

## **PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI IN PERSONE AFFETTE DA DIABETE MELLITO: LINEE GUIDE REDATTE DA PARTE DI AMERICAN HEART ASSOCIATION E AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.**

John B. Buse, Henry N. Ginsberg, George L. Bakris, Nathaniel G. Clark, Fernando Costa, Robert Eckel, Vivian Fonseca, Hertzell C. Gerstein, Scott Grundy, Richard W. Nesto, Michael P. Pignone, Jorge Plutzky, Daniel Porte, Rita Redberg, Kimberly F. Stitzel and Neil J. Stone.

**Abstract:** AHA (American Heart Association) e ADA (American Diabetes Association) hanno pubblicato entrambe le linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari: L'ADA ha prodotto specifiche raccomandazioni per ognuno dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici; e l'AHA ha pubblicato linee guida per la prevenzione primaria e secondaria da estendere anche ai soggetti con diabete. Questa revisione ha provato ad armonizzare, ove possibile, le raccomandazioni di entrambe le società ma ha cercato anche di distinguere le aree in cui le raccomandazioni delle due società differiscono.

*(Circulation 2007;115:114-126)*

---

Il diabete mellito è una malattia definita da anomalie della glicemia a digiuno e/o postprandiale, spesso è associata a disturbi a carico degli occhi, dei reni, del sistema nervoso e del sistema circolatorio. I disturbi circolatori associati al diabete includono la malattia coronarica (CHD), l'ictus cerebri, l'arteriopatia periferica, la cardiomiopatia e l'insufficienza cardiaca congestizia. La malattia diabetica generalmente comporta morte precoce da malattie cardiovascolari (CVDs). Nel 1999, l'American Diabetic Association (ADA) e l'American Heart Association (AHA) hanno pubblicato una dichiarazione congiunta con il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), con il National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases e con la Juvenile Diabetes Foundation International indicando la necessità di cooperazioni multiorganizzative per la prevenzione della malattia cardiovascolare in pazienti diabetici. Il presente documento rappresenta una risposta congiunta di ADA e AHA a questa sfida.

Sia l'ADA che l'AHA hanno pubblicato separatamente linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari che si sovrappongono al presente documento: l'ADA ha prodotto specifiche raccomandazioni per ognuno dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici; e l'AHA ha pubblicato linee guida per la prevenzione primaria e secondaria da estendere anche ai soggetti con diabete.

Il presente documento cercherà di armonizzare le raccomandazioni di entrambe le società dove possibile, distinguerà le aree in cui le raccomandazioni delle due società differiscono.

Chiare evidenze degli studi clinici pubblicati negli ultimi dieci anni suggeriscono che il trattamento esteso di dislipidemia, ipertensione e ipercoagulabilità (nonché il trattamento cardiologico acuto e cardiocirurgico durante la fase acuta della sindrome coronarica) può allungare il tasso di sopravvivenza in soggetti con diabete già noti per malattia cardiovascolare. Tuttavia una piccola parte dei dati dei trial clinici è rivolta alla questione della prevenzione primaria della malattia cardiovascolare nei pazienti con diabete non noti per malattia cardiovascolare. Questa è una questione critica poiché i pazienti con diabete hanno un rischio doppio di sviluppare infarto del miocardio ed ictus rispetto alla popolazione generale.

Inoltre un gran numero di persone affette da diabete non sopravvivono al primo evento, e se sopravvivono il tasso di mortalità nel corso dei mesi successivi è generalmente superiore a quello della popolazione generale.

Più dell'80% dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 svilupperà ed eventualmente morirà per le complicanze macrovascolari della malattia diabetica. Questo rappresenta un grande costo per la società, con grave perdita di aspettativa e di qualità della vita (3, 4). Sebbene l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete sembra sia diminuita nel corso dell'ultimo decennio (5), l'attuazione di strategie preventive è spesso inadeguata (6).

Per facilitare la pratica clinica, il presente documento racchiude le principali raccomandazioni. Non è stato fatto alcun tentativo di ricapitolare tutte le evidenze dei trials clinici che sono accuratamente documentate nelle relazioni di ADA e AHA sulla gestione dei singoli fattori di rischio. Per ciascun fattore di rischio viene riferiti e discusso un campione degli studi più rilevanti.

Vengono formulate raccomandazioni in base alla totalità delle evidenze cliniche nel campo, inclusi studi di diverso tipo come i trials clinici controllati (Tabella 1). Quando possibile, sono anche riportati gli studi in

corso che affrontano questi problemi. Con l'eccezione delle raccomandazioni relative al controllo dell'iperglicemia, in quanto le raccomandazioni contenute nel presente documento sono appropriate sia per le persone con che senza diabete; tuttavia, a causa del loro maggiore rischio di sviluppare le malattie cardiovascolari, le persone con diabete dovrebbero beneficiare maggiormente di tali raccomandazioni.

## **VALUTAZIONE DEL RISCHIO GENERALE**

Recenti linee guida per la gestione delle malattie cardiovascolari nelle persone affette da diabete si basano sul presupposto che la maggioranza dei pazienti con diabete sono ad alto rischio di sviluppare eventi cardiovascolari in futuro. Quando il diabete è presente nei pazienti con nota malattia cardiovascolare il rischio assoluto di sviluppare nuovi eventi è molto elevato. Anche in assenza di malattia cardiovascolare, sia la ADA che l'AHA identificano il diabete come una condizione ad alto rischio per sviluppare complicanze macrovascolari (7, 8). Questa conclusione si basa su diversi fattori, compreso un relativamente alto rischio di sviluppare eventi cardiovascolari in 10 anni, la morbilità aumentata dopo l'insorgenza di CVD ed un elevato rischio a lungo termine di sviluppare la stessa malattia cardiovascolare (9).

Per queste ragioni e per semplificare la valutazione del rischio, la NHLBL Adult Treatment Panel (ATP III) ha definito il diabete come "equivalente al rischio cardiovascolare" negli obiettivi di raggiungimento di target di trattamento per le lipoproteine a bassa densità (LDL-c) (7, 10).

La stessa strategia generale per la riduzione delle LDL viene raccomandata sia dalle linee guida dell'ADA (8) che della British Hypertension Society (BRI) (11).

Ciò nonostante, è ampiamente riconosciuto che il rischio assoluto per la comparsa di complicanze macrovascolari varia fra gli individui affetti da diabete ed una valutazione esatta del rischio dipende chiaramente dalle caratteristiche dei soggetti (13-18). Effettivamente, sembra evidente che alcuni pazienti, in particolare i bambini ed i giovani adulti con recente insorgenza di diabete, siano relativamente a basso rischio di sviluppare malattia cardiovascolare per un intervallo di tempo medio (es, 10 anni). Per questo motivo, alcuni ricercatori sono a favore della valutazione del rischio individualizzato attraverso algoritmi rischio-previsione per fornire più mirati interventi sui fattori di rischio rispetto a quelli suggeriti attualmente dalle linee guida generali che vengono applicati a partire dall'età media ed in soggetti anziani affetti da diabete mellito di tipo 2. I tre calcolatori di rischio sono: il calcolatore di rischio Framingham (disponibile sul sito <http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp?usertype=prof>), (19) l'UK Prospective Diabetes Study risk engine (UKPDS) (disponibile sul sito <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>), 20 e il Diabetes Personal Health Decision dell'ADA (PHD)(disponibile sul sito <http://diabetes.org/diabetesPHD>), che è stato ampiamente convalidato da trials clinici. È importante rendersi conto che problemi irrisolti esistono ancora per quanto riguarda la stima del rischio nei molti soggetti affetti da diabete mellito. Per esempio, l'AHA e l'NHLBI hanno pubblicato un documento sul trattamento della sindrome metabolica, sostenendo che, riguardo al rischio di sviluppare CVD, la sindrome metabolica ed il diabete mellito tipo 2 possano coesistere in una persona (22). L'ADA, al contrario, sostiene che una volta comparso il diabete mellito di tipo 2, la sindrome metabolica non aumenta ulteriormente il rischio in quanto i fattori di rischio cardiovascolari caratteristici della sindrome metabolica sono per la maggior parte già inclusi nel diabete mellito di tipo 2.

