

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA NEL DIABETICO: SIAMO ANCORA POCO AGGRESSIVI?

A. Murrone, A. Santucci, C. Cavallini

**Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari,
Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia.**

Il Diabete Mellito (DM) ha una prevalenza molto elevata nel mondo occidentale, con un numero totale di soggetti diabetici previsto in notevole aumento nel prossimo decennio. La potenza del DM come fattore di rischio CardioVascolare (CV) è ampiamente dimostrata nei suoi meccanismi fisiopatologici. L'oggetto della presente rassegna riguarda le attuali possibilità di prevenzione degli eventi CV nel soggetto diabetico e il loro grado di applicazione nel mondo reale.

Epidemiologia

Nel 1985 le persone affette da DM erano circa 30 milioni, mentre nel 2014 nel mondo si contavano 382 milioni di malati¹. Le proiezioni future stimano che entro il 2035 ci saranno 592 milioni di diabetici², quasi un decimo della popolazione mondiale. Questo comporterà un notevole aumento della spesa sanitaria, considerato che, in media, il costo annuo per un paziente diabetico è circa il doppio di quello di un paziente non diabetico³. L'aumento della prevalenza del DM è dovuto in larghissima parte all'aumento del DM tipo 2 (DM2), sebbene anche il DM tipo 1 (DM1) sia in incremento. In Italia, recenti dati ISTAT⁴ documentano una prevalenza di diabete nella popolazione generale pari al 5.5%, con una marcata differenza tra Nord e Sud (rispettivamente 4.7% e 6.5%) e con un progressivo incremento con l'aumentare dell'età (20.3% sopra 75 anni). Fattori associati ad una maggiore prevalenza sono le difficoltà economiche, il basso livello di istruzione e l'obesità, maggiormente presenti nel Sud della penisola⁵.

I danni che il DM esercita nel tempo a carico del sistema vascolare (micro- e macro-angiopatia) rende questa malattia un potentissimo fattore di rischio CV. Da un'analisi del Framingham Heart Study si documenta infatti un

notevole aumento della mortalità rispetto ai non diabetici, con un tasso annuo di morte CV che passa per le donne da 1.3 a 5.1/1.000 e per gli uomini da 2.4 a 6.8/1000 ⁶. Lo studio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) ⁷ ha aggiunto informazioni molto importanti sull'impatto prognostico dei disturbi del metabolismo glucidico, riscontrando un eccesso di mortalità CV anche nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica pur in presenza di glicemia a digiuno normale. Da qui la necessità di uno studio attento del profilo glicemico del paziente che va incontro ad un evento CV.

Diagnosi di diabete e prediabete

La tabella I riporta gli attuali criteri diagnostici per DM e prediabete (alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza al glucosio).

I soggetti con prediabete hanno un aumentato rischio di sviluppare DM2. La relazione tra valori di emoglobina glicosilata (HbA1C) e rischio di sviluppare eventi CV mostra un importante incremento al di sopra del valore di 5.7%, mentre le evidenze di un'associazione tra alterata glicemia a digiuno e outcome CV sono meno forti, probabilmente a causa di una maggiore variabilità dei valori glicemici a digiuno rispetto all'HbA1C.

Diagnosi di diabete o prediabete in pazienti con coronaropatia

La prevalenza di DM e prediabete è particolarmente elevata in pazienti con coronaropatia nota. Per tale motivo le Linee Guida (LG) della Società Europea di Cardiologia ⁸ raccomandano di non utilizzare nella popolazione di coronaropatici gli score di rischio per lo screening dei disordini del metabolismo del glucosio applicati alla popolazione generale, come ad esempio il FINnish Diabetes RIsk SCore (FINDRISC, www.diabetes.fi/english); la raccomandazione è quella di determinare sempre la glicemia a digiuno e/o l'HbA1C e, in ca-

Tabella I - Criteri diagnostici per DM e prediabete.

	<i>Diabete Mellito</i>	<i>Prediabete</i>
A1C %	≥ 6.5	5.7-6.4
Glicemia a digiuno (mg/dL)	≥126	100-125 (alterata glicemia a digiuno)
Curva da carico orale di glucosio (glicemia a 2 ore, mg/dL)	≥200	140-199 (ridotta tolleranza al glucosio)
Glicemia "random" in pazienti con sintomi di DM (mg/dL)	≥200	NA

Modificata da: ESC/EASD Guideline on diabetes, pre-diabetes, and CV diseases developed in collaboration with the EASD – 2013, AHA/ADA Scientific Statement Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence. *Circulation* 2015; 132:691-718.

so di valori dubbi o normali, effettuare una curva da carico orale di glucosio, almeno 4-5 giorni dopo un evento acuto (CdR I, LdE A).

Prevenzione primaria

“Il dottore del futuro non darà medicine, ma invece motiverà i suoi pazienti ad avere cura del proprio corpo, alla dieta, ed alla causa e prevenzione della malattia”. Thomas Alva Edison

Nel tracciare il profilo di rischio CV le LG ESC⁸ dividono i pazienti diabetici in un gruppo a rischio CV elevato, cioè tutti i soggetti diabetici senza fattori di rischio CV e/o danno d'organo aggiuntivi ed in un gruppo a rischio molto elevato, cioè tutti i pazienti con DM e almeno un fattore di rischio (ipertensione, dislipidemia, tabagismo...) e/o danno d'organo aggiuntivo (CdR II LdE C).

All'atto pratico, le differenze nei trattamenti indicati per le due categorie di rischio sono limitate. L'obiettivo è combattere in maniera aggressiva i fattori di rischio concomitanti, di migliorare il profilo glicemico e di seguire uno stile di vita sano.

