

Colesterolo-HDL e rischio cardiovascolare residuo

La terapia combinata statina/niacina

HDL cholesterol and residual cardiovascular risk. Combined statin/niacin treatment

Summary

In the last few decades cardiovascular risk has been reduced significantly with statins. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduction is the cornerstone of coronary heart disease (CHD) treatment. However, despite intensive statin therapy aimed at keeping LDL-C levels below 100 mg/dL, the residual risk of major cardiovascular events in high risk patients is still high, fuelling the need for other lipid targets. Cohort studies have indicated that a low level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is a strong independent risk factor for CHD, and recent intervention trials have shown that cardiovascular risk is reduced by 2-3% for every 1.0 mg/dL increase in HDL-C. Raising HDL-C is therefore a pivotal strategy for reducing residual risk in patients already optimally treated with statins. On this basis, the European Consensus Panel recommends that the minimum target for HDL-C should be 40 mg/dL in all patients at high risk of cardiovascular events.

Manzato E, Zambon S, Iannella P. HDL cholesterol and residual cardiovascular risk. Combined statin/niacin treatment. *Trends Med* 2009; 9(4):195-204.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Enzo Manzato¹, Sabina Zambon¹, Paride Iannella²

1. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

2. Pharma Project Group srl, Saronno (VA)

Key words:
**cardiovascular
residual
risk
HDL
cholesterol
niacin
statin***

 **Paride Iannella**

Pharma Project Group
Viale Rimembranze 43/A
21047 Saronno -VA-

Negli ultimi trenta anni gli sforzi condotti a più livelli hanno determinato una riduzione sensibile del rischio cardiovascolare (CVD) associato alla dislipidemia^{1,2}. Questi apprezzabili risultati hanno indotto nei clinici una meritata e condivisa euforia distogliendo però, a giudizio di alcuni Autori, l'attenzione da target diversi dal colesterolo-LDL (LDL-C) e di aver indirizzato minori energie e studi clinici su altri potenziali obiettivi, in particolare il colesterolo HDL (HDL-C) ed alcuni marker di flogosi^{3,4}. Le osservazioni di questi Autori si basano su due dati essenziali: 1) la riduzione della mortalità coronarica è prevalentemente associata a più rapide ed efficaci misure nella fase acuta, mentre il numero di nuovi

eventi è stato poco influenzato dalle strategie di prevenzione primaria; 2) anche quando sottoposti a strategie terapeutiche ottimali, ovvero in linea con i target lipidici fissati dalle Linee Guida, i pazienti conservano un *rischio residuo* di nuovi eventi ancora troppo ampio. In conseguenza di queste osservazioni è utile valutare quale sia l'ampiezza del rischio residuo nei pazienti in trattamento ipolipemizzante, e quali *ulteriori misure* siano prospettabili sin da oggi per ridurre tale eccedenza.

Il rischio residuo

Tutte le Linee Guida di prevenzione cardiovascolare pongono le LDL in posizione cruciale, e per quanto sia segnalato il ruolo anche di altri fatto-

ri (di rischio o di protezione), in primo luogo delle HDL, l'enfasi è posta prevalentemente sulle LDL, pur con qualche differenziazione fra i documenti: per esempio le Linee Guida canadesi, pongono maggior attenzione al rapporto colesterolo totale/HDL (ratio ottimale TC/HDL < 4), una condizione difficilmente raggiungibile in molti pazienti con la sola riduzione delle LDL, sottolineando così il ruolo comprimario delle HDL⁵. Il diverso atteggiamento auspicato nei confronti delle HDL nasce dall'osservazione che, nonostante il conseguimento in alcuni studi di intervento di valori di LDL particolarmente bassi, in alcuni casi 60-70 mg/dL, il rischio non si è ridotto nella misura attesa. Questo dato è ben evidente nello studio PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT), dove 2.099 pazienti del braccio in trattamento aggressivo (atorvatastatina 80 mg/die;

LDL=62 mg/dL) sono andati incontro a 174 eventi, mentre i 2.063 pazienti in trattamento blando (pravastatina 40 mg/die; LDL=95 mg/dL) sono andati incontro a 206 eventi. In figura 1 questi risultati sono rappresentati in termini di riduzione del rischio relativo e di rischio residuo.

A questo punto si pongono due domande: 1) per essere giudicato soddisfacente, di quanto dovrebbe essere ancora ridotto il rischio residuo? 2) Esiste un target diverso dalle LDL sul quale intervenire per ridurre il rischio residuo?

Una riduzione *addizionale* del rischio cardiovascolare residuo del 50-60% sarebbe in linea teorica assimilabile a quella che si ottiene per alcune infezioni batteriche con la profilassi antibiotica, un obiettivo non solo ambizioso ma poco realistico. Con un approccio più pragmatico si può invece assumere che nel caso della prevenzione cardiovascolare, l'evento evitato (infar-

to, ictus, angioplastica, etc) è talmente grave, costoso e cronico, che anche riduzioni addizionali più modeste (20-30%) del rischio residuo appaiono utili ed urgenti. Allo stato dei fatti riduzioni di tale ampiezza sembrano possibili intervenendo più energicamente sulle HDL. Per tali ragioni, negli ultimi anni sono stati costituiti numerosi panel internazionali con l'obiettivo di esplicitare i benefici associati all'incremento delle HDL e di fornire indicazioni sulle strategie disponibili per raggiungere tale obiettivo^{7,8}.

