

## Prevenzione e trattamento delle complicanze vascolari nel diabete

Le vasculopatie costituiscono la più importante causa di mortalità e morbilità nel paziente diabetico, che presenta un rischio cardiovascolare 2-4 volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica. La malattia aterosclerotica nei pazienti diabetici è più diffusa e severa, in particolare nel sesso femminile. La severità della prognosi è correlata all'insorgenza di complesse sindromi diabete-correlate: dall'aumentata frequenza di disfunzione diastolica e sistolica, a manifestazioni ischemiche silenti, alla nefropatia. Negli ultimi anni sono stati identificati numerosi fattori di rischio modificabili, così da poter disporre di migliori possibilità di prevenzione. Sono qui esaminati i dati più recenti provenienti da studi clinici ben disegnati, in modo particolare l'Heart Protection Study (HPS), con l'intento di ottimizzare le varie modalità di trattamento e prevenzione.

### Prevention and treatment of vascular disease in diabetic patients

#### Summary

Vascular disease is the major cause of morbidity and mortality in diabetic patients with a cardiovascular risk two- to four-fold greater than in nondiabetics. Diabetics have more severe and widespread atherosclerotic disease than nondiabetics, and diabetic women reveal particularly poor outcomes. Poor prognosis in such patients is related to an increased frequency of systolic and diastolic left-ventricular dysfunction, silent ischemia, and renal disease. Fortunately, in recent years, many modifiable risk factors have been clearly identified, providing great opportunities for prevention. In order to improve both treatment and prevention significantly we review here the most recent data from well-designed clinical trials, particularly those associated with the Heart Protection Study (HPS).

Giorgino R. Prevention and treatment of vascular disease in diabetic patients. *Trends Med* 2004; 4(1):11-17.

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:

**diabetes mellitus  
vascular disease(s)  
risk factor(s)  
atherosclerosis  
coronary heart disease  
plaque**

La riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico, anche alla luce della crescente prevalenza della malattia e delle sue complicanze, deve essere considerata un obiettivo primario di salute pubblica. Le stime più recenti indicano una prevalenza di diabete di tipo 2 in Italia pari a circa il 3,7%, analoga a quella riportata in altri Paesi dell'Europa continentale: questi dati implicano una diffusione della malattia nella popolazione italiana pari a circa 2 milioni di pazienti<sup>1</sup>. Tuttavia, questa stima deve essere considerata prudente dal punto di vista epidemiologico, con costi economici per il sistema sanitario nazionale probabilmente sottovalutati. Non vi sono

dubbi infatti che:

- 1) esiste una quota di soggetti cui non è stata ancora posta diagnosi di malattia secondo la più recente definizione dell'American Diabetes Association (glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL)<sup>2</sup>;
- 2) il danno cardiovascolare è già presente nel paziente con prima diagnosi di diabete ed origina molti anni prima dell'esordio clinico della malattia<sup>3,4</sup>.

I fattori che sottendono l'accelerato processo aterosclerotico nel diabete sono molteplici e precedono di molti anni la diagnosi della malattia. Numerosi studi clinici hanno evidenziato in modo inequivocabile un au-



**Riccardo Giorgino**

Medicina Interna, Endocrinologia e  
Malattie Metaboliche  
Università di Bari  
Policlinico di Bari  
Piazza G. Cesare 11  
70124 Bari

mentato rischio vascolare che si esprime in una maggiore incidenza di eventi aterotrombotici a carico di tutti i distretti vascolari:

- coronarico (infarto del miocardio)
- cerebrale (TIA e stroke)
- periferico (claudicatio, piede diabetico).

Infine, il paziente diabetico presenta, rispetto ai soggetti non diabetici, un tasso di mortalità doppio dopo un primo infarto miocardico (IM), nonché una incidenza significativamente maggiore di recidive dopo un primo evento e di re-stenosi dopo procedure di rivascularizzazione<sup>5-8</sup>.

