

La malattia cardiovascolare nel paziente diabetico: fattori di rischio, storia clinica e prevenzione

Angelo Avogaro

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università degli Studi, Padova

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with diabetes mellitus (DM) in which there is a rapid evolution and widespread early atherosclerosis, whose causes are manifold. In the presence of hyperglycemia there is the activation of multiple signaling responses involving, first endothelial activation and later dysfunction, which are the first detectable step toward the atherosclerotic disease. A healthy lifestyle is the cornerstone for the prevention and control of CVD in patients with DM, in whom we must pursue the control, not only of blood sugar levels, but also of all risk factors for CVD. The choice for an antidiabetic agent is based not only on its effectiveness but also on its safety. The data obtained from the recent cardiovascular outcome studies such as the LEADER and SUSTAIN-6 for liraglutide and semaglutide, respectively, and the EMPA-REG OUTCOME for empagliflozin, testify the need for the diabetologist of new therapeutic approaches to control glucose levels.

Key words. Cardiovascular disease; Diabetes mellitus, type 2; Prevention.

G Ital Cardiol 2016;17(12 Suppl 2):35-125

EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE DIABETICA

La malattia cardiovascolare (MCV) è la prima causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM): nei pazienti con DM, rispetto a coloro senza la malattia, il rischio per cardiopatia ischemica è pari a 2.00, a 2.27 per ictus ischemico, a 1.56 per ictus emorragico e a 1.73 per morte cardiovascolare (CV), rispettivamente. La prevalenza di MCV nei pazienti con DM di tipo 2 è tale che il DM può considerarsi un equivalente di MCV¹.

Il DM è un fattore di rischio per macroangiopatia ma soprattutto per microangiopatia. Il 37% dei pazienti con DM di tipo 2 presenta una complicanza microvascolare: il 29% è affetto da una sola complicanza, il 7% da due complicanze e meno dell'1% da tre. Le complicanze microvascolari più frequenti sono quelle renali fra gli uomini (25% rispetto al 19% nelle donne) e quelle oculari nelle donne (20% negli uomini e 23% nelle donne)². La presenza di una complicanza microvascolare predice in modo indipendente la coronaropatia: questo è vero sia per la nefropatia sia per la retinopatia. Una riduzione della funzione renale con o senza microalbuminuria è associata ad aumentato rischio per MCV. La presenza di retinopatia proliferante si associa, rispetto all'assenza di retinopatia, ad un rischio di 25 volte superiore di amputa-

zione non traumatica agli arti inferiori³. Una qualche forma di microangiopatia correla con un'aumentata incidenza di un primo evento coronarico sia nell'uomo sia nelle donne⁴. I pazienti diabetici, anche in assenza di diagnosi di coronaropatia, presentano lesioni coronariche significative allo studio autoptico nel 50-80% dei casi⁵. L'estensione del danno arteriosclerotico è sovrapponibile a quello di coloro che, da vivi, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia, ma non di diabete. In uno studio italiano di imaging coronarico, i pazienti diabetici tipo 2 presentano una minor percentuale di stenosi non ostruttive, ovvero <50%, rispetto alla controparte non diabetica e una maggior percentuale di coinvolgimento trivasale e trivasale più tronco comune, mentre il coinvolgimento monovasale e bivasale è simile a quello osservato nel paziente non diabetico⁶. Il Verona Diabetes Study ha evidenziato come la cardiopatia ischemica è responsabile del 35% dei decessi nella popolazione diabetica, mentre il 24% dei decessi è attribuibile a ictus⁷. Nello studio di Brunico, la prevalenza di cardiopatia ischemica nei maschi di età compresa tra 40 e 79 anni, con normale tolleranza ai carboidrati, era pari all'8%; nei maschi con alterata tolleranza ai carboidrati era pari al 26% e al 35% nei pazienti con diabete conclamato⁸. Nelle donne, le rispettive percentuali erano 5% nella normale tolleranza ai carboidrati, 13% nell'alterata tolleranza ai carboidrati e 30% nel diabete conclamato. Nel 2007 lo studio DAI (Diabetes and Informatics) ha documentato che la prevalenza di cardiopatia ischemica era dell'8.3% negli uomini e del 10.3% nelle donne di età media rispettivamente di 65 ± 9 e 67 ± 9 anni; la prevalenza di infarto del miocardio da solo o con intervento di rivascolarizzazione era del 10.8% negli uomini e del 3.9% nelle donne⁹. Nello studio d'incidenza si sono verificati in totale 881 eventi di cardiopatia ischemica, con un tasso pari a 28.8 x 1000 anni/persona negli uomini e pari a 23.3 nelle donne. L'incidenza di cardiopatia ischemica ricorrente era pari a 39.5 per 1000 persone-anno nei maschi e a 57.1 nelle donne¹⁰. Gli episodi di infarto miocardico, di

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore

L'autore dichiara rapporti di tipo economico e professionale con Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, GSK Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Servier.

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk.

Per la corrispondenza:

Prof. Angelo Avogaro Cattedra di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail: angelo.avogaro@unipd.it

ischemia cardiaca maggiore e gli eventi fatali risultavano significativamente più frequenti negli uomini. Inoltre, in questo studio, era enfatizzata l'associazione tra macro- e microangiopatia confermando il comune terreno fisiopatologico tra le due forme di malattia vascolare. Il ruolo della microangiopatia come importante fattore di rischio per macroangiopatia è stato recentemente confermato in uno studio di popolazione che ha dimostrato come, durante un follow-up medio di 5.5 anni, dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio, il rischio per un endpoint composito (tempo al primo evento CV maggiore che includeva morte CV, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale) era di 1.39 per presenza di retinopatia, 1.40 per neuropatia periferica e 1.35 per nefropatia⁴. La presenza di tre patologie microvascolari rispetto a nessuna si associava ad un rischio per l'endpoint primario pari a 1.99. Nello studio RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events), uno studio osservazionale che ha analizzato i dati basali di 15 773 pazienti diabetici di tipo 2, nella coorte di pazienti totalmente esenti da complicanza renale la prevalenza di qualsiasi evento coronarico è risultata del 10.2% e la prevalenza di infarto miocardico del 7.2%¹¹: tali prevalenze incrementano progressivamente con l'aumentare delle categorie di rischio per malattia renale. In conclusione, i dati disponibili in letteratura dimostrano come la presenza di DM è intrinsecamente legata alla MCV e come la prevalenza di quest'ultima sia direttamente proporzionale non solo al grado di compenso metabolico dello stesso, ma anche alla presenza di complicanze microangiopatiche (Figura 1).