HDL e rischio cardiovascolare

La relazione inversa fra colesterolo HDL ed eventi cardiovascolari è documentata sia da studi epidemiologici sia da trial clinici; inoltre, negli ultimi 10 anni studi di ultrasonografia intracoronarica (IVUS) e di ecografia delle carotidi hanno consentito di verificare *anche* l'esistenza di una relazione diretta fra aumento delle HDL e inibizione-regressione delle placche coronariche e carotidee, marker surrogati di eventi clinici^{1,9,10}.

Per comprendere quanto sia forte la relazione fra CHD e HDL è utile confrontarla con quella che regola il rapporto fra CHD ed LDL (figura 2). La pendenza delle due curve di figura 2 esprime bene il maggior impatto delle HDL sul rischio coronarico rispetto alle LDL.

Nel Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) condotto su 2.531 pazienti con diagnosi di CHD e **bassi livelli di HDL** all'inclusione (~32 mg/dL), il tratta-

Figura 1. Effetti su mortalità ed eventi cardiovascolari maggiori dopo 2.5 anni di trattamento con atorvastatina 80 mg/die (linea arancione) rispetto a pravastatina 40 mg/die (linea rossa). L'area sotto la curva di atorvastatina rappresenta il rischio eccedente di eventi (84%). (Dati da Cannon CP et al 2004⁶).

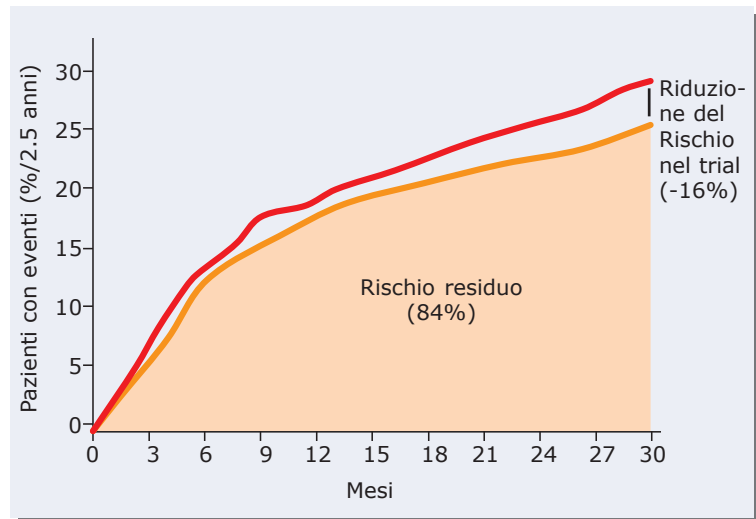
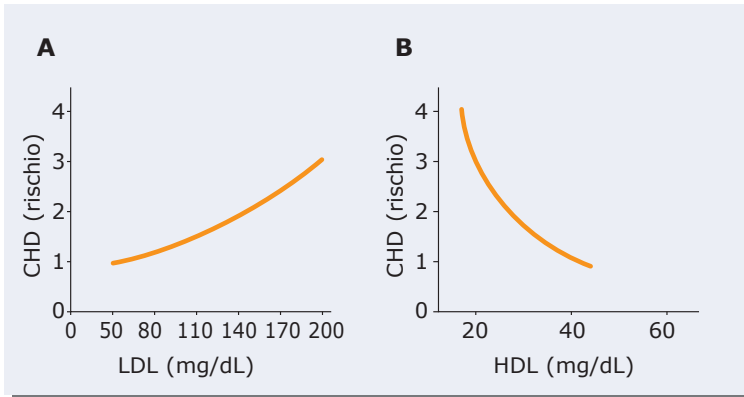


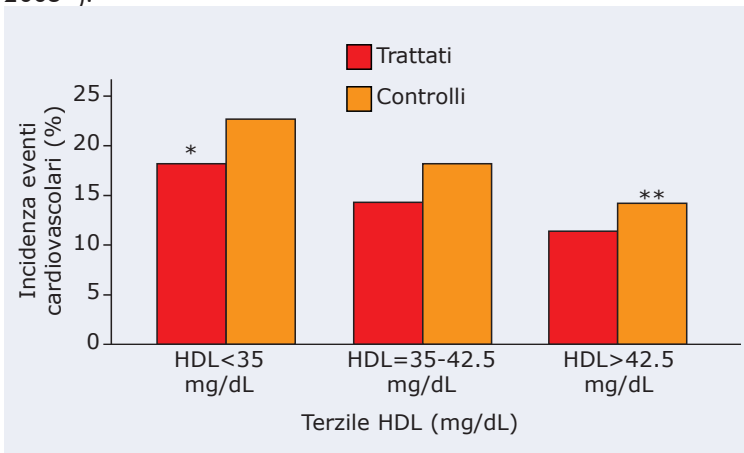
Figura 2. Relazione fra concentrazioni delle LDL (pannello A) e delle HDL (pannello B) e rischio coronarico. La pendenza della curva in (B) è circa tre volte maggiore che in (A).