Prevenzione degli eventi CV nel DM2: l'iperglicemia

Il target efficace nella prevenzione CV indicato dalle LG europee⁸ è un valore di HbA1c <7.0%. Tra le opzioni terapeutiche rimane farmaco di prima scelta la metformina, con l'eccezione dei pazienti con insufficienza renale e filtrato glomerulare <30 ml/min. In seconda linea, le sulfaniluree che sono tra gli inibitori della dipetidil-peptidasi 4 (gliptine). Tra questi ultimi va segnalato il sitagliptin, che è stato recentemente testato nello studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)⁹, che ha confermato la sicurezza del farmaco in pazienti con malattia CV, anche in associazione ad insulina, metformina e sulfaniluree. Il pioglitazone, farmaco con documentata efficacia nella riduzione degli eventi CV, è una valida alternativa nei pazienti con rischio di ipoglicemia o intolleranti alla metformina, con l'eccezione dei malati con scompenso cardiaco¹⁰ per il possibile effetto sulla ritenzione di sodio.

L'efficacia del controllo glicemico sugli eventi CV maggiori è stata lungamente dibattuta. Sono stati recentemente pubblicati i risultati a lungo termine dello studio VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial)¹¹, che ha dimostrato una riduzione significativa degli eventi CV a 10 anni nel braccio sottoposto a controllo glicemico intensivo, senza tuttavia che venisse influenzata né la mortalità CV né quella per tutte le cause. Anche nel trial ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)¹², con una popolazione sovrapponibile a quella del VADT, la riduzione della mortalità non è risultata significativa. Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹³ ha evidenziato un aumento della mortalità nel braccio sottoposto a trattamento intensivo, nel quale la terapia ipoglicemizzante mirava alla normalizzazione della HbA1C. Al contrario, il trial UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)¹⁴, che ha arruolato una popolazione più giovane, con durata di malattia più breve e con

follow-up più lungo rispetto a quello dei trial precedenti, ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità associata al trattamento intensivo. Sulla base di queste osservazioni le LG europee⁸ ed americane¹⁵ indicano, per una popolazione anziana, fragile o con DM già complicato, un target di HbA1C meno stringente (< a 7.5-8%), mentre le sole LG americane¹⁵ indicano un target <6.5% limitatamente ai pazienti giovani e senza malattia clinicamente evidente¹⁶. In sintesi, mentre l'efficacia della terapia ipoglicemizzante sulle complicanze micro vascolari è sufficientemente dimostrata, soprattutto nei giovani e con breve durata della malattia, l'impatto sulla macroangiopatia appare molto meno evidente. Vanno a questo proposito citati i risultati, in controtendenza, dello studio EMPA-REG Outcome (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)¹⁷ nel quale 7.020 pazienti sono stati randomizzati a empagliflozin, un ipoglicemizzante inibitore del co-transporter sodio-glucosio 2, o placebo. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito di morte CV, infarto del miocardio, stroke non fatale nel braccio randomizzato al farmaco attivo (10.5% vs 12.1, HR 0.86; 95% CI 0.74-0.99; P = 0.04 per superiorità) con una riduzione assoluta della morte CV del 2.1% (RRR del 38%).

Prevenzione degli eventi CV nel DM2: l'ipertensione arteriosa

La grande maggioranza dei pazienti con DM2 è ipertesa (70-80%): tale dato epidemiologico è di estrema importanza poiché, in accordo alle LG ESC/EASD⁸, la presenza di ipertensione arteriosa modifica la categoria di rischio CV che passa da "alto" (DM senza fattori di rischio aggiuntivi) a molto alto (DM con almeno un fattore di rischio aggiuntivo).

Le ultime LG europee⁸, rispetto all'edizione precedente, alzano il target pressorio, raccomandando un valore <140/85 mmHg (nel 2007 <130/80 mmHg), sulla scorta delle evidenze del trial ACCORD¹³ dove un controllo pressorio aggressivo ha portato ad aumento degli eventi avversi senza beneficio dimostrato sugli endpoint di efficacia. Le LG americane fissano il target a una PA <140/90 mmHg (CdR I LdE A), mentre suggeriscono un valore inferiore a 130/80 mmHg solo per i soggetti più giovani e quando questo possa essere ottenuto senza effetti avversi del trattamento (tab. II). Il dato è confermato dai risultati di un'ampia meta-analisi di 37.736 pazienti che ha evidenziato l'assenza di beneficio derivante da una riduzione aggressiva della pressione arteriosa in termini di eventi micro e macro-vascolari¹⁸. Unico dato positivo è la riduzione degli stroke (RRR del 17%) nel gruppo trattato intensivamente. L'indicazione a trattare l'ipertensione nel diabetico con un bloccante del RAAS è universalmente riconosciuta^{19,20} soprattutto in presenza di proteinuria o albuminuria. È interessante notare come in un trial randomizzato recentemente pubblicato²¹ la somministrazione serale di un farmaco antiipertensivo in pazienti ipertesi non diabetici riduca lo sviluppo successivo del DM di quasi il 50%.

Prevenzione degli eventi CV nel DM2: la dislipidemia

Le raccomandazioni delle LG ESC/EASD 2013⁸ sono estremamente chia-

re nel definire i target di trattamento della dislipidemia nel soggetto diabetico (tab. III).

Lo studio IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy-International Trial)²² ha documentato, nella popolazione diabetica, un beneficio aggiuntivo particolarmente spiccato sugli eventi CV derivante dalla riduzione delle LDL a un livello <70 mg/dL e spiegabile sulla base della particolare propensione nel DM2 all'aterosclerosi accelerata²³.

