

Strategia di prevenzione dell'infarto del miocardio nei pazienti diabetici

Paolo Brunetti

Professore Ordinario di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Interna - Università di Perugia

Riassunto

È ben noto che i pazienti diabetici hanno un rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolare da 2 a 5 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici. Ciò si deve ad un insieme di fattori di rischio propri del diabete di tipo 2, che comprende, insieme all'iperglicemia, la dislipidemia diabetica (aumento dei trigliceridi plasmatici, delle lipoproteine LDL piccole e dense e della apo B, e riduzione del colesterolo HDL), l'ipertensione arteriosa ed uno stato protrombotico e proinfiammatorio.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che la neutralizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare ottenuta con la corretta applicazione della terapia ipoglicemizzante, ipolipidizzante, anti-ipertensiva ed anti-aggregante piastrinica è in grado di prevenire, nei pazienti diabetici, l'insorgenza dell'infarto del miocardio, della sindrome coronarica acuta, delle altre complicanze cardiovascolari e della stessa mortalità cardiovascolare, in un'alta percentuale di casi. In particolare, il controllo dell'iperglicemia è tanto più efficace quanto più precoce è l'intervento terapeutico. Inoltre, l'intensità della terapia ipoglicemizzante deve essere tarata in rapporto alle condizioni cliniche dei singoli pazienti (età, durata del diabete, presenza di malattie cardiovascolari in atto) per evitare gli effetti potenzialmente negativi di un accresciuto rischio ipoglicemico.

Summary

It is well known that diabetic patients have a risk of cardiovascular morbidity and mortality 2-5 times higher in comparison with non diabetic subjects. This is due to a constellation of risk factors which includes, besides hyperglycemia, diabetic hyperlipidemia (increase of plasma triglycerides, small and dense LDL and apo B and decrease of cholesterol HDL), arterial hypertension and a prothrombotic and proinflammatory state.

Several clinical trials have demonstrated that myocardial infarction, acute coronary syndrome, other cardiovascular events and cardiovascular mortality of diabetic patients, can be prevented in a high percentage of cases with the correct application of hypoglycemic, hypolipidemic, anti-hypertensive and anti-platelet therapy. In particular, the control of hyperglycemia should be started as early as possible to be really effective. Moreover, hypoglycaemic therapy should be less or more aggressive in relation with the clinical conditions of the single patients (age, duration of diabetes, presence of cardiovascular complications), so to avoid the potentially negative effects of an excessive hypoglycaemic risk.

Parole chiave: Diabete, Malattie cardiovascolari

Key words: Diabetes, Cardiovascular diseases

È ben noto come il diabete mellito, ed in particolare il diabete di tipo 2, rappresenti un importante fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze cardiovascolari aterosclerotiche. Gli studi epidemiologici ci dicono infatti che la causa di morte dei pazienti diabetici è, in oltre il 70% dei casi, di natura cardiovascolare e che il diabete aumenta di 2-5 volte l'incidenza di infarto del miocardio, di ictus, di scompenso di cuore e di arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori¹. La concomitanza del diabete rende, inoltre, peggiore la prognosi

dell'infarto del miocardio, come di ogni altro evento cardiovascolare.

Oggi sappiamo che la maggiore incidenza di malattie cardiovascolari nei diabetici e la loro maggiore refrattarietà alle cure è dovuta al fatto che il diabete si associa, fin dal suo esordio, ad un danno vascolare di tipo aterosclerotico, anche se questo rimane asintomatico. Secondo una indagine anatomo-patologica eseguita presso la Clinica Mayo, nel quadro del *Rochester Epidemiology Project*, pazienti diabetici che non hanno avuto precedenti coronarici sono

infatti portatori, all'esame autoptico, di una coronaropatia di alto grado, nell'81% dei casi. Questa percentuale è sostanzialmente identica a quella dei soggetti di pari età, non diabetici (84%), ma con una storia clinica manifesta di coronaropatia. Viceversa, un danno aterosclerotico simile è stato riscontrato solo nel 50% dei soggetti non diabetici e non affetti in vita da una sindrome coronarica².