FISIOPATOLOGIA DELLE COMPLICANZE VASCOLARI DEL DIABETE

Il DM si associa a un'aterosclerosi precoce, a rapida evoluzione e diffusa le cui cause sono molteplici (Figura 2). Anche se negli ultimi anni vi è stata una progressiva riduzione della mortalità per MCV, questa rimane comunque la causa principale di decesso nei pazienti affetti da questa malattia¹². Come ricordato in precedenza, i pazienti affetti da DM

possono presentare sia una macro- sia una microangiopatia, isolate o, molto spesso, associate: la prima è principalmente determinata dai tradizionali fattori di rischio, quali dislipidemia ed ipertensione arteriosa, la cui azione negativa viene incrementata dalla presenza di iperglicemia; la microangiopatia è invece causata quasi esclusivamente dall'iperglicemia. In entrambe, la prima alterazione rilevabile è la disfunzione endoteliale provocata da un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS)¹³. I principali fattori che spiegano l'origine di uno stato di stress ossidativo sono: un'eccessiva produzione mitocondriale di ROS, l'attivazione della proteinchinasi C, l'attivazione delle vie dei polioli e dell'esosamina, l'aumentata sintesi di prodotti avanzati di glicazione. L'iperproduzione mitocondriale di ROS amplifica ulteriormente la loro produzione mediante attivazione sia della nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi sia della sintasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS) disaccoppiata. In presenza di iperglicemia l'eNOS invece di produrre NO produce perossinitriti e radicali liberi dell'ossigeno¹⁴. I ROS diffondono all'interno del nucleo, dove causano un danno al genoma e l'attivazione della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP): la poliADP ribosilazione della gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GADPH) da parte di PARP riduce l'attività di GADPH con conseguente accumulo di intermedi glicolitici precoci che, a loro volta, riattivano le vie implicate nella generazione di ROS¹⁵. L'aumentata ossidazione di glucosio e di acidi grassi liberi, anch'essi elevati in presenza di DM, attiva il fattore nucleare delle T cellule attivate il quale, a sua volta, promuove il processo aterosclerotico¹⁶. L'iperglicemia stimola anche il processo di NETosi come viene chiamato un particolare tipo di morte cellulare che consiste nel rilascio, da parte dei neutrofilo circolanti, di materiale nucleare combinato ad enzimi che vengono così a formare delle reti (NET: *neutrophil extracellular traps*)¹⁷. Fisiologicamente i NET intrappolano i batteri e i microrganismi svolgendo così un importante processo di difesa immunitaria; l'attivazione eccessiva di NETosi, come nel DM, può invece indurre danno endoteliale e tissutale con conseguente trombosi, danno da ischemia/riperfusion e instabilità della placca aterosclerotica. La placca nel paziente diabetico è, infatti, particolarmente in-

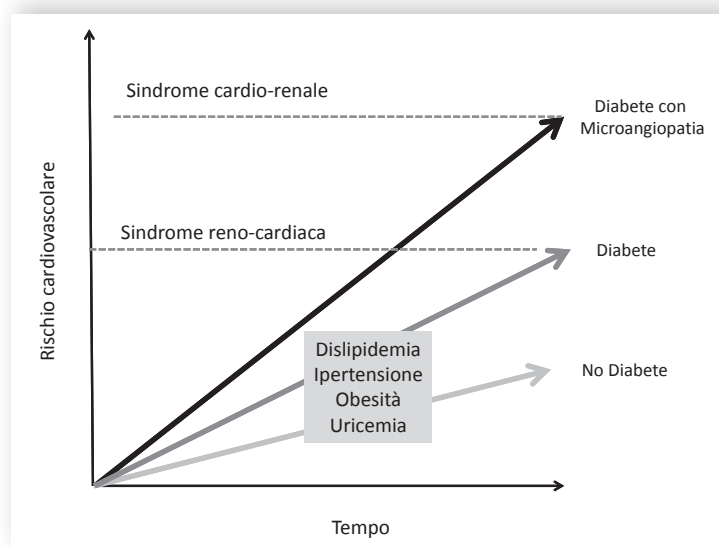


Figura 1. Le traiettorie del rischio cardiovascolare in funzione della presenza o meno di complicanze microvascolari del diabete.

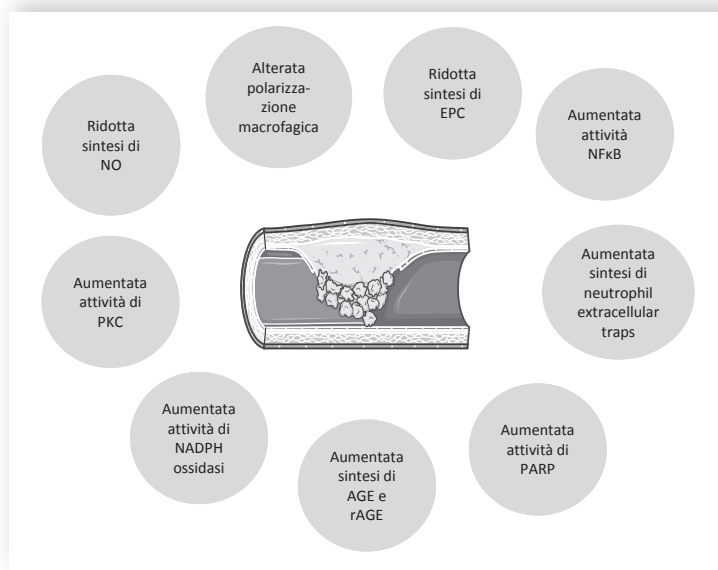


Figura 2. Principali fattori implicati nella fisiopatologia della malattia vascolare nel diabete mellito.