### Prevalenza delle complicanze vascolari in corso di diabete

I diabetici adulti presentano un tasso di mortalità annuo più che doppio rispetto ai soggetti non diabetici, con un valore medio intorno al 5,4%/anno e con un'aspettativa di vita ridotta di circa 5-10 anni<sup>9</sup>. La ridotta speranza di vita è associata preva-

lentemente alle complicanze vascolari, in modo particolare alla coronaropatia. Inoltre, benché l'ampiezza delle lesioni miocardiche non sia significativamente maggiore di quella osservata nei non diabetici, la prognosi rimane peggiore a prescindere da nuovi eventi e si caratterizza per una più elevata incidenza di aritmie ed insufficienza cardiaca. Infine, quando le donne diabetiche perdono la fisiologica protezione conferita dal tono estrogenico (menopausa), presentano una prognosi ancora peggiore rispetto al sesso maschile<sup>10</sup>.

### Infarto del miocardio

Le malattie cardiovascolari sono responsabili di circa il 75% della mortalità totale osservata nei pazienti affetti diabete di tipo 2. Ciò è stato ampiamente dimostrato dallo **United Kingdom Prospective Diabetes Study-17 (UKPDS-17)**: in questo studio le morti cardiovascolari sono risultate 70 volte più frequenti rispetto a quelle legate alle complicanze microvascolari<sup>11</sup>. In particolare, l'incidenza di infarto miocardico acuto nei pazienti diabetici risulta doppia nel ses-

so maschile e circa tre volte maggiore in quello femminile rispetto ai soggetti non diabetici (figura 1).

### Stroke ed attacchi ischemici transitori (TIA)

Dati analoghi sono stati osservati anche per lo stroke. In una sub-analisi *ad hoc* condotta su 4.549 pazienti del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) seguiti per un periodo medio di 10,5 anni, si sono osservati 188 ictus, di cui 52 fatali; questo valore è quasi 4 volte maggiore rispetto a quello atteso in una popolazione non diabetica sovrapponibile per età ed altre caratteristiche<sup>12</sup>.

Nel recente studio di Kuller e collaboratori l'incidenza di stroke è risultata correlata in maniera diretta con la glicemia (figura 2)<sup>13</sup>. Sulla base di questi dati appare evidente che molte risorse devono ancora essere riservate alla diagnosi precoce ed al trattamento delle complicanze macrovascolari.

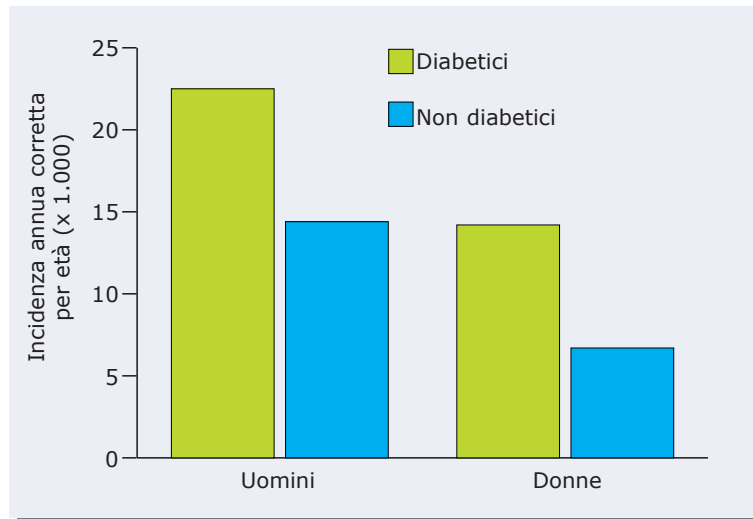
### Natura del rischio vascolare nel diabetico

E' ben noto che il danno cardiovascolare è già presente nel paziente con prima diagnosi di diabete tipo 2 ed origina molti anni prima dell'esordio clinico della malattia, suggerendo l'esistenza di condizioni predisponenti all'aterogenesi, con una solida base genetica.