I dati anatomo-patologici concordano con le osservazioni cliniche derivate, ad esempio, dallo studio finlandese di Haffner, pubblicato nel 1997, che ci dicono come il rischio di infarto del miocardio, di ictus e di mortalità cardiovascolare dei diabetici senza storia di malattie cardiovascolari, sia identica a quella dei soggetti non diabetici ma affetti da malattie cardiovascolari³.

A distanza di 10 anni da questi studi, il quadro non è cambiato alcunché perché, in una indagine condotta sull'intera popolazione Danese di età ≥ 30 anni fra il 1997 ed il 2007, l'incidenza di mortalità cardiovascolare è risultata di nuovo identica, in tutte le fasce di età considerate, nei soggetti non diabetici con precedente infarto del miocardio e nei pazienti diabetici senza una storia precedente di infarto⁴.

È lecito perciò affermare che **porre diagnosi di diabete significa anche, al tempo stesso, porre diagnosi di malattia cardiovascolare, sia pure silente**, con la necessità di mettere in atto, fin dall'inizio, tutte le misure di prevenzione necessarie a che il danno vascolare non si manifesti con un quadro clinico manifesto.

La propensione del diabete a favorire lo sviluppo di infarto del miocardio come di altre complicanze cardiovascolari conferisce una particolare drammaticità al fenomeno della diffusione epidemica del diabete di tipo 2 al quale stiamo assistendo a livello planetario. Fino a non molto tempo fa, il diabete era una malattia esclusiva delle popolazioni a più alto grado di industrializzazione. Oggi, se consideriamo la situazione attuale e le proiezioni future, vediamo che saranno invece proprio le aree meno sviluppate del pianeta a subire il maggiore incremento della prevalenza del diabete, con aumenti che in Africa, come in Asia e nell'America Latina sfiorano il 100%. Minore è l'incremento in Europa e negli Stati Uniti d'America, semplicemente perché qui partiamo da valori già elevati in partenza. La prevalenza del diabete a livello mondiale, è aumentata di ben 10 volte dal 1985 ad oggi. Con questo ritmo di crescita, si prevede che, nel 2030, vi saranno ben oltre 400

milioni di soggetti affetti da diabete.

La reale consistenza del problema diviene anche più chiara se, insieme al diabete, consideriamo anche quella forma minore di alterata regolazione del metabolismo del glucosio che è l'intolleranza al glucosio (IGT). Sommando la prevalenza del diabete e quella dell'IGT, si può presumere che, prima degli anni '30, la popolazione mondiale che, in qualche modo, avrà a che fare col diabete, raggiungerà il miliardo di soggetti.

Secondo l'*International Diabetes Federation*, in Europa, con oltre 600 milioni di popolazione adulta, cioè di età compresa fra 20 e 79 anni, l'8.5% di questa, è affetta da diabete e si prevede che questa salirà al 10% nel 2030. Dello stesso ordine di grandezza, la diffusione della IGT e, come è logico attendersi, la spesa è destinata a lievitare fino ad oltre 120 miliardi di euro. Questo quadro è più o meno quello che interessa anche l'Italia, pur precisando che la percentuale attuale, calcolata intorno all'8%, può salire ad oltre il 20% nei soggetti di età superiore ai 65 anni.

All'aumento della diffusione del diabete corrisponde anche una marcata anticipazione dell'età di comparsa del disordine metabolico, fino a non molti anni orsono, esclusivo appannaggio dell'età adulta ed anziana, ed oggi esteso anche all'età adolescenziale e perfino infantile.

Questi dati epidemiologici danno la misura dell'impatto che il diabete può avere sulla salute pubblica e rendono necessaria l'adozione di misure terapeutiche atte a prevenire l'insorgenza dell'infarto del miocardio, come di ogni altro evento cardiovascolare, nei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Uno dei temi più dibattuti in ambito diabetologico, negli ultimi decenni, è stato il ruolo che l'iperglicemia esercita nella patogenesi delle complicanze cardiovascolari. Solo recentemente, al termine di una lunga serie di studi epidemiologici e di intervento, si è giunti ad una conclusione che possiamo considerare definitiva sul peso da attribuire al controllo glicemico nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Tutti gli studi epidemiologici, a partire dallo studio osservazionale dell'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), concordano nel rilevare che **esiste una correlazione diretta fra la concentrazione di emoglobina glicata (A1c) e l'incidenza di infarto del miocardio**. Secondo l'UKPDS, ad ogni 1% di riduzione della A1c corrisponde infatti una riduzione