AGE, prodotti avanzati di glicazione; EPC, cellule progenitrici endoteliali; NADPH, nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato; NFκB, fattore nucleare κB; NO, ossido nitrico; PKC, proteinchinasi C; rAGE, recettore dei prodotti avanzati di glicazione; PARP, poliADP-ribosio polimerasi.

stabile: presenta un core necrotico più ampio, un cappuccio più sottile, un aumentato contenuto in lipidi, un aumentato numero di cellule immunocompetenti¹⁸. Tali alterazioni sono spiegate da un aumentato stato pro-infiammatorio, da un'aumentata attività della dipeptidil peptidasi (DPP)-4, dalla presenza di insulino-resistenza che si correla inversamente con lo spessore del cappuccio, dalla presenza di alterazioni lipoproteiche sia qualitative che quantitative¹⁹. Nel DM vi è anche una polarizzazione del fenotipo macrofagico in senso pro-infiammatorio ovvero un aumento dell'espressione del recettore per l'interleuchina-1, dei ligandi per chemochine, l'attivazione di *Toll-like-receptor* e del fattore nucleare κB²⁰. Infine nel DM è presente una ridotta "riparazione" endoteliale da parte di cellule staminali chiamate cellule progenitrici endoteliali. Tali cellule sono ridotte nel paziente con DM e, non solo si associano a maggiore severità del danno aterosclerotico, ma predicono anche la mortalità CV^{21,22}. In conclusione, nel DM vi è l'attivazione di molteplici vie di segnale maladattative che comportano dapprima attivazione e disfunzione endoteliale, poi rapida progressione della malattia aterosclerotica con caratteristiche peculiari, quale la placca instabile, che espone i pazienti affetti da questa malattia a un aumentato rischio sia di MCV sia di mortalità CV.

INSORGENZA E PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA ATEROGENA E COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

Nei pazienti con DM, la MCV è così prevalente che, molto spesso, l'esordio clinico delle due patologie coincide: di regola ciò non dovrebbe assolutamente accadere ma, purtroppo, assai spesso avviene. Arnold et al.²³ in uno studio di registro americano hanno dimostrato che tra 2853 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto, il 38% presentava DM e il 18% di questi presentava DM all'esordio. Un ulteriore 31% presenta-

va prediabete e solo il 31% aveva una normale tolleranza ai carboidrati. I pazienti con DM erano più anziani, con maggiori comorbidità e insufficienza cardiaca. I pazienti con DM sia noto sia non noto presentavano una maggior mortalità a 3 anni. La patologia vascolare a più precoce insorgenza è l'arteriopatia obliterata agli arti inferiori (16.2%): il DM è infatti un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di MCV in qualsiasi distretto vascolare, ma soprattutto alle arterie degli arti inferiori²⁴. I pazienti con DM presentano un rischio doppio d'ischemia agli arti inferiori rispetto ai non diabetici: nel DM l'ischemia agli arti inferiori è multifocale, distale e caratterizzata molto spesso da calcificazioni alla tunica media. Nello studio German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index, il 26.3% dei pazienti con DM sviluppava arteriopatia obliterante contro il 15.3% dei soggetti non diabetici²⁵. La progressione dell'ischemia si associa frequentemente ad ulcera del piede, gangrena e aumenta significativamente il rischio di amputazioni. In uno studio comprendente 1000 pazienti consecutivi sottoposti a rivascolarizzazione per ischemia critica agli arti inferiori, la presenza di DM comportava un rischio del 40% maggiore di complicanze post-chirurgiche²⁶. Nel mondo occidentale, il DM è la prima causa di amputazioni non traumatiche: a 5 anni la sopravvivenza dopo un'amputazione è inferiore al 50%. Per tali motivi è importante uno screening clinico per escludere o confermare l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori poiché nei pazienti diabetici affetti da tale patologia, è assolutamente necessario ottenere uno stretto controllo di tutti i fattori di rischio²⁷.

Anche la malattia cerebrovascolare è assai frequente nei pazienti con DM. Il rapporto intima-media carotideo è tradizionalmente considerato un predittore di futuri eventi CV maggiori sia nei pazienti con DM sia nei soggetti senza DM. Nello studio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), la progressione dello spessore medio-intimale era significativamente maggiore nei pazienti con DM rispetto ai non diabetici:

ciò suggerisce uno stretto rapporto tra DM e progressione della malattia cerebrovascolare²⁸. Nel trial INTERSTROKE, uno studio caso-controllo svolto in 22 nazioni, la presenza di DM aumentava il rischio di ictus ischemico del 35% rispetto ai soggetti senza diabete²⁹. Analogamente, l'Emerging Risk Factors Collaboration ha evidenziato come il DM era associato ad un aumento pari a 2.27 volte di ictus ischemico; la presenza di DM aumentava anche la ricorrenza di ictus e la compromissione cognitiva³⁰.

Un problema rilevante nel DM è la presenza di cardiopatia ischemica asintomatica: oltre il 60% di infarto miocardico può essere clinicamente silente e rilevato unicamente dall'ECG; l'ischemia silente è la conseguenza di una neuropatia autonoma e sensitiva che può essere presente in più del 30% dei pazienti i quali spesso lamentano solamente dispnea, fatica o una sintomatologia atipica³¹. Nei pazienti con DM, l'ischemia silente può associarsi a stenosi coronarica significativa nel 35-70% dei casi: tuttavia è ancora controverso se lo screening per coronaropatia nei pazienti asintomatici sia ragionevole dal punto di vista del rapporto costo-efficacia. Lo studio DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) non ha dimostrato differenza negli eventi tra coloro che erano stati screenati e quelli non screenati: a tutt'oggi le linee guida sia dell'American Heart Association (AHA) sia dell'American Diabetes Association (ADA) non suggeriscono lo screening nei pazienti diabetici asintomatici^{32,33}. Tale atteggiamento è in parte giustificato dal fatto che tutti i pazienti diabetici, sia malati sia non malati, devono ricevere un trattamento intensivo per abbattere tutti i principali fattori di rischio per MCV. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e della European Association for the Study of Diabetes suggeriscono invece lo screening in pazienti asintomatici a rischio molto elevato, in particolare in coloro che presentano arteriopatia obliterante agli arti inferiori, microalbuminuria, malattia renale cronica, retinopatia proliferante e disfunzione erettile³⁴. In particolare la presenza di microangiopatia è spesso presente in pazienti con MCV in atto: Reinhard et al.³⁵ hanno dimostrato che metà dei pazienti con DM asintomatici presentano una MCV significativa in almeno un territorio vascolare, con una prevalenza maggiore di coronaropatia. Inoltre i pazienti con MCV e microalbuminuria hanno spesso una coronaropatia più severa e diffusa. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra disfunzione erettile e MCV nei pazienti con DM; in particolare, la disfunzione erettile sembra essere un predittore indipendente di ischemia miocardica silente in pazienti apparentemente non complicati³⁶. In conclusione appare ragionevole sottoporre a screening diagnostico per coronaropatia i pazienti diabetici asintomatici, con o senza microangiopatia, che presentano sintomi atipici, alterazioni elettrocardiografiche, o in cui vi sia evidenza di una MCV estesa.

IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

Un corretto stile di vita è la *conditio sine qua non* per la prevenzione e il controllo della MCV nei pazienti con DM: sia il Diabetes Prevention Program sia il Finnish Prevention Program hanno dimostrato che lo stile di vita è più efficace della terapia farmacologica nel ridurre l'incidenza di diabete^{37,38}. L'obesità aumenta il rischio di MCV soprattutto modificando negativamente altri fattori di rischio quali dislipidemia e ipertensione arteriosa: questa influenza negativa rende ragione di

circa il 45% dell'aumento di malattia coronarica nei pazienti obesi³⁹. Un obiettivo fondamentale è il conseguimento di un peso corporeo ideale mantenendo un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 18.5 e 24.9 kg/m². Per quanto riguarda la dieta, le diverse linee guida enfatizzano il consumo di vegetali e frutta e una riduzione dei grassi saturi: vi sono chiare evidenze come la dieta mediterranea sia protettiva nei confronti della MCV⁴⁰. È inoltre importante moderare l'assunzione di alcool (~30 g/die), abolire i grassi saturi a favore del mono- e polinsaturi, limitare gli zuccheri semplici; non vi sono invece dimostrazioni che l'integrazione con vitamine porti ad un qualche beneficio.

In pazienti con importante obesità (BMI >35 kg/m²), specie se con complicanze in atto, la chirurgia bariatrica può essere considerata un metodo efficace per indurre e mantenere la perdita di peso. Secondo le linee guida dell'International Diabetes Federation, la chirurgia bariatrica può essere considerata in pazienti obesi con DM e BMI >30 kg/m² che non abbiano raggiunto i target terapeutici con trattamento medico ottimale⁴¹. Le nuove linee guida dell'AHA raccomandano la chirurgia bariatrica in adulti con BMI ≥35 kg/m² e portatori di comorbidità quali il diabete e che siano fortemente motivati⁴². La chirurgia bariatrica, grazie alla capacità di indurre un sostenuto calo ponderale, è in grado di ridurre l'incidenza di MCV. La terapia antiaggregante, sebbene abbia effetti modesti in prevenzione primaria, induce un beneficio consistente in pazienti con rischio CV a 10 anni >10%³⁴. Per quanto riguarda l'attività fisica, il Copenhagen City Heart Study ha dimostrato come, rispetto ai non-jogger sedentari, coloro che attuano jogging da 1 a 2.4h la settimana presentano una riduzione significativa della mortalità rispetto ai non-jogger con una frequenza ottimale di jogging da 2 a 3 volte la settimana⁴³.

È importante enfatizzare l'abolizione del fumo: in una recente metanalisi Pan et al.⁴⁴ hanno dimostrato che nei pazienti diabetici il fumo attivo è caratterizzato dall'aumento della mortalità totale (rischio relativo [RR] 1.55, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.46-1.64) e di quella CV (RR 1.49, IC 95% 1.29-1.71). Sia gli standard di cura italiani per il diabete sia gli standard di cura americani affermano chiaramente che un paziente diabetico deve interrompere il fumo.

La coesistenza di DM e ipertensione aumenta il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, nefropatia, e microangiopatia. Trial d'intervento come lo UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) e l'HOT (Hypertension Optimal Treatment) hanno dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa riduce il rischio sia macro- sia microvascolare. Al contrario, altri trial non hanno dimostrato una riduzione del rischio in seguito al trattamento aggressivo (pressione arteriosa omerale sistolica <130 mmHg) della pressione arteriosa^{45,46}. Nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), 4733 pazienti con DM di tipo 2 sono stati randomizzati ad un trattamento pressorio intensivo (pressione arteriosa sistolica [PAS] <120 mmHg) o convenzionale (PAS <140 mmHg); l'endpoint primario era composto da infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o morte CV⁴⁵. Dopo 12 mesi la PAS nel gruppo trattato intensivamente era pari a 119 mmHg e a 133 mmHg nel gruppo trattato convenzionalmente: ciononostante non si è osservata alcuna differenza tra i due gruppi nell'endpoint primario. È risultata invece significativamente diversa l'incidenza di ictus, che era inferiore nel gruppo trattato intensivamente. Analogamente, nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Dia-