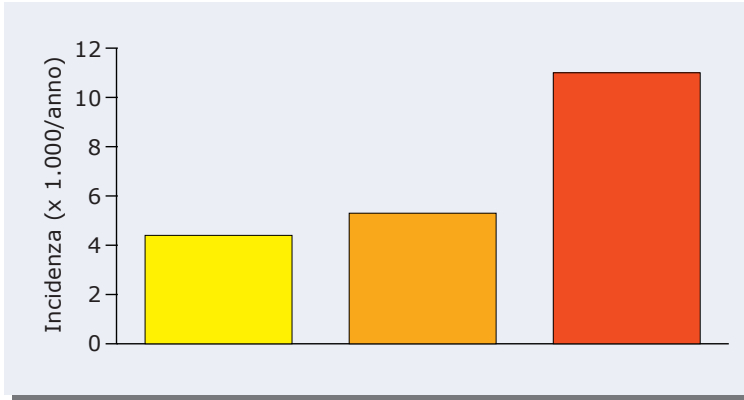
### La sindrome metabolica

Negli ultimi anni attenzione crescente è stata posta ad una particolare condizione metabolica, complessivamente di tipo prediabetico, nella quale sono presenti contemporaneamente più fattori di rischio: tale condizione è nota come sindrome X o sindrome metabolica o sindro-

**Figura 1.** Incidenza di cardiopatia ischemica in diabetici vs non diabetici nello studio Framingham.



**Figura 2.** Incidenza di stroke in relazione alla presenza di diabete (colonna rossa) ridotta tolleranza al glucosio (colonna arancione) e normale tolleranza al glucosio (colonna gialla). (Dati da Kuller LH 2000<sup>13</sup>).



me dell'insulino-resistenza<sup>14,15</sup>. Individuata per la prima volta nel 1988 da Reaven, la sindrome metabolica si caratterizza per il fatto di comportare un rischio cardiovascolare globale molto più elevato rispetto a quello determinato dalla somma dei singoli fattori di rischio che la compongono (tabella 1).

Questa condizione è relativamente frequente nella popolazione generale dei Paesi occidentali e costituisce il substrato su cui la malattia aterosclerotica progredisce "silente"; pertanto, essa rende ragione del fatto che il danno cardiovascolare sia già presente nel paziente con prima diagnosi di diabete tipo 2 ed origini molti anni prima dell'esor-

dio clinico della malattia<sup>16-18</sup>.

### **Il diabete come amplificatore di rischio vascolare**

Benché le lesioni aterosclerotiche nel paziente diabetico siano istologicamente simili a quelle osservate nei soggetti non diabetici, studi recenti hanno evidenziato una maggiore instabilità della placca, sia per il ridotto spessore della capsula esterna sia per la presenza di una maggiore componente infiammatoria<sup>19,20</sup>. Queste proprietà morfologiche giustificherebbero la maggior propensione agli eventi trombotici osservata nel diabetico. Inoltre la distribuzione topografica delle lesioni all'interno del circolo coronarico

risulta sensibilmente diversa rispetto ai soggetti non diabetici, con una più frequente compromissione multivasale<sup>21</sup>. L'esatta entità del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici varia nei diversi studi in rapporto a talune caratteristiche della popolazione studiata (età media, etnia, etc.) ed è compresa fra il 3 ed il 6% per anno. Peraltro, come dimostrato nel **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**, la malattia diabetica è in grado di influenzare negativamente anche altri fattori di rischio, soprattutto ipercolesterolemia, ipertensione e fumo di sigaretta<sup>22</sup>. Quando tali fattori sono concomitanti alla malattia diabetica, l'effetto aterogeno espresso da ciascuno di essi risulta ulteriormente potenziato: il diabete si comporta, pertanto, come un amplificatore del rischio, moltiplicando piuttosto che sommando l'impatto esercitato da ciascun fattore di rischio.

La capacità del diabete di moltiplicare per 2-4 volte il rischio cardiovascolare è indipendente dal valore basale del rischio medesimo: se nella popolazione generale americana il rischio coronarico è pari al 25-30%, nei pazienti diabetici questo valore viene raddoppiato al 50-60%; analogamente, nella popolazione giapponese, pur partendo da un rischio basale più basso (5%), la malattia diabetica comunque raddoppia tale valore, portando-

**Tabella 1.** Componenti della sindrome metabolica: devono essere contemporaneamente presenti almeno tre fattori di rischio perché si possa porre diagnosi di sindrome metabolica.