mento con gemfibrozil ha incrementato le HDL da 31.5 a 33.4 mg/dL (+9%), senza alterazioni significative di altri parametri lipidici¹¹. In questo studio quindi, la riduzione a 5.1 anni del rischio di infarti fatali (-22%) e di ictus (-27%) poteva essere attribuita prevalentemente, se non esclusivamente, all'incremento delle HDL. Risultati ancora più interessanti sono quelli provenienti da una meta-analisi su 90.056 pazienti inclusi, che ha consentito di stratificare la riduzione del rischio sulla base

dei valori di HDL in pazienti trattati con statine (figura 3). I benefici di una differenza di almeno 7.2 mg/dL di HDL fra il primo ed il terzo terzile sono ben visibili se si compara l'altezza della colonna dei controlli del terzo terzile (HDL >42.5 mg/dL) (***) con quella dei trattati del primo terzile (HDL <35 mg/dL) (*). L'altezza (il rischio) è maggiore nel primo gruppo: ciò significa che i pazienti **non trattati ma con valori di HDL > 42,5 mg/dL sono stati più protetti dagli eventi di quelli**

Figura 3. Effetto delle HDL sul rischio cardiovascolare a parità di riduzione delle LDL. La suddivisione dei pazienti in 3 terzili evidenzia un incremento di RR di circa il 60% fra il terzile più basso (HDL <35 mg/dL) e quello più alto (HDL >42.5 mg/dL). (Dati da Baigent C et al 2005¹²).



trattati con statina, ma con HDL <35 mg/dL.

In quali pazienti incrementare le HDL

Le linee guida NCEP-III definiscono come *desiderabili* valori di HDL >40 mg/dL negli uomini e >50 mg/dL nelle donne¹³. Questi due valori soglia non distinguono però la prevenzione primaria da quella secondaria, e ciò indica, ancora una volta, la minore attenzione prestata a questo marker rispetto alle LDL. Alla luce dei dati provenienti dagli studi sin qui citati, si potrebbero auspicare come desiderabili tali valori nella prevenzione primaria, con un ulteriore incremento nei pazienti ad alto rischio. Purtroppo i riscontri oggettivi sia in prevenzione primaria che secondaria sono molto distanti dai valori minimi desiderabili. Una *survey* del 2005 condotta in 10 Paesi europei su 8.545 soggetti ha evidenziato che il 35% dei soggetti valutati aveva valori di HDL minori dei valori soglia prima citati, con punte molto maggiori, fra cui l'Italia (43% degli esaminati)¹⁴.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, è interessante notare che bassi livelli di HDL si registrano anche in elevate percentuali di pazienti inclusi nei bracci in trattamento attivo degli studi clinici: nello studio LIPID i valori medi all'inclusione erano di circa 36 mg/dL, con valori medi dopo 6.2 anni di trattamento con pravastatina pari a circa 38 mg/dL, ben al di sotto della soglia NCEP-III per i soggetti a basso rischio¹⁵. Sulla base dei dati epidemiologici e clinici attualmente di-

Tabella 1. Effetti di varie misure farmacologiche su trigliceridi ed HDL.

Trattamento	LDL-C	HDL-C	TG	Evidenze cliniche
Statine	-18-55%	+5-15%	-7-30%	Numerose e forti per riduzione eventi e regressione di placca.
Fibrati	-5-20%	+10-35%	-20-50%	Buone per riduzione eventi clinici e regressione di placca; ampiezza della riduzione eventi più modesta rispetto a statine.
Niacina	-5-20%	+15-35%	-20-50%	Rare per riduzione eventi clinici (solo trial di combinazione); buone per regressione di placca.

sponibili, tutti i pazienti con HDL ≤ 40 mg/dL dovrebbero adottare misure dello stile di vita volte a migliorare questo parametro; nei pazienti obesi e/o con diabete la correzione dell'insulinoresistenza migliora il profilo lipidico e tali misure vanno adottate prima di iniziare il trattamento con una statina; ove le misure adottate non abbiano raggiunto un valore HDL >40 mg/dL, andrebbero adottate misure farmacologiche specifiche, con somministrazione di una statina in prima linea e, se necessario, con terapia combinata statina/niacina^{8,16}.