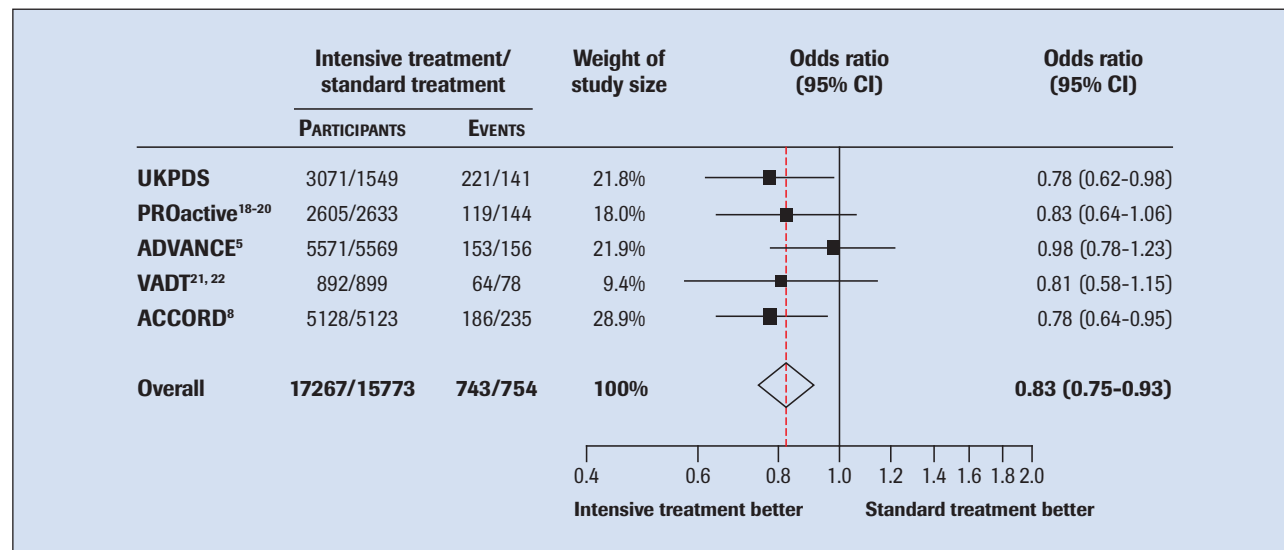


Fig. 1 - Probabilità di infarto del miocardio non fatale con la terapia ipoglicemizzante intensiva, rispetto a quella standard: una meta-analisi. (Da: Ray KK, et al. *Lancet* 2009; 373: 1765-72, modificata).

ne del rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale del 14%⁵.

Sulla stessa linea sono i risultati dello studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk, UK*) che dimostrano come i valori di A1c rappresentino un fattore di rischio continuo per la malattia coronarica, fin dall'interno dell'ambito di **valori considerati normali**⁶.

Meno chiara è la risposta che ci viene invece dagli studi di intervento, randomizzati e controllati, sui quali solo si deve basare la scelta terapeutica. Secondo l'UKPDS, il buon controllo metabolico, cioè la riduzione della A1c, attuata fin dalla diagnosi di diabete, è estremamente efficace, come nel diabete di tipo 1, per la prevenzione delle complicanze microangiopatiche – e questo è di per sé un motivo sufficiente per una accurata terapia ipoglicemizzante – ma lo è meno per quelle macrovascolari. Per l'infarto, si registra, infatti, una prevenzione del 16% che, peraltro, non arriva ai limiti della significatività ($p = 0.052$), mentre nessun effetto è evidente per la prevenzione dell'infarto fatale e della mortalità cardiovascolare⁷.