## **GESTIONE DELLO STILE DI VITA**

Variazioni dello stile di vita riguardanti l'alimentazione e l'esercizio fisico aerobico hanno dimostrato di essere in grado di modificare il quadro lipidico, di ridurre la pressione del sangue e sono parte integrante della gestione del controllo della glicemia e del peso (24, 25).

Numerose indagini epidemiologiche suggeriscono che la nutrizione e l'attività fisica sono predittori età-specifici di mortalità ed insorgenza di eventi cardiovascolari.

Sebbene l'intervento sullo stile di vita nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 sia stato concentrato quasi esclusivamente sulla perdita di peso, gli esperti del settore oggi ritengono che i principali temi d'intervento sullo stile di vita dovrebbero essere intesi a migliorare il controllo glicemico ed a controllare gli altri principali fattori di rischio per CVD. Il controllo del peso rimane una componente importante nella gestione dello stile di vita. La rieducazione del paziente sulla scelta del cibo e l'importanza di regolare attività fisica, associata a regolare rivalutazione e ad interventi comportamentali atti a mantenere l'aderenza, può essere l'approccio con il maggior successo sul miglioramento a lungo termine. Sinora, studi a breve termine riguardanti la terapia nutrizionale (7, 24), l'attività fisica ed in generale i vari approcci atti a modificare lo stile di vita hanno dimostrato di migliorare il controllo dei fattori di rischio e dei marcatori intermedi di rischio per malattia cardiovascolare.

**Tabella 1**

**RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI NELLE PERSONE CON DIABETE MELLITO**

**PESO**

- \* Formulare programmi che diano risalto ai cambiamenti dello stile di vita, attraverso visite regolari, come la riduzione dell'assunzione dei grassi (<30% dell'energia quotidiana) e delle calorie totali, e l'incremento dell'attività fisica quotidiana, permettono di ottenere calo ponderale a lungo termine sull'ordine del 5% - 7% del peso iniziale, con un miglioramento nella pressione sanguigna.
- \* Per gli individui con elevati trigliceridi e ridotte lipoproteine ad alta densità di colesterolo (HDL-C), può essere utile migliorare il controllo glicemico, una moderata perdita di peso (5% - 7% del peso iniziale), limitare gli acidi grassi saturi nella dieta, incrementare l'attività fisica ed una moderata sostituzione nella dieta dei carboidrati (5% - 7%) con acidi grassi mono o poli-insaturi.

**TERAPIA NUTRIZIONALE**

- \* Per ottenere la riduzioni delle LDL-C, gli acidi grassi saturi dovrebbero essere < 7% delle calorie totali, il colesterolo introdotto con la dieta dovrebbe essere < 200 mg/die e l'assunzione degli acidi grassi insaturi trans- dovrebbe essere < 1% delle calorie totali.
- \* Per raggiungere il peso ideale dovrebbe essere stabilito l'introito di calorie totali.
- \* L'introito dietetico dei lipidi dovrebbe essere moderato (25% - 35% delle calorie totali) e dovrebbe essere costituito principalmente da acidi grassi mono e poli-insaturi.
- \* Può essere utile un ampio apporto di fibre con la dieta (> 14 g per 1000 calorie consumate).
- \* Se i soggetti fanno uso di bevande alcoliche, l'assunzione quotidiana di alcool dovrebbe essere limitata a 1 bicchiere per le donne ed a 2 bicchieri per gli uomini.
- \* Un bicchiere è definito come 12-oz (oncia) di birra, 4-oz di vino e 1.5-oz di superalcolici. L'assunzione di alcool aumenta l'apporto calorico e dovrebbe essere minimizzata quando l'obiettivo è la perdita del peso. Soggetti con elevati livelli di trigliceridi dovrebbero limitare l'assunzione di alcool perché questo può esacerbare l'ipertrigliceridemia. L'assunzione di alcool può anche aumentare la pressione sanguigna.
- \* Sia negli individui normotesi che con ipertesi, una riduzione del consumo di sodio può aiutare a mantenere i valori di pressione sanguigna più bassa. L'obiettivo sarebbe ridurre il consumo di sodio a 1200 - 2300 mg/die (50 - 100 mmol/die), equivalente a 3000 - 6000 mg/die di cloruro di sodio.

**ATTIVITA' FISICA**

- \* Per migliorare il controllo glicemico associato a calo e mantenimento del peso e per ridurre il rischio per malattie cardiovascolari, sono raccomandati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o almeno 90 minuti/settimana di attività fisica aerobica vigorosa. L'attività fisica dovrebbe essere distribuita su almeno 3 giorni per settimana, con non più di 2 giorni consecutivi senza attività fisica.
- \* Il mantenimento a lungo termine della principale perdita di peso, richiede una maggior pratica dell'attività fisica (7 ore di attività fisica aerobica moderata o vigorosa alla settimana).

**PRESSIONE ARTERIOSA**

- \* Il controllo della pressione sanguigna dovrebbe essere effettuato durante ogni visita diabetologica.
- \* I pazienti, a cui è stato trovato un valore di pressione sistolica > 130 mmHg o di pressione diastolica > 80 mmHg dovrebbero effettuare un ulteriore controllo di conferma in un giorno diverso.
- \* I pazienti affetti da diabete dovrebbero essere trattati in modo tale da avere valori di pressione sistolica <130 mmHg e una pressione diastolica <80mmHg.
- \* I pazienti con valori pressori di sistolica compresi tra 130 e 139 mmHg e diastolica compresi tra 80 e 89 mmHg dovrebbero inizialmente modificare unicamente il loro stile di vita (controllo del peso, attività fisica, moderazione dell'alcool, riduzione del sodio e moderazione sul consumo aumentato degli ortofruitticoli freschi, e dei latticini a bassa percentuale di grassi) per un massimo di 3 mesi. Se, dopo questi sforzi, gli obiettivi non sono realizzati, dovrebbe essere iniziato il trattamento farmacologico.
- \* I pazienti con ipertensione (pressione sanguigna sistolica > 140 mmHg o pressione sanguigna diastolica > 90 mmHg) dovrebbero ricevere la terapia farmacologica oltre al cambiamento del proprio stile di vita.
- \* tutti i pazienti con il diabete e ipertensione dovrebbero essere curati con un regime che include un ACE inibitore o un ARB. Se il farmaco di questa categoria non è tollerato, l'altro dovrebbe sostituirsi. Altre classi di farmaci che si sono dimostrati in grado di ridurre gli eventi di CVD nei pazienti con il diabete ( beta-bloccanti, diuretici tiazidici, calcio antagonisti) dovrebbero essere aggiunti se necessario per realizzare livelli adeguati di pressione sanguigna.
- \* Se ACE inibitori, sartanici o il diuretici sono impiegati nel trattamento, gli indici di funzione renale e potassemia dovrebbero essere controllati entro i primi 3 mesi dall'inizio della terapia. Se i livelli

- 
- sono stabili, il follow-up è consigliato ogni 6 mesi.
  - \* Generalmente è richiesta una politerapia per raggiungere gli obiettivi di buon controllo pressorio.
  - \* Nei pazienti anziani con ipertensione, i valori pressori dovrebbero essere ridotti gradualmente onde evitare complicanze.
  - \* La misura della pressione sanguigna in ortostatismo dovrebbe essere realizzata nei soggetti con il diabete ed ipertensione se sono presenti segni clinici.
  - \* I pazienti che non raggiungono i livelli ottimali di pressione sanguigna malgrado la terapia con molteplici farmaci, dovrebbero riferirsi ad un medico specialista nella cura dei pazienti con ipertensione.