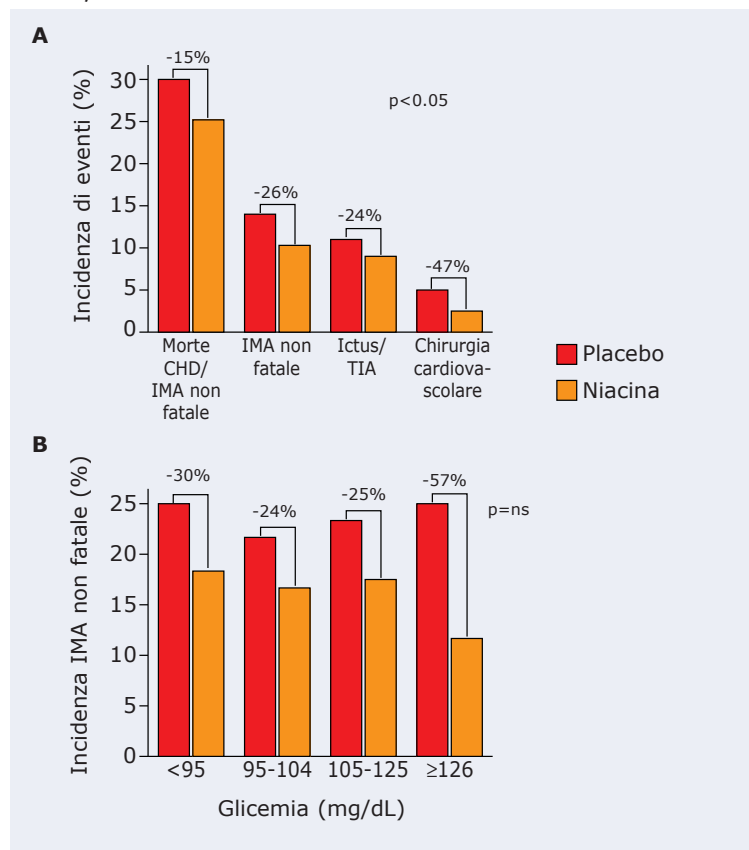
Strategie per incrementare le HDL

Le concentrazioni plasmatiche di HDL sono sensibili a vari stimoli, in modo particolare alla riduzione della massa grassa (ove richiesto), alla correzione dell'insulino-resistenza ed all'esercizio fisico aerobio. Queste misure possono risultare utili quando i livelli basali sono prossimi a quelli desiderabili, poiché raramente tali interventi inducono incrementi $>10\%$. Le misure farmacologiche prevedono tre classi di farmaci: statine, fibrati e niacina o l'associazione di

più molecole (tabella 1). L'impiego della niacina è ben noto sin dalla metà degli anni '50, quando fu dimostrato che questa molecola riduceva ampiamente i trigliceridi ed aumentava il colesterolo HDL¹⁷.

Nella successiva decade, la molecola fu sottoposta a valutazioni cliniche ed angiografiche, dimostrando che la sua somministrazione si associava a regressione della placca aterosclerotica¹⁸. In studi succes-

Figura 4. Effetti della prevenzione con niacina in pazienti con diagnosi di malattia coronarica (A); gli effetti risultano indipendenti dalla glicemia (B). (Dati da CDP Research Group 1975²⁰ e Canner PL 2005¹⁹).



sivi, la molecola ha mostrato di aumentare in particolare le frazioni HDL-2 ed HDL-3; inoltre, a fronte di una riduzione modesta delle LDL (~10%), essa riduce le VLDL, la Proteina C-Reattiva, il fibrinogeno e la formazione di LDL piccole e dense (LDL_{pd}), una sottopopolazione altamente aterogena, facendo quindi virare il profilo lipidico in senso anti-aterogeno ed anti-infiammatorio¹⁹.

La niacina ha dimostrato di agire sia sulla placca, rallentandone l'accrescimento, sia di ridurre gli eventi clinici; questi effetti sono stati osservati sia in studi clinici nei quali la molecola è stata impiegata da solo sia in studi di associazione, di seguito esaminati.

Niacina in monoterapia

Nel Coronary Drug Project (CDP) 3.908 pazienti maschi (30-64 aa) con diagnosi di malattia coronarica furono randomizzati al trattamento con niacina (n=1.119) o al tratta-

mento con placebo (n=2.789) per oltre 6 annidi follow-up^{10,21}. In figura 4 sono sintetizzati i principali risultati dello studio.

E' interessante notare che mentre la mortalità per eventi coronarici è risultata poco influenzata dal trattamento, la riduzione di infarti coronarici non fatali (-26%) e cerebrali (-24%) è risultata di ampiezza simile a quella che sarà registrata due decenni dopo con statine. Molto ampia è risultata anche la riduzione del rischio di bypass aorto-coronarico (-47%; p<0.05). Una subanalisi di questo studio ha confermato che i benefici sul rischio di IMA erano indipendenti dai valori basali di glicemia, con un tasso di eventi prossimo al 10% sia per glicemia basale <95 mg/dL sia per glicemia basale >126 mg/dL.

Associazione simvastatina/niacina

Gli studi più recenti con niacina sono trial di combinazione, prevalentemente con sta-

tine e fibrati. Dei numerosi studi clinici di associazione sono di seguito riportati i due più importanti, nei quali niacina è stata associata a simvastatina: lo studio HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) e lo studio ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol).

Studio HATS

In questo trial 160 pazienti con malattia coronarica, bassi valori di HDL (<40 mg/dL) e livelli di LDL nei limiti, sono stati allocati al trattamento con niacina (media di 2.4 g/die) in aggiunta al trattamento con simvastatina (media di 13 mg/die) per tre anni²³. A fronte di un incremento delle HDL del 29%, nei pazienti in terapia combinata si è osservata una sensibile riduzione media delle stenosi su 9 segmenti prossimali dell'arteria coronarica precedentemente individuate (figura 5A).

Come per il CDP, anche in una recente sub-analisi di que-

Figura 5. Variazione delle stenosi in pazienti randomizzati a vari trattamenti. Nel pannello (A) i risultati si riferiscono all'intera popolazione studiata. Nel pannello (B) variazioni relative alla sottopopolazione con sindrome metabolica (SM). Nel pannello (C) riduzione degli eventi clinici. (Dati da Brown BG et al 2001²³ e Vittone F et al 2007²⁴).