Il problema è stato chiarito quando, proseguendo, per 10 anni, il monitoraggio dei pazienti dopo la chiusura dello studio UKPDS, si è potuto verificare, a conferma del ruolo patogenetico dell'iperglicemia, non solo il perdurare dell'efficacia sulla prevenzione degli eventi microvascolari, ma anche una significativa riduzione della incidenza di infarto del

miocardio e di mortalità totale, nei pazienti che, durante lo studio di intervento, erano stati trattati con la terapia intensiva⁸. La lezione che ci viene da questo studio è perciò quella secondo cui il controllo stretto dell'iperglicemia ha un ruolo importante nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari, anche se questo effetto si manifesta in un tempo assai lungo.

Ulteriori elementi di discussione vengono dai risultati degli ultimi tre grandi studi a lungo termine, impostati proprio per valutare, in via definitiva, gli effetti cardiovascolari di una terapia ipoglicemizzante intensiva nel diabete di tipo 2: il VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*)⁹, l'ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)¹⁰ e l'ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*)¹¹, tre studi, tutti caratterizzati, peraltro, dall'arruolamento di diabetici con lunga durata di malattia, un'alta frequenza di complicanze cardiovascolari – e quindi ad alto rischio – e da un target glicemico, previsto dal protocollo di studio, molto stretto.

Una recente meta-analisi¹² che comprende i risultati dei tre studi citati, oltre che dell'UKPDS⁷ e del PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*)¹³, dimostra una riduzione significativa, del 17%, dell'incidenza di infarto del miocardio nei soggetti in terapia intensiva (**Fig. 1**), ma l'assenza di ogni effetto del control-

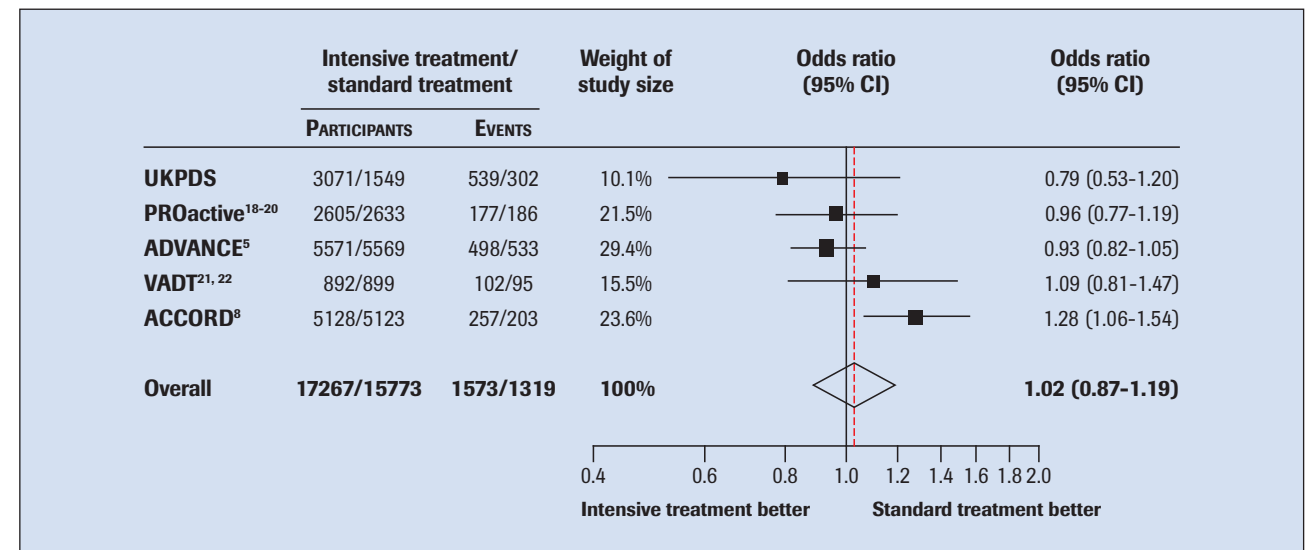


Fig. 2 - Probabilità di mortalità da ogni causa con la terapia ipoglicemizzante intensiva, rispetto a quella standard: una meta-analisi. (Da: Ray KK, et al. *Lancet* 2009; 373: 1765-72, modificata).

lo glicemico sulla mortalità totale (**Fig. 2**). Pesano su questo dato il risultato sostanzialmente neutro dell'ADVANCE e del VADT e quello negativo dello studio ACCORD che, nei soggetti in terapia ipoglicemizzante intensiva, ha mostrato un aumento della mortalità, tanto da dover essere interrotto con un notevole anticipo rispetto al tempo fissato (**Fig. 2**). Oggi si ritiene che questo risultato negativo ottenuto nello studio ACCORD sia da attribuire alla terapia troppo aggressiva applicata, in questo studio, a pazienti particolarmente fragili, perché affetti da diabete di lunga durata e con complicanze cardiovascolari già in atto, e perciò maggiormente esposti al rischio di gravi ipoglicemie.