### **PROFILO LIPIDICO**

- \* Nei pazienti adulti, il profilo lipidico dovrebbe essere valutato almeno una volta all'anno e più spesso se necessita di ottenere degli obiettivi terapeutici. Nel soggetto adulto di età inferiore ai 40 anni con livelli di lipidi a basso rischio (LDL-C <100mg/dl; LDL-C >50mg/dl e trigliceridi <150mg/dl) la valutazione può essere effettuata ogni due anni.
- \* In tutti i soggetti affetti da diabete mellito bisognerebbe inizialmente porre particolare enfasi sulle variazioni dello stile di vita. I pazienti dovrebbero impegnarsi nella riduzione dell'assunzione con la dieta di colesterolo e grassi saturi, sulla perdita di peso (ove necessaria), aumentare il consumo di fibre e la pratica dell'esercizio fisico. Queste modifiche sullo stile di vita dovrebbero portare ad un miglioramento del profilo lipidico nei soggetti affetti da diabete mellito.
- \* Nei soggetti con diabete ed età superiore ai 40 anni, senza complicanze cardiovascolari ma con uno o più fattori di rischio per CVD l'obiettivo primario è di portare ad un valore di LDL-C <100mg/dl (2.6 mmol/l). Se vengono usati farmaci ipocolesterolizzanti dovrebbe essere ottenuta una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 30-40%. Se i livelli di LDL-C sono <100mg/dl il trattamento con statine dovrebbe essere iniziato quando presenti altri fattori di rischio e a seconda del giudizio clinico. I principali fattori di rischio includono fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa (valori pressori >140/90 mmHg o già in trattamento anti-ipertensivo), bassi livelli di HDL-C (<40mg/dl), familiarità per CVD prematura (prima dei 55 anni per l'uomo e prima dei 65 anni per la donna).
- \* Nei soggetti con diabete di età inferiore ai 40 anni senza complicanze cardiovascolari ma con un aumento del rischio stimato per CVD il valore ottimale per LDL-C è <100mg/dl e il trattamento con statine dovrebbe essere iniziato quando il cambiamento dello stile di vita non è stato in grado di raggiungere i livelli ottimali.
- \* L'ADA e l'AHA suggeriscono differenti approcci per il controllo di HDL-C e trigliceridi e rischio CVD. L'AHA suggerisce che in pazienti con valori di trigliceridi compresi tra 200-499 mg/dl, il raggiungimento dei livelli ottimali di non HDL-C (colesterolo totale meno HDL-C) a 130mg/dl sia un obiettivo secondario. Se i trigliceridi sono > 500 mg/dL, le opzioni terapeutiche includono i fibrati o l'acido nicotinic prima del trattamento per ridurre le LDL-C e raggiungere il target per le LDL dopo la terapia ipotrigliceridizzante. Se possibile dovrebbe essere ottenuto un livello di non HDL-C ≤ 130 mg/dL. L'ADA suggerisce la riduzione dei trigliceridi a valori <150 mg/dL (1.7 mmol/L) e l'innalzamento del HDL-C a valori > 40 mg/dL (1.15 mmol/L); nelle donne dovrebbe essere considerato per il HDL-C un obiettivo più elevato di 10 mg/dL (> 50 mg/dL).
- \* L'associazione terapeutica di farmaci ipolipemizzanti come statine con fibrati o acido nicotinic potrebbe essere necessaria per ottenere i target terapeutici, ma questa non è stata valutata in studi con outcome per la riduzione degli evento cardiovascolari e per la sicurezza.

### **FUMO**

- \* A tutti i pazienti con diabete ad ogni visita dovrebbero essere chieste le loro abitudini sul fumo.
- \* Chiunque fuma dovrebbe essere sollecitato a smettere.
- \* Tutti i fumatori intenzionati a smettere dovrebbero essere aiutati.
- \* Ai pazienti dovrebbero essere date le motivazioni ed un programma terapeutico per smettere di fumare.
- \* Se necessario, ad un programma apposito o a una farmacoterapia (incluso l'uso di nicotina e bupropione) dovrebbe essere aggiunto un follow-up.

### **TERAPIA ANTIAGGREGANTE**

- \* La terapia con aspirina (75-162mg/die) dovrebbe essere raccomandata come trattamento nella prevenzione primaria nei soggetti con diabete e aumentato rischio per CVD, includendo i soggetti di età superiore ai 40 anni o con molteplici fattori di rischio (familiarità per CVD, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria).
  - \* Le persone con l'allergia ad aspirina, tendenza al sanguinamento, in trattamento anticoagulante, recente sanguinamento gastroenterico, malattie epatiche clinicamente attive non sono candidate al trattamento con aspirina. Altri farmaci antiaggreganti potrebbero essere una valida alternativa per i soggetti ad alto rischio.
  - \* La terapia con aspirina non dovrebbe essere raccomandata a soggetti di età inferiore ai 21 anni
-

---

perché hanno aumentato rischi di sviluppare la sindrome di Reye. Le persone sotto ai 30 anni non sono state indagate.

#### **CONTROLLO GLICEMICO**

- \* Per i pazienti il valore ottimale di emoglobina glicata (HbA1c) è < 7%
- \* Per i singoli pazienti ove possibile è ottimale riportare l'emoglobina glicata a valori normali (< 6%) senza causare importanti ipoglicemie

#### **DIABETE MELLITO TIPO 1**

- \* In questo momento tutte le raccomandazioni valutate per il paziente con diabete tipo 2 sembrano appropriate anche per il soggetto con diabete tipo 1.
- 

#### **PESO**

La riduzione di peso nelle persone obese ridurrebbe tutti i fattori di rischio per malattia cardiovascolare associati a diabete mellito di tipo 2 e migliorerebbe l'iperglicemia. Una moderata perdita di peso (es, 7 -10% del peso corporeo in un anno) è spesso raggiungibile, mentre tentativi di raggiungere un peso corporeo ideale in brevi periodi di tempo sono generalmente fallimentari. Anche se nessuna riduzione di peso può essere raggiunta, il mantenimento del peso è sicuramente preferibile all'incremento ponderale. La dieta a basso contenuto di carboidrati (e quindi ad elevato contenuto in grassi) potrebbe essere associata ad una maggiore perdita di peso a breve termine, ma non ha dimostrato di produrre maggiore perdita di peso dopo un anno rispetto a diete più equilibrate nelle percentuali di grassi e carboidrati. (26, 27).

Studi d'intervento a lungo termine su larga scala sullo stile di vita o sulla perdita di peso volontaria non sono stati adeguatamente effettuati per esaminare l'insorgenza di malattia cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito. Nello studio AHEAD (Action for Health in Diabetes), pazienti con diabete mellito di tipo 2 con un indice di massa corporea  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$  sono stati randomizzati o ad un programma intensivo di dimagrimento (restrizione calorica ed attività fisica), o al sostegno e educazione per il diabete e sono stati seguiti per determinare l'effetto di questi interventi sull'insorgenza di eventi cardiovascolari (28).

#### **TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE**

Sebbene numerosi studi hanno tentato di individuare la combinazione ottimale di macronutrienti per prevenire la malattia cardiovascolare, è improbabile che una unica combinazione di macronutrienti esista.

La migliore combinazione di carboidrati, proteine e grassi sembra variare a seconda della situazione individuale. L'efficacia cardiovascolare e la sicurezza delle diete a basso medio contenuto di carboidrati nel diabete non sono state ben studiate. Diete a molto basso contenuto in carboidrati (es. quelle che limitano l'assunzione di carboidrati a < 130 g/die) non sono raccomandate per i pazienti con diabete perché l'assunzione di frutta, verdura, cereali, legumi e dei latticini a bassa percentuale di grassi garantisce la disponibilità di vitamine, minerali, fibre e proteine. Nella popolazione in generale, vari studi di terapia nutrizionale per ridurre la pressione arteriosa si sono concentrate sulla perdita di peso, sulla restrizione di sodio, sulla riduzione di assunzione di alcool e sull'aumento dell'apporto di potassio e calcio.