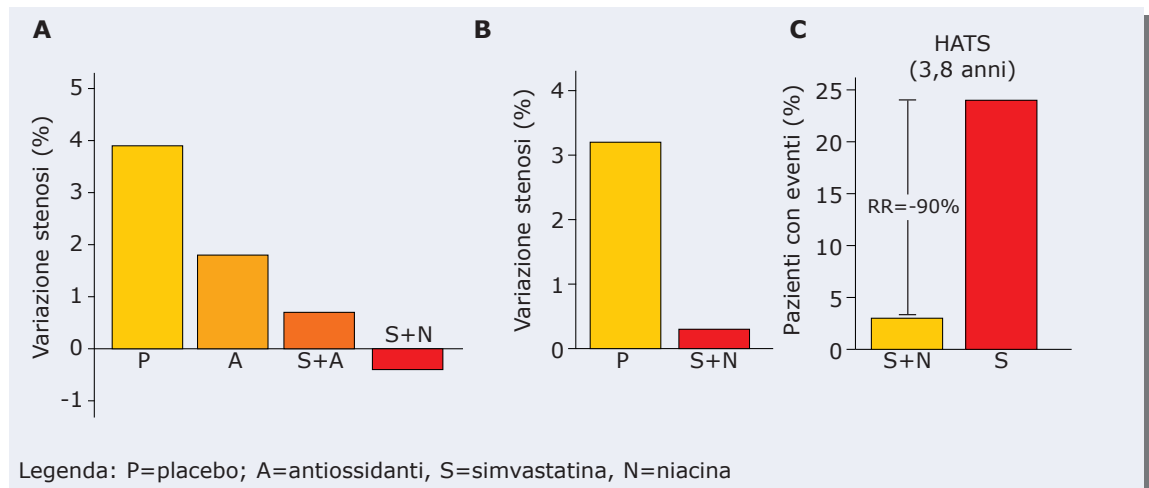
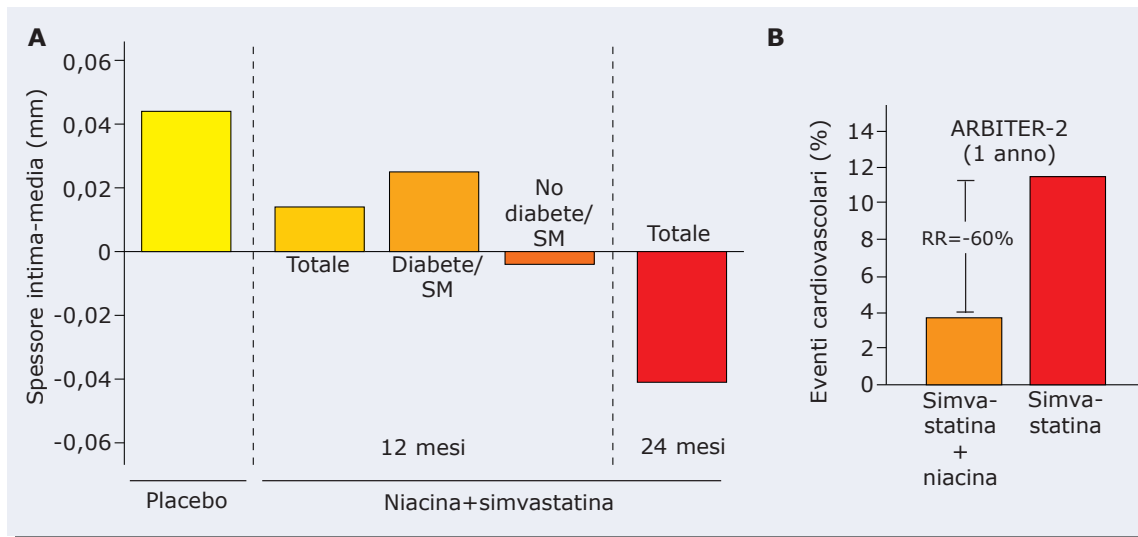


Figura 6. In (A) effetti dell'aggiunta di niacina a trattamento con simvastatina sulla progressione del CIMT: appare evidente il ruolo aterogeno del diabete. In (B) effetti del trattamento combinato sugli eventi clinici. (Dati da Taylor AJ 2004²⁵ e Taylor A 2006²⁶).



sto studio è stato verificato che l'efficacia della terapia con niacina non è influenzata dai valori glicemici e dal grado di insulino-resistenza, essendo i benefici clinici sovrapponibili a quelli registrati nei pazienti con sindrome metabolica (figura 5B).

A fronte di questi positivi effetti registrati sulla placca si è registrata una impressionante riduzione del rischio relativo (-90%) di eventi cardiovascolari maggiori (infarti, ictus e rivascolarizzazioni) dopo 38 mesi di follow-up, purtroppo al limite della significatività statistica a causa del basso numero di inclusi (figura 5C). Benché questo risultato sia statisticamente poco significativo, si tratta del miglior risultato mai ottenuto in una studio di intervento con ipolipemizzanti.

