 46) *Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M et al.* Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:167
  - 47) *Smith U.* Thiazolidinedione-induced effects beyond glycaemic control. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2 (Suppl 1):S24
  - 48) *Kendall DM.* Thiazolidinediones, the case for early use. *Diabetes Care* 2006; 29:154
  - 49) *Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279
  - 50) *Brunetti P.* Efficacy and safety of pioglitazone: the PROactive study. Presented at the European Symposium on Metabolism, Padova, October 12-24, 2006
  - 51) *Nissen SE, Nicholls, Wolski K et al.* Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patient with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:1561
  - 52) *Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al.* Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness. *JAMA* 2006; 296:2572
  - 53) *Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427
  - 54) *Maedler K, Carr RD, Bosco D et al.* Sulphonylurea induced  $\beta$ -cell apoptosis in

- cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:501
- 55) *Drucker DJ D*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the treatment of type 2 diabetes. Preclinical biology and mechanism of action. *Diabetes Care* 2007; 30:1335
  - 56) *Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al*. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372:1240
  - 57) *Ginsberg HN*. Review: efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91:383-392
  - 58) *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-713
  - 59) *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al for the HOT Study Group*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62
  - 60) *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:580