Per esempio la dieta proposta dal Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), che incoraggiava l'assunzione di frutta, verdura, e di prodotti a basso tenore di grassi in modo da ottenere una restrizione di sodio, ha determinato un sostanziale miglioramento dei valori di pressione arteriosa (29). La restrizione di acidi grassi saturi, del colesterolo della dieta, dei grassi insaturi trans, l'introduzione di un maggior introito di fibre alimentari e di grassi monoinsaturi e polinsaturi nella dieta sono strategie alimentari raccomandate per migliorare l'assetto lipidico (7).

Infatti le raccomandazioni sullo stile di vita e la dieta raccomandate dall'AHA (30), le modificazioni terapeutiche dello stile di vita suggerite dal National Cholesterol Education Program's ATP III (7) e la linee guida sulla nutrizione dell'ADA (8) affrontano tutte queste questioni.

Per una persona sana l'integrazione in una dieta di antiossidanti, di vitamina B per ridurre l'omocisteina, o di acidi grassi specifici (come gli acidi grassi Omega-3) attualmente non è raccomandata né dall'AHA (30) né dall'ADA (8). Sebbene ciascuno di questi micronutrienti, nelle analisi epidemiologiche pubblicate è stato dimostrato essere associato ad un rischio più basso per malattia cardiovascolare, in studi su larga scala randomizzati in soggetti con diabete non è emerso nessun risultato in accordo (30,33). Di tutti i supplementi, i dati più forti per un effetto benefico riguardano gli acidi grassi omega-3 in individui con patologie cardiovascolari note. Per questo motivo, l'AHA attualmente raccomanda l'assunzione di 1g/die di acido eicosapentaenoico e di acido docosaesanoico per gli individui con patologie cardiovascolari note (34,35). D'altra parte, gli studi randomizzati per vitamina E, acido folico, vitamine del gruppo B, così come altri antiossidanti quali il beta-carotene o i cocktail antiossidanti, non hanno mostrato benefici (36,37).

## L' ATTIVITÀ FISICA

Per migliorare il controllo glicemico, con l'aiuto del mantenimento del peso, e per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare sono raccomandati (sulla base di studi epidemiologici), almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o almeno 90 minuti di esercizio aerobico vigoroso alla settimana. Quindi, i pazienti affetti da diabete dovrebbero essere invitati ad effettuare 30 - 60 minuti di attività aerobica di moderata intensità come camminare con passo sostenuto per la maggior parte (preferibilmente per tutti ) i giorni della settimana, associata ad un aumento delle attività quotidiane (per esempio, camminare nelle pause dei giorni lavorativi, fare giardinaggio e le attività domestiche). Per il mantenimento a lungo termine del maggior parte del calo ponderale è utile una quota maggiore di attività fisica (un minimo di 7 ore di attività fisica aerobica moderata o intensa alla settimana).

Prima di cominciare un programma di attività fisica più vigorosa del camminare a passo svelto, per le persone con il diabete è necessario valutare le condizioni che potrebbero controindicare alcuni tipi di esercizi o che potrebbero predisporre a qualche danno (per esempio la neuropatia autonoma severa, una severa neuropatia periferica, la retinopatia pre-proliferativa o proliferativa). Una questione ancora controversa è stabilire il limite al di sotto di quale condizione fisica è indicato effettuare l'elettrocardiogramma da sforzo. Purtroppo nessuno studio randomizzato o studio di coorte su larga scala ha valutato specificatamente l'utilità del test da sforzo nelle persone con il diabete. Inoltre, se viene effettuato un imaging dello stress cardiaco, è difficile identificare quali tra i soggetti con il diabete sono a basso rischio (38). Il basso valore predittivo di una prova da sforzo negativa nei soggetti con diabete conferma la necessità di trattare efficacemente i fattori di rischio per l'aterosclerosi indipendentemente dal risultato della prova da sforzo e indica che i pazienti con il diabete richiedono un follow-up ravvicinato con una soglia più bassa per sottoporli allo studio angiografico rispetto ai soggetti senza diabete. Effettivamente, quei pazienti con diabete che non svolgono l'attività fisica sono ad alto rischio per gli eventi CHD ed in diverse analisi, le variabili prognostiche più importanti per eventi CVD e per tutte le cause di morte non erano le variazioni durante ECG da sforzo ma le variabili di benessere durante attività fisica quali la durata dell' esercizio ed il recupero della frequenza cardiaca (39,40). A causa di queste incertezze, la decisione di sottoporre al test da sforzo i pazienti che cominciano un programma vigoroso di attività fisica deve essere presa su basi individuali.

### ***Raccomandazioni sull'Intervento sullo Stile di Vita per la Prevenzione Primaria delle Malattie Cardiovascolari***

#### Controllo del Peso

- ◆ Formulare programmi che diano risalto ai cambiamenti dello stile di vita, attraverso visite regolari, come la riduzione dell'assunzione dei grassi (<30% dell'energia quotidiana) e delle calorie totali, e l'incremento dell'attività fisica quotidiana, permettono di ottenere calo ponderale a lungo termine sull'ordine del 5% - 7% del peso iniziale, con un miglioramento nella pressione sanguigna.
- ◆ Per gli individui con elevati trigliceridi e ridotte lipoproteine ad alta densità di colesterolo (HDL-C), può essere utile migliorare il controllo glicemico, una moderata perdita di peso (5% - 7% del peso iniziale), limitare gli acidi grassi saturi nella dieta, incrementare l'attività fisica ed una moderata sostituzione nella dieta dei carboidrati (5% - 7%) con acidi grassi mono o poli-insaturi.

#### Terapia Medica Nutrizionale

- ◆ Per ottenere la riduzioni delle LDL-C, gli acidi grassi saturi dovrebbero essere < 7% delle calorie totali, il colesterolo introdotto con la dieta dovrebbe essere < 200 mg/die e l'assunzione degli acidi grassi insaturi trans- dovrebbe essere < 1% delle calorie totali.
- ◆ Per raggiungere il peso ideale dovrebbe essere stabilito l'introito di calorie totali.
- ◆ L'introito dietetico dei lipidi dovrebbe essere moderato (25% - 35% delle calorie totali) e dovrebbe essere costituito principalmente da acidi grassi mono e poli-insaturi.
- ◆ Può essere utile un ampio apporto di fibre con la dieta ( $\geq 14$  g per 1000 calorie consumate).
- ◆ Se i soggetti fanno uso di bevande alcoliche, l'assunzione quotidiana di alcool dovrebbe essere limitata a 1 bicchiere per le donne ed a 2 bicchieri per gli uomini.

Un bicchiere è definito come 12-oz (oncia) di birra, 4-oz di vino e 1.5-oz di superalcolici. L'assunzione di alcool aumenta l'apporto calorico e dovrebbe essere minimizzata quando l'obiettivo è la perdita del peso. Soggetti con elevati livelli di trigliceridi dovrebbero limitare l'assunzione di alcool perché questo può esacerbare l'ipertrigliceridemia. L'assunzione di alcool può anche aumentare la pressione sanguigna.

- ◆ Sia negli individui normotesi che con ipertesi, una riduzione del consumo di sodio può aiutare a mantenere i valori di pressione sanguigna più bassa. L'obiettivo sarebbe ridurre il consumo di sodio a 1200 - 2300 mg/die (50 - 100 mmol/die), equivalente a 3000 - 6000 mg/die di cloruro di sodio.

### Attività Fisica

- ◆ Per migliorare il controllo glicemico associato a calo e mantenimento del peso e per ridurre il rischio per malattie cardiovascolari, sono raccomandati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o almeno 90 minuti/settimana di attività fisica aerobica vigorosa. L'attività fisica dovrebbe essere distribuita su almeno 3 giorni per settimana, con non più di 2 giorni consecutivi senza attività fisica.
- ◆ Il mantenimento a lungo termine della principale perdita di peso, richiede una maggior pratica dell'attività fisica (7 ore di attività fisica aerobica moderata o vigorosa alla settimana).