Studio ARBITER

I benefici della somministrazione congiunta di niacina extended-release (ER) alla dose media di 1 g/die e di simvasta-

tina (dose media 37 mg/die) rispetto alla sola simvastatina sono stati esplorati nello studio ARBITER-2, con follow-up a 12 mesi, e nella sua estensione a 24 mesi (ARBITER-3), entrambi aventi come endpoint la variazione dello spessore del complesso intima-media carotideo (CIMT)^{25,26}. In questi due studi l'aggiunta di niacina ha incrementato le HDL di un ulteriore 23% e ridotto sensibilmente la progressione aterosclerotica sin dal primo anno, con elevata significatività dopo 24 mesi di trattamento (figura 6A).

Questi dati dimostrano che l'incremento delle HDL indotto dalla niacina è altamente efficace sulla placca indipendentemente dalla riduzione delle LDL (statina) e, benché l'ARBITER non sia stato disegnato per misurare endpoint clinici, è noto che la riduzione dello spessore intima-media è un marker surrogato affidabile di eventi sia cerebrovascolari che cardiovascolari²⁷. La relazione fra spessore

CIMT ed eventi cardiovascolari è stata confermata anche in questo studio dalla registrazione degli eventi occorsi durante il follow-up. Nei 78 pazienti valutabili del braccio simvastatina/niacina si sono verificati 4 eventi cardiovascolari maggiori (1 infarto fatale, 2 sindromi coronariche acute ed 1 rivascolarizzazione) contro 11 eventi registrati nei 71 pazienti in monoterapia con simvastatina (2 infarti fatali, 1 ictus, 2 sindromi coronariche acute, 4 rivascolarizzazioni e 2 eventi periferici). Anche in questo caso la riduzione di RR è risultata prossima al 60%, ma con bassa potenza statistica (figura 6B).

Niacina: aumentare la compliance

Alla luce di quanto sin qui riportato la niacina appare come un farmaco di eccezionale interesse clinico nel paziente con dislipidemia mista, in particolare quella che si osserva in presenza di eccessiva

adiposità viscerale e più in generale nella sindrome metabolica, caratterizzata da LDL poco alterate per quantità ma di dimensioni più piccole (LDL_{pd}), ipetrigliceridemia e bassi valori di HDL. Purtroppo i benefici che si associano alla sua somministrazione sono controbilanciati dalla scarsa compliance: il 30% dei pazienti non è in grado di assumere il farmaco per via del vasodilatazione cutanea con arrossamento (flushing) e prurito e nei rimanenti è spesso necessario ridurre il dosaggio per garantire la continuità dell'assunzione. Le strade perseguite per ridurre questo effetto collaterale sono state sostanzialmente due:

- modificare la formulazione farmaceutica;
- utilizzare la niacina in associazione da un inibitore del flushing.

Niacina extended release (ER)

La niacina IR (rilascio immediato) è stata oggetto di varie

modifiche farmaceutiche finalizzate a rallentare l'assorbimento e, conseguentemente i picchi plasmatici, ritenuti responsabili della **vasodilatazione cutanea**. Verso la metà degli anni '90 fu brevettata una formulazione a matrice di gel, capace di rilasciare la molecola nell'arco di 8-12 ore (Niacina ER), con basse concentrazioni di picco, raggiunte lentamente dopo circa 6-8 ore dall'assunzione²⁸. L'equivalenza biologica e clinica della formulazione ER con quella tradizionale è stata comprovata da vari studi clinici (figura 7A). Questa formulazione consente di ridurre gli episodi di flushing a pochi casi/mese, con un adattamento progressivo nel tempo che stabilizza gli episodi su valori relativamente bassi a partire dal terzo mese (figura 7B).

Niacina/laropirant

L'adozione di un inibitore del flushing si basa sulle recenti scoperte circa i meccanismi fisiopatologici della vasodila-

tazione cutanea dopo assunzione di niacina. Il meccanismo d'azione della niacina è mediato dal legame con il recettore GPR109A, anche noto nell'uomo come recettore HM74A, presente sulla membrana plasmatica degli adipociti, sia nel tessuto adiposo chiaro che in quello scuro^{31,32}. L'attivazione di questo recettore, attraverso la cascata del cAMP porta ad intensa lipolisi con liberazione di acidi grassi liberi (FFA) che, attraverso la circolazione sistemica raggiungono l'epatocita dove inibiscono la sintesi dei trigliceridi ed il rilascio delle VLDL. Queste, attraverso il probabile intervento della Cholesterol Ester Transfer Protein (CEPT) determinano gli effetti finali su HDL (aumento) ed LDL (riduzione)³³.

Il recettore HM74A è però presente anche sulla membrana delle cellule di Langerhans disseminate nel tessuto cutaneo e sottocutaneo³⁴. L'attivazione del recettore su queste cellule è responsabile della

Figura 7. Flushing (pannello A) della formulazione di niacina a rilascio controllato (ER) rispetto alla formulazione tradizionale (IR) Nel pannello B sono riportati gli effetti biologici della formulazione ER in relazione alla dose. (Dati da McGovern M 2005²⁹, Knopp RH 1998³⁰).