Parametro	Valore
Obesità addominale	Circonferenza addominale ≥ 102 cm (uomini) ≥ 88 cm (donne)
Ipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dL
Ipertensione	≥ 130/85 mmHg
Ipocholesterolemia HDL	< 40 mg/dL (uomini) < 50 mg/dL (donne)
Iperglicemia a digiuno	≥ 110 mg/dL

**La malattia diabetica si comporta da amplificatore del rischio cardiovascolare, moltiplicando gli effetti aterogeni esercitati dagli altri fattori di rischio eventualmente presenti.**

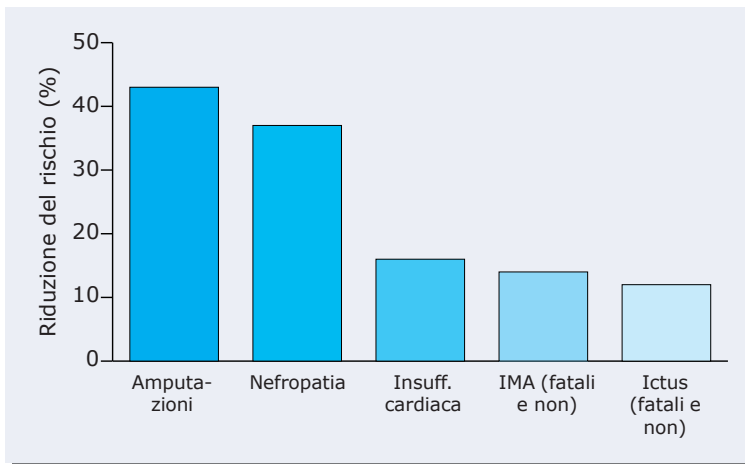
lo al 10%<sup>23</sup>. Il fattore di rischio maggiormente influenzato dal diabete è la ipercolesterolemia, seguita da ipertensione e fumo di sigaretta. Nel MRFIT, Stamler e collaboratori hanno valutato l'associazione tra mortalità coronarica e colesterolemia, rilevando nel sottogruppo dei pazienti diabetici una curva pressoché parallela a quella dei soggetti non diabetici, ma sensibilmente spostata verso l'alto (figura 3).

### Riduzione del rischio aterosclerotico in corso di diabete

#### Riduzione dell'iperglicemia

La riduzione della glicemia costituisce un imperativo terapeutico. Molti studi hanno dimostrato che la correzione dell'iperglicemia migliora indirettamente anche il quadro lipidico e riduce i valori pressori. Tuttavia, l'ampiezza dei benefici associati al miglioramento dell'omeostasi glucidica è divenuta evidente solo negli ultimi anni. La rela-

**Figura 4.** Riduzione delle complicanze vascolari associate al miglioramento del controllo glicemico. I valori riportati si riferiscono ad una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> pari all'1%. Le curve con pendenza maggiore, ovvero che risentono maggiormente della riduzione della glicemia, sono quelle relative alla microangiopatia (nefropatia e retinopatia) e quella relativa alle amputazioni degli arti inferiori. (Dati da Stratton et al 2000<sup>24</sup>).

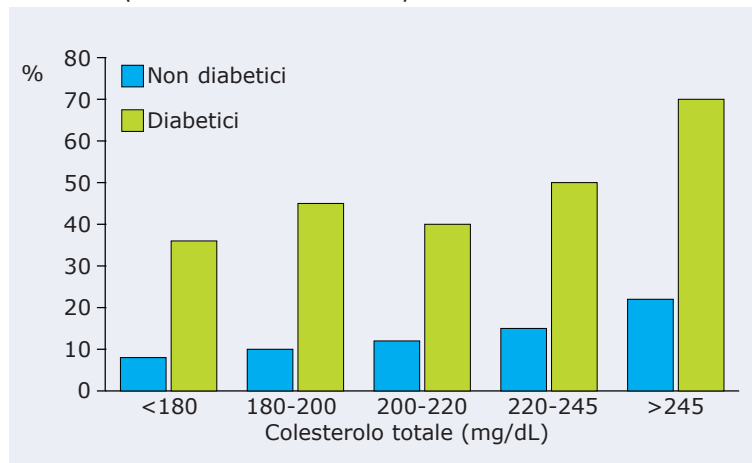


zione esistente fra riduzione dell'emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) e complicanze vascolari a lungo termine è risultata drammatica nello UKPDS-35: in questo studio è stato possibile correlare la riduzione di numerosi end-point cardiovascolari ad una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> pari all'1% (figura 4).