Prevenzione degli eventi CV nel DM2: il ruolo dell'Aspirina

Il razionale dell'utilizzo in prevenzione primaria di Aspirina nasce dallo stato protrombotico del paziente diabetico, dovuto ad aumentata espressione

Tabella II - DM2 e ipertensione arteriosa: confronto tra le LG ESC/EASD 2013 e ADA 2015.

	<i>ESC/EASD 2013</i>	<i>ADA 2015</i>
Target pressorio	<140/85 mmHg (IA)	<140/90 mmHg (A)
Target alternativi	PAS <130 mmHg può essere considerata in ipertesi con proteinuria	<130 (C)/80 (B) nei più giovani
Farmaci	RAAS: ACE-I o ARB (IA)	RAAS: ACE-I o ARB (B)
Associazioni farmacologiche	Combinazione di farmaci per raggiungere il target (IA)	Combinazione di farmaci per raggiungere il target (B)
Ora di somministrazione dei farmaci	Elevata PA durante la notte (considerare la somministrazione di farmaci la sera)	

Tabella III - Raccomandazioni sul management della dislipidemia nel DM, LG ESC/EASD 2013.

	<i>CdR, LdE</i>
Statine nel DM a rischio molto alto, target LDL-C <70 mg/dL o riduzione ≥50% de LDL-C se il target non può essere raggiunto	IA
Statine nel DM2 a rischio alto, target LDL-C <100 mg/dL	IA
Statine nel DM1 a prescindere dal valore basale di LDL-C	IIbC
Target secondario: non-HDL-C <100 mg/dL e rischio molto alto e <130 mg/dL se rischio alto	IIbC
Se LDL-C non a target intensificare terapia con statine ed eventualmente aggiungere ezetimibe	IIaC
Farmaci che ↑ HDL-C	IIIA

Modificata da: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34:3035-87.

dei recettori piastrinici (GpIIb-IIIa, vWF)^{24,25}, riduzione dei livelli circolanti del plasminogeno²⁶ ed in caso di proteinuria, da ridotti livelli di anti-trombina III²⁷. I risultati delle meta-analisi sull'utilizzo dell'Aspirina in prevenzione primaria nel DM suggeriscono una modesta riduzione del rischio di eventi CV (circa il 9%) a fronte di un aumento \geq di 2 volte dei sanguinamenti, soprattutto dell'apparato gastrointestinale. Un lavoro di Zhang²⁸ ha messo in luce, inoltre, differenze significative negli outcome a seconda del genere, con una maggiore riduzione degli eventi coronarici negli uomini e dello stroke nelle donne. L'effetto netto dell'Aspirina, quindi, dipende dal rischio basale di eventi CV e di sanguinamento.

Le LG AHA 2015¹⁵ suggeriscono l'Aspirina in prevenzione primaria (classe IIa) per i soggetti diabetici con score di rischio ACC/AHA $>10\%$ (rischio di eventi CV anche fatali a 10 anni, calcolatore online <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>) in assenza di aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale. Definiscono poi ragionevole l'utilizzo di Aspirina nella fascia di rischio tra il 5 e il 10%. Le LG europee⁸, invece, pongono in classe di raccomandazione IIb l'utilizzo di Aspirina nel paziente diabetico ad alto rischio. L'assenza di uno score di rischio per sanguinamenti implica che la de-

Tabella IV - Confronto tra LG americane ed europee sull'utilizzo di Aspirina nel DM in prevenzione primaria.

LG ESC/EASD 2013	LG ACC/AHA ADA 2015
Aspirina nel DM a basso rischio CV non raccomandata (IIIa). NOTA: le stesse LG affermano che non esiste un DM a basso rischio CV	Aspirina ragionevole se rischio di eventi CV a 10 anni $\geq 10\%$, in assenza di aumentato rischio di sanguinamento (anamnesi negativa per sanguinamento gastrointestinale o ulcera peptica, non altri farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento). NOTA: rientrano in questa categoria la maggior parte degli uomini >50 anni o donne >60 anni con almeno un fattore di rischio addizionale maggiore (familiarità per CVD, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria).
L'Aspirina può essere considerata nel DM ad alto rischio, su base individuale (IIbC). NOTA: "su base individuale" non consente di identificare un paziente ideale per il trattamento. Inoltre tutti i pazienti con DM sono a rischio CV alto. Probabilmente le LG intendevano il paziente a rischio CV molto alto.	Aspirina ragionevole se rischio di eventi CV a 10 anni 5%-10% (ACC/AHA IIbC) (ADA E).

Modificata da: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34:3035-87.

cisione di trattare il paziente in prevenzione primaria con Aspirina sia estremamente soggettiva ed arbitraria.

La tabella IV confronta le LG americane ed europee sull'uso dell'Aspirina in prevenzione primaria nel DM.

Diagnostica non invasiva per coronaropatia nei pazienti con DM2 asintomatici

“L'unica cura per l'acne giovanile è la vecchiaia.” Totò

Appare certamente paradossale che in una popolazione caratterizzata da elevata prevalenza di coronaropatia e alta incidenza di eventi coronarici la strategia per l'identificazione precoce della malattia coronarica appaia ancora così fumosa.