### **PRESSIONE ARTERIOSA**

Analisi epidemiologiche e studi clinici randomizzati hanno dimostrato che elevati valori di pressione arteriosa sono un fattore di rischio per le complicanze micro e macrovascolari della malattia diabetica.

Di conseguenza molti hanno sostenuto che il trattamento dell'ipertensione è l'aspetto più critico nella cura dei pazienti con diabete. Le analisi epidemiologiche mostrano che l'aumento del rischio per eventi cardiovascolari e la mortalità inizia a una pressione del sangue maggiore di 115/75 mm Hg nella popolazione in generale e raddoppia per ogni incremento di 20 mmHg di pressione sistolica e 10-mm Hg di pressione diastolica (41). Tuttavia, con i dati clinici attualmente disponibili la discussione su quale sia l'obiettivo da raggiungere per i valori di pressione sistolica e diastolica non è completamente esaurita.

Lo studio clinico Hypertension Optimal Treatment (42) ha confrontato pazienti con pressione diastolica tra 100 e 115 mm Hg con l'obiettivo di portarli al target di pressione diastolica di <90, <85, e <80 mm Hg. Sebbene complessivamente lo studio non ha dimostrato un beneficio tramite il raggiungimento dei valori diastolici inferiori, un'analisi successiva dei soggetti affetti da diabete dimostrava un notevole declino del tasso di eventi cardiovascolari maggiori con bassi livelli di pressione arteriosa diastolica. Nel gruppo di soggetti randomizzati al target di pressione diastolica <80 mmHg, il rischio per gravi eventi cardiovascolari veniva dimezzato rispetto al gruppo con valori di pressione diastolica <90 mmHg (42). Per i pazienti con diabete, è generalmente accettato che la pressione arteriosa diastolica appropriata è < 80 mm Hg.

Sebbene studi simili allo studio Hypertension Optimal Treatment non siano stati condotti specificatamente per esaminare i livelli di pressione arteriosa sistolica, studi placebo-controllo hanno dimostrato con grande incisività che livelli di pressione arteriosa sistolica <140 mm Hg sono associati con migliori risultati rispetto ai livelli più elevati.

Nello studio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), una pressione sistolica media di 132 mmHg è stata ottenuta nel gruppo trattato più intensamente; tuttavia, non si verificava una riduzione significativa della malattia cardiovascolare, ma il tasso di mortalità si era ridotto (43). Pertanto anche se non si sa esattamente di quanto la pressione arteriosa sistolica dovrebbe essere ridotta sotto 140 mm Hg, vari studi hanno raccomandato livelli di pressione arteriosa sistolica <135 mmHg (42) e <130 mmHg (8, 44).

Lo studio ACCORD sulla pressione arteriosa (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (45) testerà esplicitamente l'efficacia cardiovascolare di diminuire la pressione sistolica sotto i 140 mmHg. Sono stati randomizzati i partecipanti a due livelli di pressione arteriosa sistolica per determinare se una strategia terapeutica che determina una pressione sistolica <120 mm Hg riduce il tasso di eventi cardiovascolari più di un trattamento che porta ad una pressione arteriosa sistolica <140 mmHg (45).

Molteplici studi che hanno utilizzato i diuretici tiazidici, inibitori dell'enzima di conversione (ACE), bloccanti recettore dell'angiotensina (ARBs), beta bloccanti e calcio antagonisti e hanno dimostrato effetti benefici sulle complicanze microvascolari ed sugli eventi cardiovascolari (46). In generale, importanti evidenze di studi clinici supportano l'ipotesi che la pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta fino al livello minimo sicuro in modo da ridurre gli eventi cardiovascolari che il concetto che ci sia una chiara stratificazione dell'efficacia dei vari agenti anti-ipertensivi. Tuttavia, diversi studi relativamente piccoli suggeriscono che gli ACE-inibitori possono essere associati ad una maggior riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto ai calcio antagonisti. Inoltre, molti, ma non la totalità degli studi recenti con ACE inibitori e ARBs, suggeriscono benefici che non possono essere unicamente attribuiti alla riduzione della pressione arteriosa, nel prevenire e ritardare la progressione della nefropatia diabetica avanzata (46, 47).

Per questi motivi, gli attuali orientamenti (8) suggeriscono che ACE-inibitori sono la terapia di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione in persone affette da diabete o con malattia renale.

Indipendentemente dalla terapia iniziale, la maggioranza dei pazienti richiedono terapia farmacologica multipla per l'ipertensione nel diabete.

Nei pazienti con diabete i diuretici tiazidici, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli arbs, ed i calcio-antagonisti sono vantaggiosi in termini di riduzione d'incidenza del rischio per malattia cardiovascolare .

Sebbene ACE inibitori e ARBs possano essere preferiti per la terapia iniziale dell'ipertensione nel diabete, una bassa dose di diuretici tiazidici generalmente dovrebbe essere uno dei primi due farmaci utilizzati per la gestione di ipertensione in questi pazienti. I calcio-antagonisti e i beta-bloccanti sono efficaci nel ridurre i livelli di pressione arteriosa e certamente dovrebbero essere considerati come ulteriore terapia nei pazienti trattati con ACE inibitori o ARBs (50).

#### **Raccomandazioni per il Controllo della Pressione Arteriosa**

- ◆ Il controllo della pressione sanguigna dovrebbe essere effettuato durante ogni visita diabetologica. I pazienti, a cui è stato trovato un valore di pressione sistolica  $\geq 130$  mmHg o di pressione diastolica  $\geq 80$  mmHg dovrebbe effettuare un ulteriore controllo di conferma in un giorno diverso.
- ◆ I pazienti affetti da diabete dovrebbero essere trattati in modo tale da avere valori di pressione sistolica  $< 130$  mmHg e una pressione diastolica  $< 80$  mmHg.
- ◆ I pazienti con valori pressori di sistolica compresi tra 130 e 139 mmHg e diastolica compresi tra 80 e 89 mmHg dovrebbero inizialmente modificare unicamente il loro stile di vita (controllo del peso, attività fisica, moderazione dell'alcool, riduzione del sodio e moderazione sul consumo aumentato degli ortofrutticoli freschi, e dei latticini a bassa percentuale di grassi) per un massimo di 3 mesi. Se, dopo questi sforzi, gli obiettivi non sono realizzati, dovrebbe essere iniziato il trattamento farmacologico.
- ◆ I pazienti con ipertensione (pressione sanguigna sistolica  $> 140$  mmHg o pressione sanguigna diastolica  $> 90$  mmHg) dovrebbero ricevere la terapia farmacologica oltre al cambiamento del proprio stile di vita.
- ◆ Tutti i pazienti con il diabete e ipertensione dovrebbero essere curati con un regime che include un ACE inibitore o un ARB. Se il farmaco di questa categoria non è tollerato, l'altro dovrebbe sostituirsi. Altre classi di farmaci che si sono dimostrati in grado di ridurre gli eventi di CVD nei pazienti con il diabete ( beta-bloccanti, diuretici tiazidici, calcio antagonisti) dovrebbero essere aggiunti se necessario per realizzare livelli adeguati di pressione sanguigna.
- ◆ Se ACE inibitori, sartanici o il diuretici sono impiegati nel trattamento, gli indici di funzione renale e potassemia dovrebbero essere controllati entro i primi 3 mesi dall'inizio della terapia. Se i livelli sono stabili, il follow-up è consigliato ogni 6 mesi.
- ◆ Generalmente è richiesta una politerapia per raggiungere gli obiettivi di buon controllo pressorio.
- ◆ Nei pazienti anziani con ipertensione, i valori pressori dovrebbero essere ridotti gradualmente onde evitare complicanze.
- ◆ La misura della pressione sanguigna in ortostatismo dovrebbe essere realizzata nei soggetti con il diabete ed ipertensione se sono presenti segni clinici.
- ◆ I pazienti che non raggiungono i livelli ottimali di pressione sanguigna malgrado la terapia con molteplici farmaci, dovrebbero riferirsi ad un medico specialista nella cura dei pazienti con ipertensione.