#### Riduzione dei valori pressori

Lo UKPDS-35 ha dimostrato che lo stretto controllo dei valori pressori (<144/82 mmHg) determina una riduzione del rischio cardiovascolare anche maggiore rispetto al solo controllo glicometabolico, dimostrando l'importanza di un adeguato trattamento anti-ipertensivo per la prevenzione delle complicanze croniche del diabete tipo 2 (tabella 2). Più recentemente, le Linee Guida per il trattamento dell'ipertensione, sia europee (ESH/ESC) sia statunitensi (JNC-7), hanno indicato obiettivi terapeutici ancora più rigorosi (130/80 mmHg) nel paziente affetto da diabete mellito<sup>25,26</sup>.

**Figura 3.** Mortalità per infarto del miocardio in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici a parità di colesterolemia. In questo follow-up, durato 12 anni, il diabete ha amplificato di 4-4,5 volte i tassi di mortalità. (Dati da Stamler J 1993<sup>22</sup>).



#### Correzione della dislipidemia

Benché fosse noto da tempo il maggior rischio vascolare cui è esposto il paziente diabetico, gli studi che hanno esaminato la relazione esistente fra dislipide-

**Tabella 2.** Riduzione del rischio vascolare osservato nei diabetici inclusi nell'UKPDS-35 dopo stretto controllo dei valori pressori. (Dati da Stratton et al 2000<sup>24</sup>).

End-point	↓ rischio (%)
Insufficienza cardiaca	56
Stroke	44
Retinopatia	34
Mortalità	32

mia, diabete e rischio cardiovascolare sono relativamente recenti. In molti casi si tratta di studi di prevenzione secondaria che avevano incluso "incidentalmente" anche pazienti diabetici. Nei tre più importanti studi di prevenzione secondaria (4S, CARE e LIPID) sono stati inclusi complessivamente circa 1.500 pazienti diabetici. Le analisi post-hoc condotte su questa sottopopolazione hanno dimostrato che i benefici sono simili o superiori a quelli osservati per il resto della popolazione reclutata<sup>27-29</sup>. Risultati indiretti ed ancora meno probanti sono quelli provenienti da studi di prevenzione primaria<sup>30</sup>.

### Lo studio HPS: subanalisi della popolazione diabetica

Molto più dirimenti per ampiezza del campione e significatività statistica sono i risultati ottenuti nello **Heart Protection Study (HPS)**. Lo studio HPS ha incluso complessivamente 20.536 pazienti ad "elevato rischio cardiovascolare", inteso sia come pregressa diagnosi di malattia coronarica, sia come presenza di diabete o altre vasculopatie periferiche. Complessivamente sono stati inclusi 5.963 pazienti con diabete di tipo 2 (90%) o di tipo 1 (10%). Questa coorte è stata randomizzata in due gruppi omogenei: un gruppo di 2.980 pazienti è stato assegnato al trat-

tamento attivo (simvastatina 40 mg/die) ed un gruppo di 2.983 pazienti al placebo. La durata media del follow-up è stata di 4,8 anni. La sub-analisi relativa ai risultati ottenuti esclusivamente nella popolazione diabetica ha permesso di valutare gli effetti del trattamento ipolipemizzante su 3 end-point primari: 1) infarto; 2) stroke; 3) procedure di rivascolarizzazione.

### Riduzione del rischio di infarto

Nei pazienti in trattamento con simvastatina si è osservata una riduzione del rischio relativo (RR) pari al 27%: infarti fatali e non fatali sono stati infatti osservati nel 12,6% dei diabetici non trattati e solo nel 9,4% di quelli trattati. Questi risultati sono sostanzialmente simili a quelli ottenuti nel resto della popolazione studiata e dimostrano che i pazienti diabetici beneficiano del trattamento con statina in misura comparabile ai non diabetici (tabella 3).