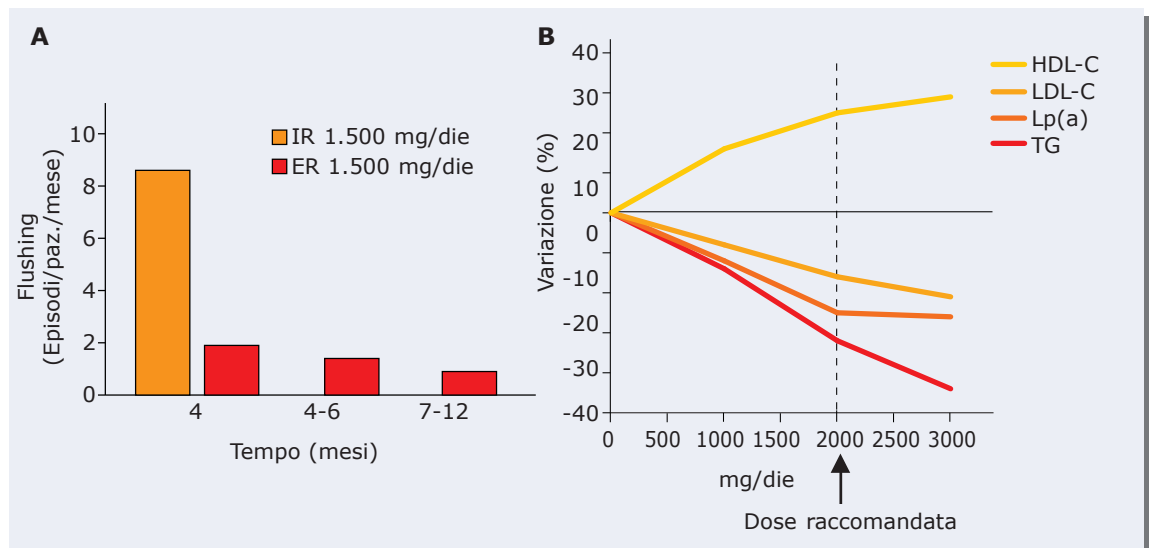
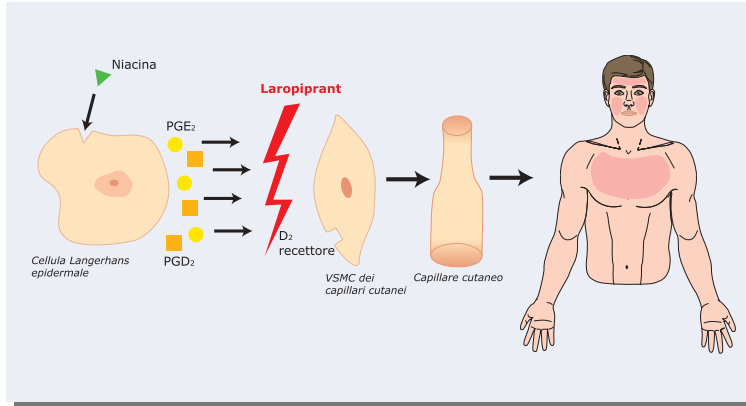


Figura 8. Meccanismo d'azione di laropiprant sul'inibizione della vasodilatazione cutanea mediata da niacina.



vasodilatazione cutanea che si osserva subito dopo assunzione di niacina orale, ma anche dopo assorbimento percutaneo della molecola³⁵. L'attivazione delle cellule di Langerhans attiva la cascata dei prostanoidei con rilascio di prostaglandine D2 (PGD2) ed E2 (PGE2) che, diffondendo nel derma attivano i recettori DP1 ed EP2/EP4 presenti sulle cellule della muscolatura liscia (VSMC) dei capillari cutanei, che vanno incontro ad intensa e rapida vasodilatazione³⁶. Il meccanismo di vasodilatazione sin qui descritto e rappresentato in figura 8 può essere interrotto in vari punti: la recente scoperta di un inibitore competitivo per il recettore DP1 presente sulle VSMC dei vasi cutanei, il laropiprant (MK-0524), ha dimostrato di inibire sensibilmente il flushing niacina-mediato³⁶.

Gli effetti di laropiprant più niacina stati valutati positivamente sia in modelli animali sia in soggetti sani, con riduzioni della vasodilatazione cutanea di oltre il 50% rispetto alla sola niacina³⁶.

I benefici dell'aggiunta di niacina a precedente trattamento con simvastatina (40 mg/die) o simvastatina/ezetimibe (40/10 mg/die) sugli end point clinici sono in corso di valutazione nella coorte dei pazienti del Heart Protection Study (HPS). I risultati di questo proseguimento dell'HPS, definito HPS2-THRIVE (Heart Protection Study-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) valuterà l'effetto dell'aggiunta di niacina (2 g/die) più laropiprant (40 mg/die) verso placebo nei circa 20.000 pazienti già in trattamento con gli schemi di cui sopra e dopo randomizzazione in due bracci di circa 10.000 pazienti cadauno. I risultati preliminari di questo studio sono attesi per il 2011.