La coronaropatia nei soggetti con DM è spesso silente: l'ischemia asintomatica interessa, infatti, il 20-35% dei pazienti diabetici con fattori di rischio aggiuntivi e fino al 60% degli infarti del miocardio è asintomatico²⁹. Nonostante questi dati lo screening per la coronaropatia asintomatica nel DM è ancora controverso: le LG ESC/EASD 2013⁸ lo consigliano in pazienti selezionati ad alto rischio (IIaC), senza specificarne i criteri e non tenendo in considerazione quanto riportato nello stesso documento e cioè che tutti i pazienti con DM sono “almeno” a rischio alto.

Anche le LG americane¹⁵ affrontano il problema della ricerca di coronaropatia nel paziente asintomatico in maniera sistematica, senza produrre tuttavia indicazioni di livello I. La tabella V riporta un confronto, al riguardo, tra LG europee ed americane.

In definitiva, i dati di letteratura e le LG sono concordi nel ritenere che, allo stato attuale delle conoscenze, lo screening di routine per la diagnosi di coronaropatia asintomatica nel paziente diabetico non sia raccomandato in quanto non migliora l'outcome rispetto ad una popolazione di diabetici in cui i fattori di rischio siano trattati in maniera intensiva.

Lo studio UKPDS¹⁴ ha dimostrato che anomalie ECGrafiche sono estre-

Tabella V - Test diagnostici per coronaropatia asintomatica nel DM: confronto tra le LG americane ed europee.

	LG ESC/EASD 2013	LG AHA/ADA 2015
ECG a riposo per stratificazione del rischio CV	IIaC	IIaC
CT coronary calcium per stratificazione del rischio CV se età ≥40 anni	IIbB	IIaB
MPI, eco-stress, CMR di perfusione per stratificazione avanzata del rischio CV	IIbC	IIbC

Modificata da: 2013 ESC Guideline on the management of stable coronary artery disease European Heart Journal, AHA/ADA Scientific Statement on Prevention of Cardiovascular Disease in Type 2 DM. Circulation 2015; 132:691-718; AHA/ADA Scientific Statement Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence. Circulation 2015; 132:691-718.

mamente frequenti nei pazienti diabetici, circa 1/6 dei pazienti presentava segni ECGrafici di pregresso infarto asintomatico. L'ECG patologico è risultato un fattore di rischio indipendente di morte e infarto miocardico. Per tale motivo le LG raccomandano l'esecuzione di tale esame in tutti i soggetti diabetici.

L'ECG da sforzo ha dimostrato avere pari sensibilità e specificità per CAD nei pazienti diabetici e in quelli senza DM³⁰. Inoltre, una capacità funzionale >5 mets evidenziata durante il test è risultata predittiva di un tasso di eventi CV analogo alla popolazione non diabetica³¹. Lo studio MiSAD (Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes)³² prevedeva il test ergometrico come step iniziale nella diagnosi di ischemia silente: nel caso di test positivo il paziente era sottoposto a miocardioscintigrafia da stress. La prevalenza di CAD silente è risultata del 6.4% nel gruppo di pazienti con entrambi i test positivi. Il lavoro di Duvall³³ ha documentato come pazienti diabetici di età <65 anni con capacità funzionale >10 mets, e test negativo, abbiano un tasso di sopravvivenza a 5 anni paragonabile a pazienti con miocardioscintigrafia negativa: il test di imaging era utilizzato anche in questo protocollo solo in caso di esito positivo o dubbio del test ergometrico.

Tuttavia le LG europee ed americane^{8,15} non contemplano l'ECG da sforzo nel paziente con DM per la ricerca di coronaropatia silente.

La miocardioscintigrafia da stress è stata valutata in diversi trial come strumento di screening: gli studi DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics)³⁴ e DYNAMIT (Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes)³⁵, in particolare, hanno fallito nel documentare differenze significative negli endpoint di outcome tra i pazienti con test di imaging positivo e non.

Lo studio TC del calcio coronarico è utile nel predire gli eventi, ma il suo utilizzo routinario ha una raccomandazione classe II LdE B nelle LG AHA 2015¹⁵. Numerosi studi indicano che esiste una correlazione lineare tra "Coronary Calcium Score" (CCS) ed eventi coronarici, anche in soggetti diabetici³⁶⁻⁴². L'assenza di calcio coronarico identifica un sottogruppo di pazienti con DM a bassissimo rischio di eventi CV (0% a 5 anni), sottolineando l'alto valore predittivo negativo del test³⁷. Per tale motivo, le LG americane ed europee considerano la determinazione del CCS ragionevole per la stratificazione del rischio CV in pazienti diabetici di età >40 anni, anche se non prevedono un iter specifico a seconda del risultato dell'esame.

La metodica angio-TC ha il pregio di caratterizzare l'anatomia coronarica e le caratteristiche della placca: rimodellamento positivo e placca a bassa attenuazione sono risultati, quando entrambi presenti, marcatori di eventi CV significativi³⁸. In merito alla stratificazione del rischio con questa metodica, sia lo studio FACTOR64 (Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64)³⁹ che il recente studio di Park⁴⁰ hanno fallito nel dimostrare l'utilità dello screening sistematico nei pazienti asintomatici. In considerazione dell'esposizione a radiazioni, al mezzo di contrasto e al ridotto rapporto costo/beneficio, non è quindi consigliabile l'utilizzo di questa tecnica quale screening routinario del paziente asintomatico.

Le LG europee⁸ dedicano un breve paragrafo all'importanza di dosare la microalbuminuria (classe IB), marker di documentato potere prognostico indipendente⁴¹. In conclusione, il problema della diagnosi della coronaropatia

asintomatica in pazienti diabetici pone grandi problemi e le attuali LG appaiono abbastanza povere di raccomandazioni specifiche.