**Tabella 3.** Effetto del trattamento ipolipemizzante con simvastatina sul rischio relativo (RR) di un primo evento nel pool di diabetici. (Dati da Heart Protection Study 2003<sup>31</sup>).

Evento	Frequenza (%)		RR (%)
	Simva	Placebo	
IMA (tutti)	9,4	12,6	-27
Ictus (tutti)	5,0	6,5	-24
Rivascolarizzazione	8,7	10,4	-17

**Sulla base dei risultati ottenuti nello studio HPS, i benefici del trattamento sembrano estendersi ben oltre quelli derivanti dall'effetto ipolipemizzante; pertanto, tale terapia dovrebbe essere estesa a tutti i pazienti diabetici con livelli di LDL-C  $\geq 100$  mg/dL, alla stregua di quanto previsto dalle Linee Guida NCEP per la prevenzione secondaria.**

### Riduzione del rischio di stroke

Nei 2.980 diabetici trattati si sono verificati complessivamente 149 ictus (5%), un numero sensibilmente inferiore rispetto ai 193 eventi registrati nei 2.983 diabetici di controllo (6,5%). Questa differenza corrisponde ad una riduzione del rischio relativo pari al 25%, un valore sovrapponibile a quello osservato nel resto della popolazione trattata ( $\downarrow 26\%$ ). Anche in questo caso i dati suggeriscono che i pazienti diabetici beneficiano del trattamento con simvastatina in misura analoga alla controparte non diabetica.

### Riduzione del rischio di rivascolarizzazione

Nei 4,8 anni di durata del follow-up sono stati necessari 309



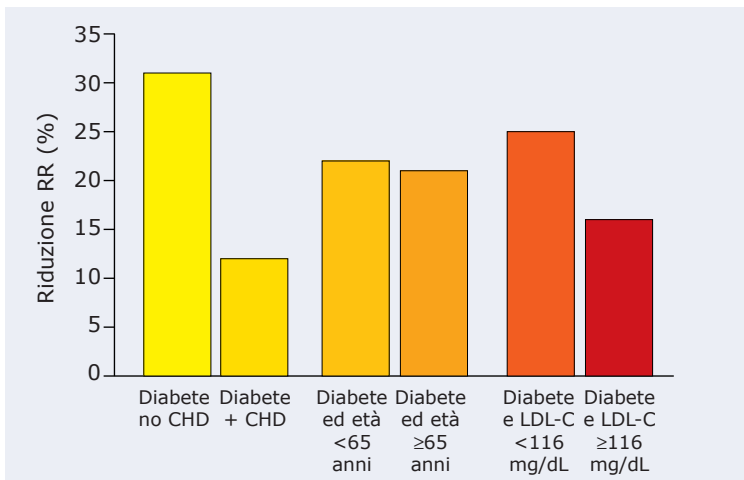
interventi di ricanalizzazione coronarica (bypass e PTCA) nei diabetici di controllo (10,4%) e solo 260 nei diabetici in trattamento attivo (8,7%). Questa differenza comporta una riduzione del rischio relativo di rivascolarizzazione pari al 17% (tabella 3).

### Subanalisi degli eventi dopo stratificazione per altri fattori di rischio (oltre il diabete)

Lo studio HPS presenta la peculiarità di aver incluso una popolazione rappresentativa della popolazione generale. I pazienti diabetici inclusi potevano infatti presentare l'intero spettro di patologie concomitanti frequentemente osservate nella pratica clinica (dislipidemia, pregresso infarto, etc). Sulla base di queste singole condizioni cliniche, i pazienti diabetici sono stati ulteriormente stratificati in sottopopolazioni, caratterizzate dalla presenza di diabete più altro/i fattore/i di rischio. Gli eventi verificatisi in ciascun sottogruppo consentono di valutare in che misura ciascun fattore di rischio aggiuntivo modifica la risposta al trattamento. Da questa analisi emergono tre elementi importanti (figura 5):