micron Modified Release Controlled Evaluation), dove è stata valutata l'efficacia di una combinazione a dose fissa perindopril/indapamide, dopo 4.3 anni di follow-up i pazienti in trattamento intensivo presentavano una riduzione di un endpoint combinato di micro- e macroangiopatia; se però gli endpoint erano analizzati separatamente non si osservavano differenze significative⁴⁷. Questi risultati sul rischio CV erano confermati da una metanalisi condotta su 37 736 pazienti da 13 trial⁴⁸. Osservazione costante è invece la riduzione di ictus in funzione della riduzione dei valori pressori. Nel paziente diabetico è necessaria la somministrazione di più farmaci per il controllo della pressione arteriosa; purtroppo alcune associazioni possono portare a un numero di effetti avversi maggiore rispetto al beneficio atteso. Sia lo studio ACCORD sia lo studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) hanno dimostrato che l'uso contemporaneo di più antipertensivi era associato a un aumento di effetti avversi seri quali ipotensione, sincope e peggioramento della funzione renale⁴⁹. Le linee guida dell'Eight Joint National Committee raccomandano che nei pazienti con DM di tipo 2 il target pressorio sia <140/90 mmHg e anche più basso (120/75 mmHg) nei pazienti con malattia renale cronica senza peraltro causare effetti avversi⁵⁰. Recentemente è stato pubblicato lo studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), uno studio di confronto in aperto fra una terapia intensiva dell'ipertensione (target PAS <120 mmHg) rispetto a un approccio di cura standard (PAS <140 mmHg), condotto in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (MCV, nefropatia, rischio CV a 10 anni \geq 15% secondo Framingham, età \geq 75 anni)⁵¹. Anche se non sono stati arruolati pazienti diabetici, dopo un follow-up mediano di 3.3 anni, l'endpoint primario (infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, ictus, scompenso cardiaco acuto, morte per cause CV) era significativamente inferiore nel gruppo trattato intensivamente (5.2 vs 6.8%, riduzione del rischio assoluto pari a 1.6%). Anche alla luce di quest'ultimo trial, sembra pertanto difficile definire con esattezza un target pressorio valido per tutti i pazienti con DM di tipo 2 ipertesi. Analogamente ai target glicemici, anche i target pressori devono essere calibrati sul fenotipo del paziente, sulle comorbidità e sull'aspettativa di vita. Le attuali linee guida raccomandano nei pazienti diabetici l'uso o di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o di un bloccante il recettore AT₁ dell'angiotensina II⁵².

Nel paziente con DM la riduzione del colesterolo LDL è l'obiettivo primario del trattamento ipolipemizzante: tale affermazione si basa sui numerosi trial clinici che hanno dimostrato come la riduzione del colesterolo LDL con statine ha comportato una significativa riduzione di eventi CV maggiori (MACE)⁵². Questi risultati positivi sono stati osservati indipendentemente dai livelli basali di colesterolo LDL e dai livelli delle altre componenti dell'assetto lipidico. I trigliceridi sono spesso elevati nei pazienti con DM e rappresentano un target secondario del trattamento ipolipemizzante. Le linee guida ADA raccomandano un valore target dei trigliceridi di 150 mg/dl, mentre le linee guida 2013 ACC/AHA non offrono nessuna specifica raccomandazione per il trattamento della trigliceridemia al fine di ridurre il rischio CV⁵⁴. I fibrati sono i farmaci più comunemente usati per ridurre i trigliceridi. Quattro sono i trial condotti su pazienti con cardiopatia ischemica o DM e nessuno ha dimostrato un beneficio certo dalla riduzione dei livelli di trigliceridi circolanti se non in coloro con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL⁵⁵. Nei pazienti

con DM di età compresa tra 40 e 75 anni senza apparente MCV e con colesterolo LDL compresa tra 70-189 mg/dl, è raccomandato l'uso di statina a moderata efficacia; una statina ad alta efficacia è invece indicata per i pazienti con DM di età compresa tra 40 e 75 anni con un rischio per MCV \geq 7.5%. Il beneficio del trattamento con statine in pazienti con età <40 o >75 anni deve essere valutato in base alle caratteristiche del paziente.

EVOLUZIONE DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA CONSIDERANDO I RISULTATI DEI TRIAL SUGLI OUTCOME CARDIOVASCOLARI

La metformina è il farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente con DM di tipo 2: questa priorità si basa sui risultati dell'UKPDS che, in un sottostudio, ha dimostrato una riduzione significativa del 39% nell'incidenza di infarto miocardico nei pazienti in sovrappeso⁵⁶. L'uso della metformina è stato però recentemente criticato sia per l'esiguo numero di pazienti a suo tempo inclusi nello studio UKPDS, sia perché il trattamento combinato di metformina e sulfaniluree era associato a un'aumentata mortalità⁵⁷. Nell'UKPDS, l'uso di sulfaniluree, nonostante un'aumentata incidenza di ipoglicemie, non comportava un maggior numero di episodi di infarto miocardico rispetto a coloro che non erano trattati con questi farmaci. Lo studio ADVANCE ha dimostrato che il trattamento intensivo della glicemia basato sull'impiego di gliclazide a rilascio modificato riduceva un endpoint combinato di complicanze macro- e microvascolari soprattutto per la riduzione di nuova nefropatia o peggioramento della stessa⁵⁸. Nello studio ORIGIN (Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention), l'uso precoce di insulina basale per conseguire una basalizzazione insulinica ottimale non comportava alcun effetto sugli eventi CV rispetto ad un controllo della glicemia con strategie standard⁵⁹.

Un'ulteriore strategia offerta dalle attuali linee guida disponibili è rappresentata dai tiazolidinedioni: nello studio PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), il pioglitazone, un PPAR-gamma agonista, quando aggiunto ad un regime anti-iperlipemizzante preesistente non comportava apparentemente alcun beneficio su di un endpoint composito complesso⁶⁰. Quando invece era considerato un endpoint secondario costituito da infarto miocardico, ictus e mortalità CV, nel gruppo trattato con pioglitazone si osservava una riduzione del 16% nonostante un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco. Al contrario l'uso di rosiglitazone, l'altro tiazolidinedione, si associava ad un aumento del rischio di infarto miocardico; analogamente, outcome CV negativi sono stati riportati per agonisti combinati PPAR-alfa e gamma come il tesaglitazar e il muraglitazar⁶¹. Nel 2008, in seguito alla pubblicazione sul rosiglitazone e al ritiro dello stesso dal mercato, la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso delle linee guida richiedendo che, prima o dopo l'immissione in commercio, tutti i nuovi farmaci antidiabetici siano valutati per la loro sicurezza CV. Tutti i trial di sicurezza CV per gli inibitori della DPP4 hanno raggiunto l'endpoint di non inferiorità rispetto al placebo per un endpoint combinato di mortalità CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale (3 punti MACE). Nello studio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) è stato osservato un aumento del

27% (significativo) dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, senza peraltro un aumento della mortalità⁶². Il problema dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco da inibitori della DPP4 è stato ulteriormente analizzato in numerosi studi osservazionali e metanalisi, molti dei quali hanno escluso tale associazione; a tutt'oggi non sono comunque ancora chiare le basi fisiopatologiche dello scompenso cardiaco nei pazienti randomizzati a saxagliptina. Lo studio ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndromes) ha dimostrato che il trattamento di pazienti con DM di tipo 2 e recente sindrome coronarica acuta con lixisenatide, un agonista del recettore del *glucagon-like receptor 1* (GLP-1RA) a breve durata d'azione, era sicuro dal punto di vista CV e non gravato da un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco⁶³.