#### **LIPIDI**

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, spesso i trigliceridi sono elevati, il colesterolo HDL è generalmente diminuito e il colesterolo LDL può essere elevato, borderline o nella norma. In tutti i casi le particelle di LDL-C si presentano piccole e dense e anche se trasportano meno colesterolo per particella di LDL-C, per qualsiasi concentrazione di colesterolo circolante il numero di particelle LDL-C è più elevato. Inoltre queste particelle di LDL-C piccole e dense possono essere più aterogeniche rispetto a quello che si potrebbe pensare considerando solo la loro concentrazione, infatti studi in vitro e su culture cellulari hanno dimostrato che possono andare incontro con maggior facilità ad ossidazione e glicosilazione (10;51). Anche se elevati livelli di LDL-C non sono generalmente riconosciuti come la principale anomalia dell'assetto lipidico nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, studi clinici dimostrano ampiamente che l'abbassamento dei livelli di LDL-C ottenuto farmacologicamente riduce il rischio di sviluppare eventi coronarici nel paziente diabetico (52).

Sia l'ADA che l'AHA considerano come prima indicazione per iniziare un trattamento antilipemico elevati valori di LDL-C. L'attenzione sulle LDL è dovuta ai risultati di studi clinici che hanno mostrato come la diminuzione dei valori di LDL-C ottenuta mediante statine porta ad una diminuzione del rischio di eventi acuti cardiovascolari nei pazienti con il diabete. Tra questi studi, i più significativi sono l'Heart Protection Study e il Collaborative Atorvastatin Diabetes Study avendo studiato un numero elevato di pazienti diabetici di età maggiore ai 40 anni non noti per malattia cardiovascolare ma con almeno un fattore di rischio cardiovascolare maggiore o evidenza di retinopatia o microalbuminuria. (53.54) I soggetti sono stati

randomizzati in uno studio a doppio cieco, con controllo in placebo, in trattamento con simvastatina 40mg nell' Heart Protection Study e con atorvastatina 10mg nel Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. Il trattamento con statine ha determinato rispettivamente una diminuzione dei livelli di LDL-C pari al 33% e al 40% con associato una riduzione del rischio cardiovascolare pari al 31% e al 37%. Anche se questi studi hanno mostrato un aumento del rischio assoluto di malattia aterosclerotica coronarica associato ad elevati valori di LDL-C, i benefici osservati (riduzione relativa del rischio) erano indipendenti dall'assetto lipidico basale. Questi risultati supportavano le osservazioni epidemiologiche che considerano il rapporto fra il rischio di malattia aterosclerotica coronarica e i valori di LDL-C come approssimativamente lineare quando la malattia aterosclerotica coronarica viene posta su scala logaritmica e spiegano l'uniforme e relativa riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta con l'abbassamento di LDL-C di circa il 30% del 40% rispetto al largo range dei valori di LDL-C basali.

Le lipoproteine ricche in trigliceridi, particolarmente le VLDL, spesso elevate nei pazienti con il diabete, sembrano essere aterogeniche e rappresentano un obiettivo secondario della terapia di riduzione dei lipidi (una volta raggiunto l'obiettivo per LDL-C).

L'ADA riconosce la valutazione della trigliceridemia come un surrogato delle lipoproteine ricche in trigliceridi aterogeniche e suggerisce come target il raggiungimento di livelli di trigliceridi <150 mg/dL (8).

L'AHA suggerisce un approccio alternativo per i pazienti con diabete in assenza di eventi CVD ma con valori di trigliceridi >200 mg/dL, raccomandando il raggiungimento di un target di non-HDL < 130 mg/dL (7).

I fibrati, una classe di farmaci antilipemici, sono utili per ridurre i livelli di trigliceridi ed i livelli di non HDL-C; tuttavia, studi clinici su questi farmaci hanno segnalato risultati incerti. Nel Helsinki Heart Study 135 pazienti con diabete e nessuna malattia cardiovascolare nota sono stati randomizzati in due gruppi o con gemfibrozil 600 mg due volte al giorno o placebo (55). Si è assistito ad una riduzione del 10% di LDL, un aumento del 6% delle HDL e una riduzione del 26% dei trigliceridi associata ad una riduzione del 68% del rischio di morte coronaria acuta e/o d'infarto miocardico non fatale; questi risultati non hanno però raggiunto la significatività statistica a causa di un'insufficiente numero di pazienti (55,56)

Lo studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) ha randomizzato 9795 persone affette da diabete di tipo 2 con livelli del colesterolo totale compresi tra 116 – 251 mg/dl e con un rapporto elevato del colesterolo totale/HDL-C (> 4) o con trigliceridi > 89 mg/dL a fenofibrato o a placebo.(57) Nella popolazione generale il trattamento con fenofibrato non ha ridotto il principale end-point (infarto miocardico o morte per CHD) ma se si analizza solo la popolazione in studio in cui all'inizio dello studio non era nota la presenza di eventi cardiovascolari (quasi 80% del totale) si può evidenziare una riduzione del 19% degli eventi cardiovascolari totali (morte di CVD, infarto miocardico non fatale, ictus cerebri e rivascolarizzazione carotidea o coronarica (P<0.004) nel gruppo trattato con fenofibrato (58). L'effetto del fenofibrato sull'end-point finale nei soggetti noti per malattia cardiovascolare non è stato raggiunto.

In questo studio si è osservato un aumento dei livelli di creatinina circolante di circa il 15% nel gruppo trattato con fenofibrato, e benché fosse completamente reversibile a 6 settimane dopo la conclusione dello studio e alla sospensione della terapia, pone qualche preoccupazione riguardo questa terapia. Non è noto se l'aumento temporaneo dei valori di creatininemia riportato nel corso dello studio abbia avuto delle conseguenze avverse. D'altro canto, quando i fibrati sono usati congiuntamente alle statine, l'attenzione viene volta verso il rischio di sviluppare miositi e rhabdomiolisi. Lo studio di ACCORD esaminerà in particolare questo effetto studiando se il fibrato associato ad una statina sia sicuro e se la loro associazione terapeutica possa fornire benefici cardiovascolari superiori rispetto alla singola terapia. (45)

Sia l'ADA che l'AHA suggeriscono di aumentare i livelli di HDL-C nei pazienti ad alto rischio quando questi livelli sono ridotti, c'è però una differenza nelle raccomandazioni delle due organizzazioni.

L'ADA specifica gli obiettivi terapeutici per HDL-C (> 40 mg/dL, e > 50 mg/dL nelle donne), (8) mentre l'AHA suggerisce di aumentare i livelli di HDL-C senza specificamente indicare gli obiettivi della terapia (7). La terapia attualmente disponibile più efficace per aumentare i livelli di HDL-C è l'acido nicotinico. Studi clinici suggeriscono la possibilità di ridurre il rischio CVD con l'acido nicotinico, anche se nessuno studio per questo trattamento è stato effettuato su pazienti diabetici. Inoltre, ad alte dosi, l'acido nicotinico può peggiorare l'iperglicemia.

#### ***Raccomandazioni per la gestione delle dislipidemie***

- ◆ Nei pazienti adulti, il profilo lipidico dovrebbe essere valutato almeno una volta all'anno e più spesso se necessita di ottenere degli obiettivi terapeutici. Nel soggetto adulto di età inferiore ai 40 anni con livelli di lipidi a basso rischio ( LDL-C<100mg/dl; LDL-C>50mg/dl e trigliceridi<150mg/dl) la valutazione può essere effettuata ogni due anni.