Dall'insieme degli studi fin qui eseguiti è possibile concludere che **il controllo stretto della glicemia è efficace nella prevenzione cardiovascolare**, se applicato a pazienti con breve durata del diabete, A1c più bassa al momento dell'ingresso nello studio, ancora privi di malattie cardiovascolari clinicamente manifeste e portatori di calcificazioni coronariche meno estese. In altri termini, la normalizzazione della glicemia ha una efficacia preventiva tanto maggiore quanto più

precoce è l'intervento terapeutico. Viceversa, pazienti con più lunga durata della malattia e malattie cardiovascolari in atto possono non avere alcun beneficio dal controllo stretto della glicemia, perché le lesioni arteriose si sono evolute fino a raggiungere un punto di non ritorno, o addirittura un effetto negativo, legato soprattutto al maggior rischio ipoglicemico in pazienti particolarmente fragili.

Da qui, le indicazioni congiunte dell'ADA (*American Diabetes Association*) e dell'ACC (*American College of Cardiology*) che suggeriscono di **iniziare quanto più precocemente possibile la terapia** e di portare stabilmente l'A1c intorno o al di sotto del 7%, adattando l'obiettivo glicemico alle

specifiche condizioni cliniche dei singoli pazienti (**Tab. 1**). Nella **scelta farmacologica**, è necessario inoltre privilegiare i farmaci capaci di un effetto insulino-sensibilizzante (metformina, glitazoni) e di protezione β -cellulare (incretine), rinviando ad una fase più avanzata della malattia l'impiego di sulfoniluree, glinidi o della stessa insulina.

La scelta preferenziale di **farmaci insulino-sensibilizzanti**, è legittimata dal fatto che la resistenza

Raccomandazioni della American Diabetes Association e dell'American College of Cardiology per la terapia del diabete di tipo 2

- 1) Iniziare quanto prima possibile, subito dopo la diagnosi, un trattamento ipoglicemizzante intensivo.
- 2) Portare e mantenere i valori di A1c intorno o al di sotto del 7%.
- 3) Adattare l'obiettivo glicemico alle condizioni cliniche dei pazienti.
- 4) Evitare il rischio di ipoglicemia e di aumento ponderale.
- 5) Scegliere i farmaci appropriati.

Tab. 1

insulinica, propria della sindrome metabolica e notoriamente derivata prevalentemente dall'accumulo di una obesità viscerale, è responsabile non solo del diabete di tipo 2, ma anche di tutta una serie di fattori di rischio cardiovascolari – dislipidemia, ipertensione arteriosa, stato proinfiammatorio e protrombotico – che possono precedere, anche di molto, la comparsa del diabete e che di per sé sono causa, di complicanze cardiovascolari.

A conferma di ciò, un recente studio retrospettivo, condotto con la utilizzazione del database dei medici di medicina generale dell'UK, relativo al periodo 1990-2005 e ad oltre 90.000 pazienti diabetici¹⁴, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità da ogni causa, nei pazienti trattati con metformina e/o pioglitazone rispetto a quelli in trattamento con sulfoniluree.

L'indubbia necessità della correzione dell'iperglicemia, condotta in maniera accorta, in forma personalizzata e con i giusti farmaci non deve farci dimenticare che il primo attore nel processo di aterogenesi è, nei diabetici come nei non diabetici, il colesterolo LDL e che, malgrado che la concentrazione serica di colesterolo LDL sia, nei diabetici, il più delle volte, normale o solo di poco aumentata, l'UKPDS ha dimostrato che, fra i fattori di rischio dell'infarto del miocardio fatale e non fatale, il primo posto è occupato dal colesterolo LDL, seguito dalla ipertensione arteriosa e dal controllo glicemico¹⁵.