Conclusioni

L'incremento delle HDL è emerso prepotentemente negli ultimi anni come un target di grande interesse clinico, nonostante il fallimento di studi di intervento miranti a raggiungere questo obiettivo con

molecole di nuova concezione che, purtroppo, si sono dimostrate insitamente gravate da rischi ancora non ben definiti (torcetrapib). Complessivamente, i dati ad oggi disponibili indicano che l'aggiunta di niacina a pazienti in prevenzione secondaria già in trattamento ottimale con una statina (LDL <100 mg/dL) migliora sensibilmente la prognosi, con un riduzione del rischio di nuovi eventi pressoché doppio rispetto alla monoterapia. I benefici sembrano associati all'incremento delle HDL ed indipendenti dal guadagno già ottenuto sulle LDL. Allo stato attuale, questa terapia è l'unica facilmente accessibile per costo e sicurezza.

Le reazioni avverse sono quelle tipiche della niacina (flushing) ed oggi più modeste grazie alla disponibilità della formulazione a rilascio prolungato o dell'associazione con laropiprant. Il rischio di alterazioni del profilo glucidico appare trascurabile ed i benefici nel paziente diabetico o con sindrome metabolica potrebbero essere anche maggiori di quelli riscontrati nella popolazione generale. Fermo restando che sulla base delle linee guida le LDL rimangono il target primario, i risultati provenienti dai trial sino ad oggi condotti con la terapia combinata statina/niacina suggeriscono un consistente beneficio in tutti i pazienti trattati, in particolare in quelli con valori di HDL <40 mg/dL, che costituiscono il target ottimale in prevenzione primaria e, ancora di più in prevenzione secondaria. **TM**

Bibliografia

1. **Castelli WP.** Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease — the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4(suppl A):5A-10A.
2. **Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al.** Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84:238-244.
3. **Davidson MH.** Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(9A):3K-13K.
4. **Superko RH, King S.** Is lowering low-density lipoprotein an effective strategy to reduce cardiac risk? *Circulation* 2008; 117:560-568.
5. **Genest J, Frohlich J, Fodor G, et al.** Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169:921-924.
6. **Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.** Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
7. **Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, et al.** European Consensus Panel on HDL-C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1253-1268.
8. **Pedersen TR, Assman G, Bas-sand JP, et al;** on behalf of the European Expert Panel. Reducing residual cardiovascular risk: the relevance of rising high density lipoprotein cholesterol in patients on cholesterol lowering treatment. *Diab vasc Dis Res* 2006; 3(Suppl 2):S1-S12.
9. **Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al.** Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-2838.
10. **Vogt A, Kassner U, Hostalek U, et al.** Correction of low HDL cholesterol to reduce cardiovascular risk: practical considerations relating to the therapeutic use of prolonged-release nicotinic acid (Niaspan). *Int J Clin Pract* 2007; 61:1914-1921.
11. **Rubins HB Collins D, Wittes JT, et al.** Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1585-1591.
12. **Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
13. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** 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; 285:2486-2497.
14. **Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F, et al.** High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1927-1934.
15. **The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
16. **Altschul R, Hoffer A, Stephen JD.** Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem* 1955; 54:558-559.
17. **Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L, et al;** European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:665-682.
18. **Ost CR Stenson R.** Regression of atherosclerosis during nicotinic acid therapy: study in man by means of repeated arteriographies. In Altschul R (Ed.) *Niacin in vascular disorder and hyperlipidemia.* Fort Lauderdale, Fla: Charles C. Thomas; 1964:245-262.
19. **Carlson LA.** Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005; 258:94-114.
20. **Coronary Drug Project Research Group.** Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231:360-381.
21. **Berge KG, Canner PL.** Coronary drug project: experience with niacin. *Coronary Drug Project Research Group.* *Eur Clin J Pharmacol* 1991; 40 (Suppl. 1):S49-S51.
22. **Canner PL, Furberg CD, Ter-rin ML, et al.** Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005; 95:254-257.
23. **Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al.** Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-1592.
24. **Vittone F, Chait A, Morse JS, et al.** Niacin plus Simvastatin Reduces Coronary Stenosis Progression Among Patients with Metabolic Syndrome Despite a Modest Increase in Insulin Resistance: A Subgroup Analysis of the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS). *J Clin Lipidol* 2007; 1:203-210.

25. **Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.** Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110:3512-3517.
26. **Taylor A, Lee HJ, Sullenberger LE.** The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2243-2250.
27. **Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al.** The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269.
28. **Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, et al.** Treatment Effect of Niaspan, a Controlled-release Niacin, in Patients With Hypercholesterolemia: A Placebo-controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996; 1:195-202.
29. **McGovern M.** Niaspan: creating a new concept for raising HDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl F):F41-F47.
30. **Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al.** Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night *vs* plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47:1097-1104.
31. **Soga T, Kamohara M, Takasaki J et al.** Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303:364-369.
32. **Soudijn W, van Wijngaarden I, Ijzerman AP.** Nicotinic acid receptor subtypes and their ligands. *Med Res Rev* 2007; 27:417-433.
33. **Bodor ET, Offermanns S.** Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 2008; 153:S68-S75.
34. **Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y et al.** Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2637-2646.
35. **Benyò Z, Gille A, Bennet CL et al.** Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal Langerhans cells. *Mol Pharmacol* 2006; 70:1844-1849.
36. **Cheng K, Wu TJ, Wu KK et al.** Antagonism of prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilatation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:6682-6687.