Un notevole entusiasmo ha invece suscitato la pubblicazione degli ultimi tre studi di sicurezza CV: l'EMPA-REG OUTCOME, il LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) e il SUSTAIN-6 (Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) (Tabella 1)⁶⁴⁻⁶⁶. Anche in questi tre trial, come nei precedenti, pazienti con DM di tipo 2 ad alto rischio sono stati randomizzati per determinare la sicurezza CV di un inibitore del cotrasportatore renale di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), empagliflozin, nell'EMPA-REG OUTCOME, e di due GLP-1RA, liraglutide nel LEADER e semaglutide nel SUSTAIN-6. Nell'EMPA-REG OUTCOME, l'endpoint primario è stato il classico 3 punti MACE: i pazienti erano randomizzati a due diverse dosi di empagliflozin (10 e 25 mg, rispettivamente). Rispetto al placebo, empagliflozin ha ridotto l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%. I pazienti randomizzati a empagliflozin hanno inoltre presentato una riduzione del 38% della mortalità CV e una riduzione del 32% della mortalità per tutte le cause. Tra le ipotesi proposte per spiegare questi importanti effetti dell'inibitore del SGLT2 vi è la loro capacità di indurre natriuresi, di ridurre la pressione arteriosa e il peso corporeo, di aumentare l'ematocrito, i livelli di corpi chetonici e le concentrazioni di glucagone⁶⁷.

Un ulteriore, recente studio, ha dimostrato che empagliflozin è in grado, rispetto al placebo, di arrestare la progres-

sione di nefropatia diabetica, di preservare la velocità di filtrazione glomerulare e di ridurre la progressione a insufficienza renale terminale⁶⁸. La base fisiopatologica di questa protezione sarebbe legata al ripristino del feedback tubulo-glomerulare, con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente e calo della pressione intraglomerulare.

Nello studio LEADER, l'endpoint primario era simile (3 punti MACE) a quello previsto per l'EMPA-REG OUTCOME⁴². Rispetto a placebo, liraglutide ha significativamente ridotto del 13% l'endpoint primario, del 22% la morte CV, del 15% la mortalità per tutte le cause senza effetti significativi su infarto non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per scompenso. Analogamente all'EMPA-REG OUTCOME, tali effetti sono stati osservati parallelamente ad una riduzione modestissima dell'emoglobina glicata, modesta della PAS e del peso corporeo. È oggetto di dibattito il perché un risultato positivo si è osservato con liraglutide e nel LEADER e non per lixisenatide nell'ELIXA. Confrontando nei due studi le differenze medie osservate tra *verum* e placebo, l'efficacia di liraglutide si è dimostrata superiore a lixisenatide per quanto riguarda sia il calo di emoglobina glicata (-0.4 vs -0.3%), sia del peso (-2.3 vs -0.7 kg), sia della PAS (-1.2 vs -0.8 mmHg) e nonostante un incremento della frequenza cardiaca (+3 vs +0.4 b/min). Non è possibile affermare se queste differenze, anche se modeste, siano alla base dei diversi risultati riportati nei due studi e neppure se si possa parlare di effetto di classe; il dato confortante è che nel LEADER i segnali di protezione CV sembrano essere più omogenei di quanto osservato nell'EMPA-REG OUTCOME dove vi era un modesto segnale per un aumento di ictus. Bisogna però notare che negli affetti avversi, anche se molto ridotti, vi era un aumento dei casi di neoplasia pancreatica nel gruppo trattato con liraglutide rispetto al placebo. A differenza dell'EMPA-REG OUTCOME, dove le curve di Kaplan-Meier per mortalità CV si separano relativamente presto nel corso dello studio, nello studio LEADER le curve per l'endpoint composito si separano in tempi più tardivi (12-18 mesi dopo) e non vi era alcun effetto sullo scompenso: ciò potrebbe suggerire che, contrariamente a empagliflozin, liraglutide sia in grado di influire direttamente sulla malattia vascolare nonostante una minor riduzione pressoria

Tabella 1. Confronto tra LEADER, EMPA-REG OUTCOME e SUSTAIN-6.

	LEADER ⁶⁵	SUSTAIN-6 ⁶⁶	EMPA-REG OUTCOME ⁶⁴
Farmaco	Liraglutide	Semaglutide	Empagliflozin
Meccanismo d'azione	GLP-1RA giornaliero	GLP-1RA settimanale	Inibitori di SGLT2
Fenotipo pazienti	Nota MCV o alto rischio	Nota MCV o alto rischio	Nota MCV
Durata dello studio	3.8 anni	2.1 anni	3 anni
Endpoint primario (3 punti MACE)	↓13%	↓26%	↓14%
Morte CV	↓22%	Neutro (rispetto al placebo)	↓38%
Infarto non fatale	Neutro (rispetto al placebo)	↓26%	Neutro (rispetto al placebo)
Ictus non fatale	Neutro (rispetto al placebo)	↓39%	Neutro (rispetto al placebo)
Scompenso cardiaco	Neutro (rispetto al placebo)	Neutro (rispetto al placebo)	↓35%
Nuova nefropatia/progressione	↓22%	↓14%	↓39%
Neoplasie	Neutro (rispetto al placebo)	Neutro (rispetto al placebo)	Neutro (rispetto al placebo)