- ◆ In tutti i soggetti affetti da diabete mellito bisognerebbe inizialmente porre particolare enfasi sulle variazioni dello stile di vita. I pazienti dovrebbero impegnarsi nella riduzione dell'assunzione con la dieta di colesterolo e grassi saturi, sulla perdita di peso (ove necessaria), aumentare il consumo di fibre e la pratica dell'esercizio fisico. Queste modifiche sullo stile di vita dovrebbero portare ad un miglioramento del profilo lipidico nei soggetti affetti da diabete mellito.
- ◆ Nei soggetti con diabete ed età superiore ai 40 anni, senza complicanze cardiovascolari ma con uno o più fattori di rischio per CVD l'obiettivo primario è di portare ad un valore di LDL-C <100mg/dl (2.6 mmol/l). Se vengono usati farmaci ipocolesterolizzanti dovrebbe essere ottenuta una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 30-40%. Se i livelli di LDL-C sono <100mg/dl il trattamento con statine dovrebbe essere iniziato quando presenti altri fattori di rischio e a seconda del giudizio clinico. I principali fattori di rischio includono fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa (valori pressori >140/90 mmHg o già in trattamento anti-ipertensivo), bassi livelli di HDL-C (<40mg/dl), familiarità per CVD prematura (prima dei 55 anni per l'uomo e prima dei 65 anni per la donna).
- ◆ Nei soggetti con diabete di età inferiore ai 40 anni senza complicanze cardiovascolari ma con un aumento del rischio stimato per CVD il valore ottimale per LDL-C è <100mg/dl e il trattamento con statine dovrebbe essere iniziato quando il cambiamento dello stile di vita non è stato in grado di raggiungere i livelli ottimali.
- ◆ L'ADA e l'AHA suggeriscono differenti approcci per il controllo di HDL-C e trigliceridi e rischio CVD. L'AHA suggerisce che in pazienti con valori di trigliceridi compresi tra 200-499 mg/dl, il raggiungimento dei livelli ottimali di non HDL-C (colesterolo totale meno HDL-C) a 130mg/dl sia un obiettivo secondario. Se i trigliceridi sono > 500 mg/dL, le opzioni terapeutiche includono i fibrati o l'acido nicotinico prima del trattamento per ridurre le LDL-C e raggiungere il target per le LDL dopo la terapia ipotrigliceridizzante. Se possibile dovrebbe essere ottenuto un livello di non HDL-C ≤ 130 mg/dL. L'ADA suggerisce la riduzione dei trigliceridi a valori <150 mg/dL (1.7 mmol/L) e l'innalzamento del HDL-C a valori > 40 mg/dL (1.15 mmol/L); nelle donne dovrebbe essere considerato per il HDL-C un obiettivo più elevato di 10 mg/dL (> 50 mg/dL).
- ◆ L'associazione terapeutica di farmaci ipolipemizzanti come statine con fibrati o acido nicotinico potrebbe essere necessaria per ottenere i target terapeutici, ma questa non è stata valutata in studi con outcome per la riduzione degli eventi cardiovascolari e per la sicurezza.

## **FUMO**

Il fumo di sigaretta è un potente e modificabile fattore di rischio per patologie macrovascolari sia nella popolazione generale sia nei soggetti affetti da diabete mellito (59-60).

Recentemente, uno studio prospettico randomizzato sulla cessazione del fumo con follow-up a lungo termine degli effetti sul sistema cardiovascolare ha mostrato una riduzione del tasso di mortalità e una riduzione delle morti per malattie cardiovascolari. Questi dati non sono stati riportati per i soggetti con diabete nè sono stati riportati dati sugli eventi cardiovascolari non fatali.

La storia sul fumo deve essere accertata e riportata in modo regolare. Tutti i pazienti con diabete dovrebbero essere invitati a non iniziare a fumare o a smettere se sono già fumatori. Ai pazienti intenzionati a smettere di fumare è opportuno consigliare un programma per smettere di fumare e considerare la possibilità di iniziare un trattamento con nicotina e/o bupropione idrocloridato.

### ***Raccomandazioni per smettere di fumare***

- ◆ A tutti i pazienti con diabete ad ogni visita dovrebbero essere chieste le loro abitudini sul fumo.
- ◆ Chiunque fuma dovrebbe essere sollecitato a smettere.
- ◆ Tutti i fumatori intenzionati a smettere dovrebbero essere aiutati.
- ◆ Ai pazienti dovrebbero essere date le motivazioni ed un programma terapeutico per smettere di fumare.
- ◆ Se necessario, ad un programma apposito o a una farmacoterapia (incluso l'uso di nicotina e bupropione) dovrebbe essere aggiunto un follow-up.

## **FARMACI ANTI AGGREGANTI**

Il trattamento con aspirina è considerato intervento a migliore rapporto costo/beneficio per ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione generale e nei soggetti con diabete. (62,63)

Lo studio Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study è il solo ampio studio randomizzato (n= 3711) sull'impiego dell'aspirina nella popolazione di soggetti con diabete, anche se in esso sono stati inclusi soggetti con e senza malattia cardiovascolare e, considerando l'intera popolazione in studio, il rischio

relativo per i pazienti trattati con aspirina era 0.91 per i decessi e 0.83 per infarto miocardio fatale e non fatale (64). Numerosi studi epidemiologici supportano questi dati (65-67). È comunemente risaputo che l'aspirina è associata ad un aumento del rischio di sanguinamento gastroenterico. Per minimizzare la possibilità che il rischio superi i benefici è raccomandato che il trattamento con aspirina per la prevenzione primaria non deve essere utilizzato nei soggetti nella popolazione generale con rischio relativo per malattia cardiovascolare <1% e che la dose di aspirina deve essere limitata a 75-162 mg/die.

#### ***Raccomandazioni per la terapia antiaggregante***

- ◆ La terapia con aspirina (75-162mg/die) dovrebbe essere raccomandata come trattamento nella prevenzione primaria nei soggetti con diabete e aumentato rischio per CVD, includendo i soggetti di età superiore ai 40 anni o con molteplici fattori di rischio (familiarità per CVD, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria).
- ◆ Le persone con l'allergia ad aspirina, tendenza al sanguinamento, in trattamento anticoagulante, recente sanguinamento gastroenterico, malattie epatiche clinicamente attive non sono candidate al trattamento con aspirina. Altri farmaci antiaggreganti potrebbero essere una valida alternativa per i soggetti ad alto rischio.
- ◆ La terapia con aspirina non dovrebbe essere raccomandata a soggetti di età inferiore ai 21 anni perché hanno aumentato rischi di sviluppare la sindrome di Reye. Le persone sotto ai 30 anni non sono state indagate.

### **CONTROLLO GLICEMICO**

Nel paziente diabetico il controllo delle glicemia riduce significativamente le complicanze microvascolari; comunque, uno dei più accesi dibattiti sul diabete riguarda se il buon controllo delle glicemia porti ad una riduzione degli eventi cardiovascolari e a quali livelli bassi dobbiamo mantenere le glicemia. L'ADA raccomanda un valore di emoglobina glicata (HbA1c) <7%. Per i singoli pazienti, ove possibile, è ottimale riportare l'emoglobina glicata a valori normali (<6%) senza causare importanti ipoglicemie (8). Altre linee guida sono generalmente d'accordo con queste raccomandazioni, sebbene nello specifico il valore raccomandato può variare (68-69). Queste raccomandazioni sono estrapolate da studi epidemiologici che suggeriscono che un aumento di un punto percentuale di emoglobina glicata è associato ad un incremento del rischio relativo per eventi cardiovascolari pari a 15% e 18% per i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 rispettivamente. A conferma di questi studi osservazionali, entrambi l'UKPDS e il DCCT mostrano un basso rischio per eventi cardiovascolari con livelli bassi di emoglobina glicata.