Prevenzione secondaria

“La pena capitale sarebbe più efficace come misura preventiva, se fosse somministrata prima del crimine.” Woody Allen

Le strategie di prevenzione secondaria sono chiaramente esposte nelle LG europee relative alle sindromi coronariche acute⁴². A differenza di quanto riferito per la prevenzione primaria, non sussistono dubbi sulla necessità di usare Aspirina in prevenzione secondaria anche nella popolazione diabetica. I dubbi riguardano piuttosto l'utilità di una terapia antiaggregante a lungo termine più potente rispetto alla sola Aspirina. Lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)⁴³ aveva indagato in oltre 15.000 pazienti l'utilizzo della duplice terapia con ASA e Clopidogrel in pazienti con fattori di rischio CV o nota coronaropatia, anche sintomatica, diabetici e non diabetici; l'utilizzo di Clopidogrel in aggiunta ad Aspirina non ha avuto un impatto positivo sugli endpoint CV ed era invece associato ad un incremento dei sanguinamenti di entità moderata. Un'analisi post-hoc ha dimostrato che nei pazienti con nefropatia diabetica asintomatici la duplice terapia antiaggregante comportava un aumento della mortalità⁴⁴. Il recente studio DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy)⁴⁵ ha dimostrato un beneficio sugli eventi CV di una duplice terapia antiaggregante (ASA più clopidogrel/prasugrel) proseguita oltre i 12 mesi dopo impianto di uno stent medicato per rivascolarizzazione elettiva od urgente (37% di malati con angina stabile, diabetici nel 30% dei casi) ma al prezzo di un aumento significativo dei sanguinamenti moderati e gravi. Il beneficio non era tuttavia evidente nel sottogruppo di pazienti diabetici (interazione significativa tra riduzione dei MACE e assenza di DM: $P < 0.01$).

Nello studio TRA 2 P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50)⁴⁶ è stato valutato l'effetto in prevenzione secondaria e in aggiunta ad ASA, del Vorapaxar, un farmaco inibitore del recettore piastrinico per la trombina. Nei 26.449 pazienti con pregresso (da 2 settimane a 12 mesi) infarto o stroke o con vasculopatia periferica, arruolati e trattati per 2 anni, si è evidenziata una riduzione significativa pari al 12% dell'endpoint composito primario (morte, infarto, stroke) ma anche un incremento significativo (hazard ratio, 1.66; 95% CI, 1.43-1.93) dei sanguinamenti moderati e gravi, comprese le emorragie intracraniche. Il beneficio sugli eventi ischemici era particolarmente evidente nella popolazione diabetica⁴⁷, con una riduzione assoluta dell'endpoint composito del 2.9% (riduzione del rischio relativo del 27%; NNT 29) ma associata ad aumento del rischio di sanguinamenti di circa il 60% (HR=1.60; 95% CI:1.07-2.40). Nello studio PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin)⁴⁸ è stato testato l'utilizzo contro placebo di Ticagrelor (90 mg o 60 mg bid) in prevenzione secondaria in una popolazione di 21.162 pazienti con pregresso infarto miocardico. Lo studio ha dimostrato, dopo 3 anni di trattamento, una riduzione significativa degli eventi CV maggiori (morte

CV, infarto e stroke), al prezzo di un incremento significativo delle emorragie maggiori. Nessuna interazione era evidente tra gli endpoint di efficacia e sicurezza e la presenza di diabete.

Da questi studi emerge chiaramente che, ai fini di un trattamento anti-trombotico potente e prolungato sia indispensabile identificare in maniera precisa il profilo di rischio trombotico ed emorragico del paziente diabetico: esattamente come per i pazienti non diabetici.

Analoga considerazione può essere fatta per il trattamento dei fattori di rischio aggiuntivi quali ipertensione arteriosa e dislipidemia.

In sostanza, la terapia farmacologica del DM in prevenzione secondaria non si discosta da quella della popolazione non diabetica ma, caratteristicamente, per molto aspetti, è sovrapponibile a quella utilizzata in prevenzione primaria, come evidenziato dalla tabella VI.

La frequenza di raggiungimento di target terapeutici in prevenzione secondaria è tuttavia decisamente bassa. In un'analisi post hoc del BARI 2D (Bypass Angioplasty Investigation Revascularization 2 Diabetes)⁴⁹ è stata studiata la relazione tra il raggiungimento dei target nel controllo di 6 fattori di rischio (sospensione del fumo, target non-HDL C <130 mg/dL, trigliceridi <150 mg/dL, PA <130/80 mmHg, HbA1c <7%) e l'outcome. Nei 2.265 pazienti diabetici con coronaropatia stabile nota, il numero medio dei fattori di rischio con controllo ottimale a 5 anni è passato da 3.5 + 1.4 in condizioni ba-

Tabella VI - DM, differenze di intervento in prevenzione primaria e secondaria.