Confermano questa conclusione i risultati di tutta una serie di studi di intervento condotti con le **stati-**

ne in pazienti diabetici. Secondo una recente meta-analisi di 14 studi, ad una riduzione di una mmola di colesterolo LDL (39 mg/dL), corrisponde una riduzione assai significativa, fino – anche se non oltre – al 25%, di tutti i parametri riferibili alla patologia cardiovascolare¹⁶ e che questi risultati non sono influenzati dalla presenza di complicanze, dalla durata del diabete, dall'età o dal sesso dei soggetti (**Tab. 2**).

La riduzione del colesterolo LDL non elimina tuttavia l'intero rischio cardiovascolare dei diabetici che, a parità di riduzione, risulta sempre superiore a quello dei non diabetici, almeno in parte a causa della dislipidemia diabetica caratterizzata dalla triade aterogena composta da una riduzione del colesterolo HDL e da un aumento dei trigliceridi, delle LDL piccole e dense e da un aumento dell'Apo B che esprime il numero delle particelle LDL, più importante della loro stessa densità.

Per questo, in un recente Consensus dell'ADA e dell'AHA (*American Heart Association*)¹⁷ si è stabilito di fissare un secondo goal, dopo il conseguimento della riduzione del colesterolo LDL, particolarmente nei soggetti con trigliceridemia superiore a 200 mg/dL, consistente nel colesterolo non HDL e nella concentrazione di ApoB. Il colesterolo non HDL ci dà la misura di tutto il colesterolo presente nelle lipoproteine aterogene, mentre l'ApoB, come abbiamo detto, è espressione del numero delle stesse particelle lipoproteiche (**Tab. 3**).

Per questi obiettivi, potremmo ricorrere, in primo

Efficacia della terapia ipocolesterolemizzante in 18.686 pazienti con diabete, in 14 studi randomizzati di statine (follow-up medio di 4.3 anni): una meta-analisi

Alla riduzione di 1 mmola/L (39 mg/dL) di colesterolo LDL corrisponde la riduzione dei seguenti parametri:

Mortalità da ogni causa	9%	p = 0.02
Mortalità cardiovascolare	13%	p = 0.008
Mortalità non cardiovascolare	3%	p = 0.7
Infarto del miocardio o morte coronarica	22%	p = 0.0001
Rivascolarizzazione coronarica	25%	p = 0.0001
Ictus	21%	p = 0.0001
Eventi cardiovascolari maggiori*	21%	p = 0.0001

* Infarto del miocardio o morte coronarica, ictus, rivascolarizzazione coronarica

Tab. 2

Linee Guida condivise dalla American Diabetes Association e dall'American College of Cardiology

Gruppo ad alto rischio: Diabete senza altri fattori di rischio cardiovascolari maggiori.

Obiettivi:

- Colesterolo LDL	< 100 mg/dL
- Colesterolo non HDL	< 130 mg/dL
- Apo B	< 90 mg/dL

Gruppo ad altissimo rischio: Diabete con uno o più fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi.

Obiettivi:

- Colesterolo LDL	< 70 mg/dL
- Colesterolo non HDL	< 100 mg/dL
- Apo B	< 80 mg/dL

Tab. 3

luogo, alla intensificazione della terapia con statine – massima dose tollerata – e, in secondo luogo, all'uso combinato di altri farmaci, con una scelta che va dalla ezetimibe al pioglitazone, gli ω 3 ed i fibrati.

Del tutto recentemente, sono stati comunicati i risultati dei bracci dello studio ACCORD che riguardano l'impiego di una terapia intensiva in senso ipolipidemizzante¹⁸ ed anti-ipertensivo¹⁹. In particolare, si è valutata l'efficacia della combinazione del fenofibrato con la simvastatina rispetto alla semplice statina. Per quanto con la terapia combinata si sia ottenuto una riduzione dei tri-

gliceridi ed un aumento del colesterolo HDL, nessun beneficio è stato registrato in termini di prevenzione dell'*outcome* primario composito costituito da infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e mortalità da cause cardiovascolari. Peraltro, dalla analisi dei sottogruppi, si ritiene che una terapia combinata possa essere utile nei casi caratterizzati da un eccesso di trigliceridi – oltre 200 mg/dL – e da un difetto di HDL – sotto 40 mg/dL¹⁸.