- i pazienti con bassi valori di LDL-colesterolo (<116 mg/dL) beneficiano del trattamento con simvastatina in misura

**Figura 5.** Efficacia del trattamento con simvastatina sulla riduzione del rischio combinato (diabete + altro FR) osservata nello studio HPS.



maggior rispetto a quelli con valori più elevati (>116 mg/dL);

- gli anziani (>65 anni) beneficiano del trattamento almeno quanto i più giovani;
- i pazienti senza pregressa vasculopatia beneficiano in misura maggiore del trattamento rispetto a quelli con concomitante malattia cardiovascolare.

### Conclusioni

La malattia diabetica costituisce il principale fattore di rischio cardiovascolare. Poiché il paziente diabetico senza pregresso infarto ha la stessa probabilità di un primo evento coronarico di un soggetto non diabetico

ma con pregresso IMA, tutti i pazienti diabetici devono essere trattati in modo aggressivo e con obiettivi multipli. Oltre ad uno stretto controllo glicemico e pressorio, i dati oggi disponibili suggeriscono l'assoluta priorità del trattamento ipolipemizzante con target per LDL-C <100 mg/dL. Tutti gli studi di prevenzione primaria e secondaria indicano che i benefici del trattamento ipolipemizzante sono ampi ed efficaci in termini di costo nel paziente diabetico. I risultati dello studio HPS sembrano inoltre suggerire che nessuna differenza possa essere fatta, per quanto concerne la correzione della dislipidemia, fra prevenzione primaria e secondaria. **T.M.**

### Bibliografia

1. ISTAT. L'Italia in cifre. 2001.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1197.
3. Garber AJ. Vascular disease and lipids in diabetes. Med Clin North Am 1998; 82:931-948.
4. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and car-

- diocvascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100:1134-1146 [Published erratum appears in Circulation 2000; 101:1629-1631].
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. 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.

6. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Impact of mortality after the first myocardial infarction. Diabetes Care 1998; 21:69-75.
7. Lowel H, Koenig W, Engel S, et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction. Diabetologia 2000; 43:218-226.

8. **Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, et al.** Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:10-19.
9. **Wingard DL, Barrett-Connors E.** Heart disease and diabetes. In *Diabetes in America*, 2<sup>nd</sup> edn, Harris M (ed.). Bethesda. National Institutes of Health 1995; 429-456.
10. **Abbott RD, Donahue RP, Kannell WB, et al.** The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men versus women: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 260:3456-3460.
11. **Turner R, Cull C, Holman R.** United Kingdom Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomised, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 1996; 124:136-145.
12. **Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al.** UKPDS-60. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk engine. *Stroke* 2002; 33:1776-1785.
13. **Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al.** Diabetes mellitus. Subclinical vascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:823-829.
14. **Reaven GM.** Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
15. **Reaven GM.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75:473-86.
16. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44:121-31.
17. **Opara JU, Levine JH.** The deadly quartet—the insulin resistance syndrome. *South Med J* 1997; 90:1162-1168.
18. **Pi-Sunyer FX.** Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 pt 2):655-660.
19. **Libby P, Geng YJ, Aikawa M, et al.** Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:330-335.
20. **Plutzky J.** Atherosclerotic plaque rupture. Emerging insights and opportunities. *Am J Cardiol* 1999; 84:15J-20J.
21. **Natali A, Vichi S, Landi P, et al.** Coronary atherosclerosis in type 2 diabetes: angiographic findings and clinical outcomes. *Diabetologia* 2000; 43:632-641.
22. **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al.** Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
23. **Morrish NJ, Wang SL, Fuller JH, and the WHO Multinational Study Group.** Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, in press.
24. **Stratton I, Adler AI, Neil HAW, et al.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complication of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321:405-412.
25. **2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines** for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003; 21:1011-1053.
26. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure.** NIH Publication #03-5233. May 2003.
27. **The Long-term Intervention with Pravastatin in ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
28. **Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al.** Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-620.
29. **Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al,** for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513-2519.
30. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al,** for the AFCAPS/TextCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
31. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

# Pubblicità PPG