CV, cardiovascolare; GLP-1RA, agonista del recettore del *glucagon-like receptor 1*; MACE, eventi cardiaci avversi maggiori; MCV, malattia cardiovascolare; SGLT2, cotrasportatore renale di sodio-glucosio di tipo 2.

indotta dal farmaco e una perdita di peso pressoché sovrapponibile. Anche semaglutide, un GLP-1RA a somministrazione mono-settimanale, è risultata superiore al placebo rispetto al classico endpoint a 3 punti MACE. In questo trial, sono stati randomizzati 2735 pazienti con MCV accertata, malattia renale cronica o entrambi; l'endpoint primario si aveva nel 6.6% nel gruppo in semaglutide e nell'8.9% nel gruppo placebo (hazard ratio [HR] 0.74; IC 95% 0.58-0.95; p per non inferiorità <0.001). La mortalità totale e CV erano simili nei due gruppi mentre l'ictus non fatale era significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con semaglutide (HR 0.61; IC 95% 0.38-0.99; p=0.04). Anche gli endpoint renali erano significativamente più bassi nel gruppo in semaglutide, mentre vi era, paradossalmente, un aumento di eventi retinici (HR 1.76; IC 95% 1.11-2.78; p=0.02). Analogamente al LEADER, anche nel SUSTAIN-6 la divaricazione temporale nell'endpoint primario si osservava dopo 1 anno di trattamento. Nel gruppo randomizzato a semaglutide vi era un numero inferiore di eventi avversi seri sebbene più pazienti abbiano interrotto il trattamento per gli effetti gastrointestinali. Alcuni concetti meritano però di essere riproposti. Questi trial sono stati condotti in pazienti con pregresso evento: è pertanto possibile che gli stessi effetti positivi possano essere previsti anche in pazienti in prevenzione primaria? Si possono considerare simili, le diverse molecole della stessa classe? Ci sono, nell'ambito

dei pazienti con DM, dei sottogruppi che rispondono meglio o peggio all'effetto di questi farmaci? L'uso di questi farmaci è poi sconsigliato in pazienti con malattia renale cronica: qual è l'approccio terapeutico più corretto in questi pazienti? I trial di sicurezza CV tuttora in corso ci potranno molto probabilmente fornire delle risposte adeguate.

CONCLUSIONI

I trial di sicurezza CV hanno avuto il pregio di ampliare la nostra conoscenza sull'efficacia e la sicurezza di molti farmaci antidiabetici innovativi nei pazienti con DM ad alto rischio CV; ci hanno anche svelato alcuni effetti indesiderati su specifici aspetti della patologia CV. Tutti hanno comunque dimostrato una rassicurante sicurezza CV: gli studi EMPA-REG OUTCOME, LEADER e SUSTAIN-6 hanno dimostrato un beneficio CV di empagliflozin, liraglutide e semaglutide oltre l'effetto benefico esercitato da tutti gli altri farmaci cardioprotettivi. Questi risultati devono pertanto indurci a modificare il nostro approccio nei confronti del paziente con DM con e senza malattia CV in atto: purtroppo le attuali linee guida non consentono di identificare il farmaco più appropriato in funzione di uno specifico fenotipo di paziente anche in base all'eventuale presenza di comorbidità. I risultati dei trial di sicurezza CV,


	DISFUNZIONE ENDOTELIALE normale o subclinica	ATEROSCLEROSI ACCERTATA	SINDROME CORONARICA ACUTA	SCOMPENSO CARDIACO
IRC stadio I-II eGFR 60-90 ml/min/1.73 m ²	Metformina ^a , Pioglitazone ^b , DPP4-I ^{c-e} , GLP-1RA ^f , SGLT2-I ^g , Insulina ^{1h} , SU ¹	Metformina, SGLT2-I ^g , GLP-1RA ^f , Pioglitazone ^b , DPP4-I ^{c-e} , Insulina ^h , Gliclazide ^k	Insulina ^m , DPP4-I ^e , GLP-1RA ⁱ	SLGT2-I ^g , DPP4-I ^{d,e} , GLP-1RA ^f , Insulina ^h
IRC stadio III eGFR 30-59 ml/min/1.73 m ²	Metformina ² , Pioglitazone ^{3b} , SLGT2-I ^{4g} , GLP- 1RA ^f , DPP4-I ^{2c-e} , Gliclazide ^{2k} , Insulina ^h	Metformina ² , GLP- 1RA ^f , SGLT2-I ^{4g} , Pioglitazone ^{3b} , DPP4-I ^{2c-e} , Insulina ^h , Gliclazide ^{2k}	Insulina ^m , DPP4-I ^e , GLP-1RA ⁱ	SLGT2-I ^g , DPP4-I ^{d,e} , GLP-1RA ^f , Insulina ^h
IRC stadio IV eGFR 15-29 ml/min/1.73 m ²	Pioglitazone ³ , DPP4-I ² , Insulina ²	Pioglitazone ³ , DPP4-I ² , Insulina ²	DPP4-I ² , Insulina ²	DPP4-I ² , Insulina ²
IRC stadio V eGFR <15 ml/min/1.73 m ²	Pioglitazone ³ , DPP4-I ² , Insulina ²	Pioglitazone ³ , DPP4-I ² , Insulina ²	DPP4-I ² , Insulina ²	DPP4-I ² , Insulina ²
Evidenza di efficacia	Evidenza di sicurezza		Consenso degli autori	

Figura 3. Approccio terapeutico ragionato al controllo della glicemia in funzione dei vari stadi di funzione renale e in base alla compromissione cardiovascolare.

CKD, insufficienza renale cronica; DPP4-I, inibitori della dipeptidil peptidasi-4; eGFR, velocità stimata di filtrazione glomerulare; GLP-1RA, agonista del recettore del glucagon-like receptor 1; SGLT2-I, inibitori del cotrasportatore renale di sodio-glucosio di tipo 2; SU, sulfaniluree.

¹da utilizzare con precauzione per il rischio di ipoglicemia; ²prendere in considerazione una riduzione del dosaggio (ad esclusione della linagliptina) e monitorare frequentemente l'eGFR; ³da preferire in presenza di marcata insulino-resistenza; ⁴non raccomandati come terapia iniziale.