Da sottolineare, infine, l'**efficacia del controllo pressorio** nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari dei pazienti diabetici. Già l'UKPDS aveva dimostrato che un controllo più stretto della pressione arteriosa aveva un effetto di prevenzione su una serie di parametri cardiovascolari, anche più evidente di quello riferibile al controllo della glicemia²⁰. Nell'UKPDS, i pazienti in terapia intensiva avevano un valore medio di pressione arteriosa di 144/82, minore di 10 e 5 mm di Hg rispetto ai pazienti in terapia standard.

Bibliografia

1. Kannel WB, et al. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-18.
2. Goraya TY, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *JACC* 2002; 40: 946-53.
3. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior

Quello che in più ci dice lo studio ACCORD¹⁹, è che, realizzando nel gruppo in terapia intensiva, un valore di pressione sistolica di 120 mmHg rispetto ai 140 mmHg del gruppo in terapia convenzionale, non si ottiene alcun beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari, ma anzi un aumento degli effetti collaterali gravi. Di nuovo, è possibile che una riduzione della pressione sistolica al di sotto di 140 mmHg comporti un vantaggio nella prevenzione dell'ictus in gruppi selezionati.

In conclusione, la terapia del diabete di tipo 2, per essere efficace nella prevenzione dell'infarto del miocardio, deve avere un carattere multifattoriale, mirando a tutti gli obiettivi che abbiamo ricordato, comprendendo anche una **terapia anti-aggregante piastrinica** (**Tab. 4**) e ricordando la necessità di personalizzare la terapia specialmente per quanto concerne il controllo della glicemia e della pressione arteriosa.

Purtroppo, una indagine condotta dalla AMD (*Associazione dei Medici Diabetologi*) su tutto il territo-

rio nazionale nel 2007 e pubblicata pochi mesi orsono ha dimostrato che siamo assai lontani dal conseguimento di questi obiettivi. Infatti, meno del 50% dei pazienti sono ben controllati sotto il profilo glicemico e, ciò che più preoccupa, una percentuale inferiore al 40% è in terapia con statine ed ancora inferiore al 40% è la percentuale dei pazienti al target per quanto riguarda il colesterolo LDL e la pressione arteriosa.

Molta strada è quindi ancora necessario percorrere prima di vedere ridotta sensibilmente l'incidenza di infarto del miocardio nei pazienti diabetici.

Obiettivi terapeutici nel diabete di tipo 2

A1c	≤ 7.0%
Pressione arteriosa	≤ 130/80 mmHg
Colesterolo LDL	< 100 mg/dL; ≤ 70 mg/dL
Colesterolo HDL (donne)	> 40 mg/dL (uomini); > 50 mg/dL
Trigliceridi	< 150 mg/dL
Colesterolo non HDL	< 130 mg/dL; < 100 mg/dL
Apo B	< 90 mg/dL; < 80 mg/dL
Aspirina (75-162 mg/die) in diabetici di tipo 2, di età > 40 anni + 1 fattore di rischio cardiovascolare.	

Tab. 4

myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.

4. Schramm TK, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945-54.
5. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
6. Khaw KT, et al. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular

- Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.
7. 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.
 8. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
 9. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
 10. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358: 2549-59.
 11. 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.
 12. Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
 13. 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.
 14. Tzoulaki I, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; doi: 10.1136/bmj.b4731.
 15. Turner RC, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998; 316: 823-28.
 16. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
 17. Brunzell JD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *JACC* 2008; 51: 1512-24.
 18. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
 19. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
 20. 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: 703-13.



SITO INTERNET

Si avvisano i Soci SICOA che l'indirizzo del sito web è il seguente:

www.sicoa.net

Ogni socio vi potrà trovare: nella pagina iniziale al centro l'annuncio dell'evento scientifico più rappresentativo dell'associazione e tutti gli ulteriori eventi che saranno presentati nei mesi successivi.

Nella home page sono presenti inoltre i Link per l'informazione sull'Associazione e nella colonna di destra sono reperibili le notizie dalla letteratura più importanti oltre alle ultime linee guida cardiologiche e le normative sulla sanità.