	<i>Prevenzione primaria</i>	<i>Prevenzione secondaria</i>
Modifiche dello stile di vita (dieta, attività fisica, fumo)	Sì	Sì
Target pressorio	<140/85 mmHg (preferire assoc. farmac.)	<140/85 mmHg
Target LDL-C	<100 mg/dL in assenza di fattori di rischio aggiuntivi e/o danno d'organo	<70 mg/dL
Target HbA1c	≤ 7%	≤ 7%
Farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia	Statine, se non a target nonostante massimo dosaggio tollerato di statine ad alta efficacia, aggiungere ezetimibe	Statine, se non a target nonostante massimo dosaggio tollerato di statine ad alta efficacia, aggiungere ezetimibe
Farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa	ACE-inibitori o sartani	ACE inibitori o sartani
Aspirina	In casi selezionati sulla base del rapporto rischio/beneficio	Sempre

sali a 4.2 + 1.3 ($p < 0.0001$). Il numero dei fattori di rischio ben controllato ha dimostrato una forte correlazione con la riduzione degli eventi CV (mortalità totale $p = 0.0010$; endpoint composito di morte, infarto del miocardio e stroke ($p = 0.0035$)). I pazienti con soli 0-2 fattori di rischio controllati avevano un rischio di morte raddoppiato (hazard ratio: 2.0; 95% CI: 1.3-3.3; $p = 0.0031$) e un incremento del 70% del rischio relativo nell'endpoint composito (hazard ratio: 1.7; 95% CI: 1.2-2.5; $p = 0.0043$) rispetto ai pazienti che avevano raggiunto un ottimale controllo dei 6 fattori di rischio. Non si è verificata alcuna interazione tra il trattamento inizialmente assegnato (rivascolarizzazione o terapia medica) e il numero dei fattori di rischio controllati. In sintesi, lo studio ha mostrato che uno stretto controllo dei fattori di rischio CV incide positivamente sulla sopravvivenza e sugli eventi CV, ma che il controllo contemporaneo di tutti i 6 fattori di rischio è ottenibile solo in una esigua minoranza dei pazienti (7% al basale e 15% a 5 anni)⁵⁰.

Il problema dell'aderenza alla terapia

“Lasciamo che la paura del pericolo sia uno stimolo a prevenirlo; colui che non ha paura, fornisce un vantaggio al pericolo.” Francis Quarles

La sfida più difficile, ma anche quella più remunerativa dal punto di vista prognostico, è migliorare l'aderenza alla terapia del paziente diabetico sia prima che dopo un evento CV e certamente la soluzione al problema non è quella enunciata da Quarles. Lo studio TECOS⁹ ha fornito un quadro preciso della situazione globale dei pazienti diabetici ad alto rischio: nella coorte di pazienti europei ($n = 2.076$), il 13% di fumatori aveva un valore medio di colesterolo LDL pari a 89 mg/dL (26% con colesterolo LDL >100 mg/dL) a fronte di un ampio utilizzo delle statine (87% del campione); inoltre, solo il 54% dei pazienti al momento dell'arruolamento aveva una PA sistolica <140 mmHg. Uno studio condotto su 840 pazienti con DM ha mostrato che il 75% aveva un'elevata aderenza alla monoterapia antiipertensiva e che i più aderenti avevano una maggiore probabilità di raggiungere il target pressorio rispetto a quelli con aderenza media o bassa⁵¹. Da sottolineare che lo studio è stato condotto in monoterapia, mentre le LG europee ed americane^{8,15} consigliano, in pazienti diabetici ipertesi, un trattamento con associazioni farmacologiche. L'aderenza alla terapia con statine in un gruppo di 6.462 pazienti con DM è risultata scarsa, riducendosi dall'87% dei primi 3 mesi a meno del 50% oltre i 6 mesi. La scarsa aderenza era associata significativamente a successivi eventi CV, cardiaci e cerebrali⁵².

Dati sulla popolazione italiana sono forniti dal gruppo di studio italiano ANNALI-AMD, che valuta in maniera longitudinale la qualità delle cure prestate ai pazienti diabetici. Nel 2011 una quota di circa il 50% di pazienti non raggiungeva il target di colesterolo LDL <100 mg/dL, il 20% presentava un colesterolo LDL >130 mg/dL e di questi solo la metà veniva sottoposta a trattamento ipolipemizzante. Particolarmente negativo appare il dato secondo cui pazienti più giovani e con durata di malattia più breve sono quelli trattati in maniera meno aggressiva⁵³. La situazione italiana in termini di prevalenza, trattamento e controllo dei fattori di rischio CV in prevenzione primaria nel DM2 è stata valutata anche in uno studio pubblicato nel 2008. Dall'analisi di

2.465 pazienti con DM2 arruolati consecutivamente, di età compresa tra 50 e 75 anni, è risultato che solo una minoranza (5%) raggiungeva il target allora raccomandato dalle LG per il controllo delle LDL, della pressione arteriosa, dell'emoglobina glicata e della sospensione del fumo. Un dato sconcertante è che i 2/3 dei pazienti avevano un insoddisfacente controllo di 3 o più dei fattori di rischio elencati⁵⁴.

L'argomento della scarsa aderenza al trattamento e dell'insufficiente controllo dei fattori di rischio è di straordinaria importanza, se si considera che la principale argomentazione a non effettuare screening di routine per coronaropatia in pazienti diabetici è l'assenza di evidenze di miglioramento dell'outcome, quando i fattori di rischio, soprattutto ipertensione e dislipidemia, siano ottimamente trattati.

Conclusioni

“Noi diciamo di affrontare la vita, perché la vita contiene salute e malattia, e affrontando la vita noi pensiamo di fare la prevenzione. Pensiamo di fare il nostro mestiere: di infermieri, di sanitari, di medici.” Franco Basaglia

Le spiegazioni di una scarsa aggressività nella prevenzione primaria e secondaria nei diabetici possono essere in parte ricercate nelle ancora numerose aree di incertezza riguardo a:

1. i livelli di efficacia della maggior parte dei farmaci anti-iperlipidemicici sull'outcome CV a lungo termine;
2. il target glicemico da raggiungere (a digiuno, dopo carico orale di glucosio, HbA1c);
3. il target ottimale di pressione arteriosa;
4. le strategie diagnostiche per l'identificazione precoce della coronaropatia asintomatica;
5. il trattamento antitrombotico ottimale (Aspirina) in prevenzione primaria.