Studi: ^aUKPDS; ^bPROactive; ^cSAVOR-TIMI 53; ^dTECOS; ^eEXAMINE; ^fLEADER; ^gEMPA-REG OUTCOME; ^hORIGIN;

^kADVANCE; ^lELIXA; ^mDIGAMI 1.

Adattata da Avogaro et al.⁶⁹

come pure quelli dei più vecchi trial di efficacia, devono pertanto permettere al clinico di conseguire non solo il compenso glicemico ottimale e di mantenerlo nel tempo, ma anche la protezione CV minimizzando gli eventuali effetti avversi, quali aumento di peso, ipoglicemia e scompenso cardiaco (Figura 3)⁶⁹. Questo è il ruolo, e anche la scommessa, di tutti coloro coinvolti nell'attività cardio-metabolica.

RIASSUNTO

La malattia cardiovascolare (MCV) è la prima causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM) nei quali si riscontra un'aterosclerosi precoce, a rapida evoluzione e diffusa le cui cause sono plurime. In presenza di iperglicemia vi è l'attivazione di molteplici vie di segnale maladattative che comportano dapprima attivazione

e disfunzione endoteliale, poi rapida progressione della malattia aterosclerotica con caratteristiche peculiari, quale la placca instabile, che espone i pazienti affetti da questa malattia a un aumentato rischio sia di MCV sia di mortalità cardiovascolare. Un corretto stile di vita è la *conditio sine qua non* per la prevenzione e il controllo della MCV nei pazienti con DM nei quali bisogna perseguire un controllo, non solo della glicemia, ma anche di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. La scelta di un farmaco per ridurre la glicemia si basa non solo sulla sua efficacia ma anche sulla sua sicurezza cardiovascolare. I dati ottenuti dai recenti studi di sicurezza, quali il LEADER e il SUSTAIN-6 per liraglutide e semaglutide, rispettivamente, e l'EMPA-REG OUTCOME per l'empagliflozin, testimoniano la necessità per il diabetologo di utilizzare, per il controllo della glicemia, diversi approcci terapeutici rispetto al passato.

Parole chiave. Diabete mellito, tipo 2; Malattia cardiovascolare; Prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686-95.
- Pugliese G, Solini A, Bonora E, et al. Distribution of cardiovascular disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes according to different classification systems for chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:59.
- Gerstein HC, Werstuck GH. Dysglycaemia, vasculopenia, and the chronic consequences of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:71-8.
- Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588-97.
- Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946-53.
- Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65-71.
- de Marco R, Locatelli F, Zoppi G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
- Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:529-37.
- Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 2007;30:1241-7.
- Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al.; Diabetes and Informatics Study Group. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: epidemiology and risk factors. *Diabetes Care* 2008;31:2154-9.
- Penno G, Solini A, Zoppi G, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2012;35:2317-23.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23.
- Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016;118:1808-29.
- Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SW. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circ Res* 2016;119:375-96.
- Kassan M, Choi SK, Galan M, et al. Enhanced NF-kappaB activity impairs vascular function through PARP-1-, SP-1-, and COX-2-dependent mechanisms in type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62:2078-87.
- Zetterqvist AV, Blanco F, Ohman J, et al. Nuclear factor of activated T cells is activated in the endothelium of retinal microvessels in diabetic mice. *J Diabetes Res* 2015;2015:428473.
- Fadini GP, Menegazzo L, Rigato M, et al. NETosis delays diabetic wound healing in mice and humans. *Diabetes* 2016;65:1061-71.
- Virmani R, Burke AP, Kolodgie F. Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Can J Cardiol* 2006;22(Suppl B):81B-4B.
- Zhong J, Rao X, Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2013;226:305-14.
- Bernal-Lopez MR, Garrido-Sanchez L, Gomez-Carrillo V, et al. Antioxidized LDL antibodies are associated with different metabolic pathways in patients with atherosclerotic plaque and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1006-11.
- Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, Asahara T, Madeddu P. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med* 2014;3:949-57.
- Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S285-90.
- Arnold SV, Stolker JM, Lipska KJ, et al. Recognition of incident diabetes mellitus during an acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:260-7.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105-13.
- Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al.; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053-61.
- Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Cass AL, Trent EA, Langan EM, 3rd, et al. Determinants of functional outcome after revascularization for critical limb ischemia: an analysis of 1000 consecutive vascular interventions. *J Vasc Surg* 2006;44:747-56.
- Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res* 2016;118:1771-85.
- Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Re-

sistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1998;21:1812-8.

29. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761-75.
30. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
31. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5896-903.
32. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.
33. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S60-71.
34. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
35. Reinhard H, Hansen PR, Wiinberg N, et al. NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and subclinical coronary artery disease in high risk type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:19.
36. Bohm M, Baumhake M, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010;121:1439-46.
37. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
38. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
39. Perez Perez A, Ybarra Munoz J, Blay Cortes V, de Pablos Velasco P. Obesity and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2007;10(10A):1156-63.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.

Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

41. International Diabetes Federation. Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A position statement from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. <https://www.idf.org/webdata/docs/IDF-Position-Statement-Bariatric-Surgery.pdf> [accessed November 15, 2016].
42. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1683-701.
43. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:411-9.
44. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:958-67.
45. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
46. van der Leeuw J, Visseren FL, Woodward M, et al. Predicting the effects of blood pressure-lowering treatment on major cardiovascular events for individual patients with type 2 diabetes mellitus: results from Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation. *Hypertension* 2015;65:115-21.
47. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
48. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
49. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
50. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? *Circulation* 2011;123:2776-8.
51. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

52. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
53. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016 Sep 8 [Epub ahead of print].
54. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
56. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
57. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as firstline treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ* 2016;352:h6748.
58. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
59. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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;366:1279-89.
61. Nissen SE. Cardiovascular effects of diabetes drugs: emerging from the dark ages. *Ann Intern Med* 2012;157:671-2.
62. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
63. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes,

and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

65. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

66. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with

type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Sep 15 [Epub ahead of print].

67. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. Erratum to: SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:1573-4.

68. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM,

et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.

69. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, Bonora E, Del Prato S. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:111.