Un recente follow-up a lungo termine del Diabetes Control and Complications Trial suggeriva che 6 anni di trattamento insulinico intensivo comportano un beneficio cardiovascolare a lungo termine. Purtroppo nessuno studio clinico sul controllo glicemico ha confermato in modo innegabile che diminuendo la glicemia si ha riduzione del rischio CVD. E ancora, il raggiungimento di bassi valori glicemici aumenta il rischio di severe ipoglicemie. Esiste dunque un limite inferiore oltre il quale il beneficio viene vanificato dal rischio. Nello studio ACCORD 10.000 soggetti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a due bracci, uno con trattamento standard con un valore atteso di emoglobina glicata pari a 7.5%, uno in trattamento intensivo con un valore atteso di emoglobina glicata <6%. Ci sono altri due studi in corso che pongono come ipotesi da vagliare se valori glicemici bassi nel diabete tipo 2 possano portare ad una riduzione degli eventi cardiovascolari (75-76). Per i pazienti con diabete, è chiaramente un beneficio il controllo glicemico per ridurre le complicazioni microvascolari.

#### ***Raccomandazioni per il controllo glicemico.***

- ◆ Per i pazienti il valore ottimale di emoglobina glicata (HbA1c) è < 7%
- ◆ Per i singoli pazienti ove possibile è ottimale riportare l'emoglobina glicata a valori normali (<6%) senza causare importanti ipoglicemie

### **DIABETE MELLITO TIPO 1**

Il rischio assoluto CVD nel paziente con diabete tipo 1 è inferiore rispetto al diabete tipo 2, questo dato è in parte spiegato perché i soggetti con diabete tipo 1 sono più giovani e hanno bassa prevalenza dei fattori di rischio per CVD. Comunque il rischio relativo nei soggetti con diabete mellito tipo 1 confrontato con soggetti non diabetici di pari età è drammaticamente aumentato sia nell'uomo che nella donna e si associa con i classici fattori di rischio CVD e con la nefropatia ma non al controllo glicemico. Nessun dato suggerisce che interventi atti a ridurre gli eventi CVD siano meno efficaci nel diabete tipo 1 rispetto al tipo 2. Questo è particolarmente vero riguardo al trattamento con statine, al trattamento anti-aggregante e al controllo glicemico.

### **Raccomandazioni per il paziente con diabete mellito tipo 1**

- ◆ In questo momento tutte le raccomandazioni valutate per il paziente con diabete tipo 2 sembrano appropriate anche per il soggetto con diabete tipo 1.

### **RIASSUNTO**

Le persone affette da diabete mellito sia tipo 1 che di tipo 2 hanno un aumentato rischio per eventi cardiovascolari e una peggiore prognosi dopo l'evento.

In questo documento sono state riportate le evidenze cliniche sullo stile di vita e sul trattamento medico atto a prevenire lo sviluppo di complicanze cardiovascolari nelle persone con diabete.

Un cambiamento aggressivo sullo stile di vita può ridurre o ritardare la necessità di un trattamento terapeutico. Un appropriato stile di vita e il trattamento medico riducono l'incidenza di eventi CVD e permettono al soggetto diabetico di vivere più sano e per lungo tempo.

### **Bibliografia**

1. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease: a joint editorial statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1132–1133.
2. Safley DM, Marso SP. Diabetes and percutaneous coronary intervention in the setting of an acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005; 2:128–135.
3. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26:917–932.
4. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290:1884–1890.
5. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495–2499.
6. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291:335–342.
7. 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.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care*. 2006;29(suppl 1):S4–S42.
9. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–234.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2004;110:763]. *Circulation*. 2004;110:227–239.
11. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McNnes GT, Potter JF, Sever PS, Thom SM; BHS Guidelines Working Party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary [published correction appears in *BMJ*. 2004;328:926]. *BMJ*. 2004;328:634–640.
12. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855–860.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report

- [published correction appears in *JAMA*. 2003;290:197]. *JAMA*. 2003;289: 2560–2572.
14. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies [published correction appears in *BMJ*. 2002;324:1357]. *BMJ*. 2002;324:939–942.
15. Simons LA, Simons J. Diabetes and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1714–1715.
16. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717–1723.
17. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, Manson JE. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:242–247.
18. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:954–960.
19. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–1847.
20. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS56) [published correction appears in *Clin Sci (Lond)*. 2002;102:679]. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671–679.
21. Eddy DM, Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3093–3101.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary [published corrections appear in *Circulation*. 2005;112:e297 and 2005;112:e298]. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
23. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289–2304.
24. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M; American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S36–S46.
25. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: 2518–2539.
26. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2082–2090.
27. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:778–785.
28. Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, Haffner SM, Hubbard VS, Johnson KC, Kahn SE, Knowler WC, Yanovski SZ; Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials*. 2003;24:610–628.
29. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, Conlin PR, Svetkey LP, Erlinger TP, Moore TJ, Karanja N; DASH Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:1019–1028.
30. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J; American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82–96.

31. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care*. 2000;23:1407–1415.
32. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol*. 2004; 93:439–453.
33. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med*. 1995;123:860–872.
34. Wang C, Chung M, Lichtenstein A, Balk E, Kupelnick B, DeVine D, Lawrence A, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;94:1–8.
35. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:2747–2757.
36. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B, Bosch J, Dagenais G, Mann JF, Gerstein HC. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care*. 2002;25:1919–1927.
37. Lichtenstein AH. Nutrients and cardiovascular disease: no easy answers. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:1–3.
38. Kamalesh M, Feigenbaum H, SawADA S. Challenge of identifying patients with diabetes mellitus who are at low risk for coronary events by use of cardiac stress imaging. *Am Heart J*. 2004;147:561–563.
39. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, Blair SN. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2052–2057.
40. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation*. 2005;112:1566–1572.
41. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2003;361:1060]. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
42. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–1762.
43. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(suppl 2):B54–B64.
44. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*. 2003;41: 1178–1179.
45. ACCORD Study Group. The ACCORD trial: a multidisciplinary approach to control cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetol*. 2004;23:6–11.
46. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410–1419.
47. Varughese GI, Lip GY. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus: insights from ALLHAT and the Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2005;19: 851–853.
48. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy [published correction appears in *Lancet*. 2000;356:860]. *Lancet*. 2000; 355:253–259.
49. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published corrections appear in

- JAMA*. 2003;289:178 and 2004;291:2196]. *JAMA*. 2002;288:2981–2997.
50. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancina G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension*. 2004;44:637–642.
51. Haffner SM; American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S68–S71.
52. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [published correction appears in *Lancet*. 2005;366:1358]. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
53. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–2016.
54. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–696.
55. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15:820–825.
56. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–1245.
57. FIELD Study Investigators. The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol*. 2004;3:9.
58. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–1861.
59. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1887–1898.
60. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S74–S75.
61. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233–239.
62. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161–172.
63. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in *BMJ*. 2002;324:141]. *BMJ*. 2002;324:71–86.
64. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*. 1992;268:1292–1300.
65. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129–135.
66. Sacco M, Pellegrini F, Roncagliani MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003;26:3264–3272.
67. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293–1304.
68. American College of Endocrinology. consensus statement on guidelines for glycemic control. *Endocr Pract*. 2002;8(suppl 1):5–11.
69. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J,

- Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:S1–S10.
70. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421–431.
71. 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) [published correction appears in *Lancet*. 1999;354:602]. *Lancet*. 1998;352:837–853.
72. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*. 1995;75:894–903.
73. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–2653.
74. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2003;138:587–592.
75. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D, Henderson W; VA Cooperative Study of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2003;17:314–322.
76. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation. *Diabetologia*. 2001;44:1118–1120.
77. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O’Leary DH, Genuth S; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003;348:2294–2303.
78. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1374–1379.
79. Lewis S, MacLeod M, McKnight J, Morris A, Peden N, Prescott R, Walker J; Royal College of Physicians of Edinburgh Diabetes Register Group. Predicting vascular risk in type 1 diabetes: stratification in a hospital based population in Scotland. *Diabet Med*. 2005;22:164–171.
80. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760–765.