Gli interventi farmacologici e non farmacologici nella prevenzione primaria e secondaria in pazienti con DM sono qualitativamente sovrapponibili e si differenziano solo, in una parte della popolazione, per l'utilizzo di terapia antiaggregante e per i target differenziati di LDL-C in prevenzione primaria. Il vero e non risolto problema è quello di un rigoroso, costante ed efficace controllo dei tutti i fattori di rischio. Certamente è necessaria una maggiore sensibilità della classe medica a questo problema. Abbiamo a disposizione un armamentario terapeutico straordinario ed è compito nostro utilizzarlo al meglio.

Se dovessimo rispondere sinteticamente alla domanda se siamo ancora poco aggressivi nella prevenzione CV primaria e secondaria in pazienti con diabete, la risposta sarebbe: sì, e probabilmente la colpa è anche nostra.

“Tale è il bisogno di scaricare le colpe su qualcosa di distante quando la verità è che ci è mancato il coraggio di affrontare quel che avevamo davanti”.
José Saramago

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053 [PMID: 15111519 DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047]
- 2) Aguirre F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, Hirst M, Hwang C, Magliano D, Patterson C. *IDF Diabetes Atlas 2013*
- 3) *American Diabetes Association*. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31: 596-615 [PMID: 18308683 DOI:10.2337/dc08-9017]
- 4) *ISTAT 2014*, elaborazione ISS
- 5) *Rapporto PASSI 2007-2009* <http://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2012/PASSI%20Disuguaglianze%20sociali%20e%20salute.pdf>
- 6) Rosner Preis S, ScD, MPH, Hwang SJ, PhD, Coady S, MA, Pencina MJ, PhD, D'Agostino RB, Sr, PhD, Savage PJ, MD, Levy D, MD, Fox CS, MD. MPH Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Women and Men With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005
- 7) *The DECODE study group*. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354:617-621
- 8) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34:3035-87
- 9) Bethel MA, Green JB, Milton J, Tajar A, Engel SS, Califf RM, Holman RR on behalf of the TECOS Executive Committee Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17:395-402
- 10) Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazzell L, Romio S, Perez-Gutthann S. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014 Sep 26;14:129. doi: 10.1186/1471-2261-14-129
- 11) Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. VADT Investigators. *N Engl J Med* 2015 Jun 4; 372(23):2197-206 doi: 10.1056/NEJMoal414266
- 12) *The ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72
- 13) Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384:1936-41
- 14) *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65
- 15) *AHA/ADA Scientific Statement*. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of recent Evidence. *Circulation* 2015; 132:691-718
- 16) *American Diabetes Association*. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38(suppl 1):S1-S89

- 17) Zinman B, MD, Wanner C, MD, Lachin JM, ScD, Fitchett D, MD, Bluhmki E, PhD, Hantel S, PhD, Mattheus M, Dipl. Biomath., Devins T, DrPH, Johansen OD, MD, PhD, Woerle HJ, MD, Broedl UC, MD, Inzucchi SE, MD, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* September 17, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- 18) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799-2810
- 19) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-10
- 20) Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:77-85
- 21) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR *Diabetologia*. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial. 2015 Sep 23
- 22) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM *IMPROVE-IT Investigators*. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18; 372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3
- 23) Mark A Creager, MD; Thomas F. Lüscher, MD, FRCP; and prepared with the assistance of Francesco Cosentino, MD, PhD; Joshua A. Beckman, MD. Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108:1527-32
- 24) Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476-85 [PMID: 11473089 DOI: 10.2337/diacare.24.8.1468]
- 25) Vischer UM, Emeis JJ, Bilo HJ, Stehouwer CD, Thomsen C, Rasmussen O, Hermansen K, Wollheim CB, Ingerslev J. von Willebrand factor (vWf) as a plasma marker of endothelial activation in diabetes: improved reliability with parallel determination of the vWf propeptide (vWf: AgII). *Thromb Haemost* 1998; 80:1002-07 [PMID: 9869174]
- 26) Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213-21 [PMID: 9631870 DOI: 10.1161/01.CIR.97.22.2213]
- 27) Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Lefèbvre P. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990; 33:163-167 [PMID: 2184068 DOI: 10.1007/BF00404044]
- 28) Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, Wang K, Zou Y, Ge J. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:211-218. doi: 10.1016/j.diabres.2009.09.029
- 29) Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc*

- Dis 2011; 104:178-188
- 30) *Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ.* Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113:583-92
 - 31) *Bourque JM, Patel CA, Ali MM, Perez M, Watson DD, Beller GA.* Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:466-77
 - 32) *Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group.* Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 79:134-139
 - 33) *Duvall WL, Levine EJ, Moonthungal S, Fardanesh M, Croft LB, Henzlova MJ.* A hypothetical protocol for the provisional use of perfusion imaging with exercise stress testing. *J Nucl Cardiol* 2013; 20:739-47
 - 34) *Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; DIAD Investigators.* Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547-55. doi: 10.1001/jama.2009.476
 - 35) *Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovize M; DYNAMIT Investigators.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011; 12:23. doi: 10.1186/1745-6215-12-23
 - 36) *Scholte AJ, Schuijff JD, Kharagjitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ.* Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008; 94:290-295. doi: 10.1136/hrt.2007.121921
 - 37) *Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ.* Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1663-69. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.068.
 - 38) *Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al.* Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:49-57
 - 39) *Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL.* Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Dec 3; 312(21):2234-43. doi: 10.1001/jama.2014.15825
 - 40) *Gyung-Min Park, MDa, Jae-Hwan Lee, MDb, Seung-Whan Lee, MDc, Sung-Cheol Yun, PhDd, Young-Hak Kim, MDc, Young-Rak Cho, MDe, Eun Ha Gil, MSa, Tae-Seok Kim, MDa, Chan Joon Kim, MDa, Jung Sun Cho, MDa, Mahn-Won Park, MDa, Sung Ho Her, MDa, Dong Hyun Yang, MDf, Joon-Won Kang, MDf, Tae-Hwan Lim, MDf, Eun Hee Koh, MDg, Woo Je Lee, MDg, Min-Seon Kim, MDg, Ki-Up Lee, MDg, Hong-Kyu Kim, MDh, Jaewon Choe, MDh, Joong-Yeol Park, MDg.* Comparison of Coronary Computed Tomographic Angiographic Findings in Asymptomatic Subjects With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2015; 116:372e378
 - 41) *Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-82
 - 42) *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.* Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-

- Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv320
- 43) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17
 - 44) Dasgupta A, MDa, Steinhubl SR, MDb,c, Bhatt DL, MD, MPHd, Berger PB, MDb, Shao M, MSce, Mak KH, MDf, Fox KAA, MB, ChBg, Montalescot G, MD, PhDh, Weber MA, MDi, Haffner SM, MDj, Dimas AP, MDk, Steg PG, MDl, Topol EJ, MDm, for the CHARISMA Investigators. Clinical Outcomes of Patients With Diabetic Nephropathy Randomized to Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone (A post hoc Analysis of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance [CHARISMA] Trial). *Am J Cardiol* 2009; 103:1359-63
 - 45) Mauri L, MD, Kereiakes DJ, MD, Yeh RW, MD, Driscoll-Shempp P, MBA, Cutlip DE, MD, Steg PG, MD, Normand SLT, PhD, Braunwald E, MD, Wiviott SD, MD, Cohen DJ, MD, Holmes DR, Jr, MD, Krucoff MW, MD, Hermiller J, MD, Dauerman HL, MD, Simon DI, MD, Kandzari DE, MD, Garratt KN, MD, Lee DP, MD, Pow TK, MD, Lee PV, MD, Rinaldi MJ, MD, Massaro JM, PhD, for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371:2155-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
 - 46) David A Morrow, MD, MPH, Eugene Braunwald, MD, Marc P. Bonaca, MD, Sebastian F. Ameriso, MD, Anthony J. Dalby, MB, ChB, Mary Polly Fish, BA, Keith AA Fox, MB, ChB, Leslie J. Lipka, MD, PhD, Xuan Liu, PhD, José Carlos Nicolau, MD, PhD, AJ Oude Ophuis, MD, PhD, Ernesto Paolasso, MD, Benjamin M Scirica, MD, MPH, Jindrich Spinar, MD, PhD, Pierre Theroux, CM, MD, Stephen D Wiviott, MD, John Strony, MD, and Sabina A. Murphy, MPH, for the TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events *N Engl J Med* 2012; 366:1404-13
 - 47) Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, MD, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, Morais J, Murphy SA, Ophuis TO, Tendera M, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in Patients With Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. Findings From the Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50 Trial. *Circulation* 2015 Mar 24; 131(12):1047-53 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013774. Epub 2015 Feb 13
 - 48) Marc P Bonaca, MD, MPH, Deepak L Bhatt, MD, MPH, Marc Cohen, MD, Philippe Gabriel Steg, MD, Robert F Storey, MD, Eva C Jensen, MD, PhD, Giulia Magnani, MD, Sameer Bansilal, MD, M Polly Fish, BA, Kyungah Im, PhD, Olof Bengtsson, PhLic, Ton Oude Ophuis, MD, PhD, Andrzej Budaj, MD, PhD, Pierre Theroux, MD, Mikhail Ruda, MD, Christian Hamm, MD, Shinya Goto, MD, Jindrich Spinar, MD, José Carlos Nicolau, MD, PhD, Robert G Kiss, MD, PhD, Sabina A Murphy, MPH, Stephen D Wiviott, MD, Peter Held, MD, PhD, Eugene Braunwald, MD, and Marc S Sabatine, MD, MPH, for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015 May 7; 372(19):1791-800 doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14
 - 49) Gilles R. Dagenais, MD, Jiang Lu, MS, David P Faxon, MD, Peter Bogaty, MD, Dale Adler, MD, Francisco Fuentes, MD, Jorge Escobedo, MD, Ashok Krishnaswami, MD, James Slater, MD, Robert L. Frye, MD, and the BARI 2D Study Group. Prognostic Impact of the Presence and Absence of Angina on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Stable Coronary Artery Disease: Results from the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) Trial. *JACC* Vol. 61, No. 7, 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.036>

- 50) *Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB, Bruce Redmon J, Sperling L, Rutter MK, and the BARI 2D Study Group.* Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival The BARI 2D Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:765-73
- 51) *Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F.* Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006 Apr; 12(3):239-45
- 52) *Donnelly LA, Doney AS, Morris AD, Palmer CN, Donnan PT.* Long-term adherence to statin treatment in diabetes. *Diabet Med* 2008 Jul; 25(7):850-5
- 53) *Annali AMD: Valutazione longitudinale 2004-2011 degli indicatori di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 nelle regioni italiane.* Disponibile on-line: <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/Annali>
- 54) *Vaccaro O, Boemib M, Cavalot F, De Feod P, Miccoli R, Patti L, Rivelles AA, Trovati M, Ardigò D, Zavaroni I. On behalf of the MIND-IT Study Group.* The clinical reality of guidelines for primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes in Italy. *Atherosclerosis* 2008; 198:396-402