

Il rischio coronarico nel paziente diabetico

Negli ultimi anni si sono resi disponibili i risultati di numerosi studi espressamente disegnati per valutare il rischio coronarico nei pazienti con diabete di tipo 2 (DM-2). Questi risultati hanno contribuito alla terza revisione delle Linee Guida del National Cholesterol Education Program degli Stati Uniti (NCEP), presentate nel Maggio 2001, nelle quali per la prima volta è stato introdotto il concetto di equivalenza del rischio in diverse condizioni cliniche. Sulla base di questo concetto, i pazienti con DM-2, vasculopatia periferica e cerebrovasculopatia devono essere assimilati a quelli con pregresso infarto del miocardio e trattati con gli stessi obiettivi previsti in prevenzione secondaria. *Trends Med 2002; 2(2):77-84.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Key words:
diabetic dyslipidemia
risk factors
intervention trial

Negli ultimi anni i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM-2) sono stati oggetto di numerosi studi sia epidemiologici che di intervento, con l'obiettivo di "pesare" il reale impatto di questa condizione sul rischio cardiovascolare e ridurlo (se possibile) gli effetti. È noto che il DM-2 costituisce un fattore di rischio cardiovascolare molto potente e, insieme al fumo, all'ipertensione e ad elevati valori di colesterolo-LDL (LDL-C), contribuisce ad aumentare significativamente il rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari. Queste osservazioni hanno permesso di includere il diabete fra i principali fattori di rischio in tutti i modelli di calcolo del rischio coronarico, siano essi costruiti sui dati dello studio Framingham o su quelli del PROCAM. Sulla base di tali considerazioni, le principali Istituzioni internazionali, a cominciare dall'American Diabetes

Association (ADA), hanno ripetutamente richiamato l'attenzione sulla necessità di interventi aggressivi nel paziente con DM-2¹⁻³. Sulla scorta di rilevamenti epidemiologici recenti e di alcune subanalisi condotte su studi clinici che avevano incluso pazienti diabetici, nel Maggio del 2001⁴ l'Adult Treatment Panel (ATP) del National Cholesterol Education Program (NCEP) degli USA ha rilasciato un'ulteriore revisione delle precedenti Linee Guida (ATPIII-NCEP), risalenti al 1993⁵. In questo documento viene per la prima volta formalizzato il concetto di "equivalenza del rischio". Per equivalenza del rischio si assume che alcune patologie aterosclerotiche abbiano, ai fini degli eventi cardio- e cerebrovascolari, lo stesso "peso" esercitato da una pregressa coronaropatia. In particolare, anche la presenza di diabete viene assimilata ad una precedente coronaropatia; si as-

 **Enzo Manzato**
Clinica Medica I
Policlinico Universitario
Via Giustiniani, 2
35128 Padova

sume cioè che un paziente diabetico abbia la stessa probabilità di sviluppare un infarto di un paziente non diabetico sopravvissuto a precedente infarto. Tuttavia, a quasi un anno di distanza dalla pubblicazione di questo documento, il concetto di equivalenza del rischio sembra essere stato poco utilizzato nelle decisioni terapeutiche e soprattutto non sembra esservi stata una significativa ricaduta in medicina generale, cui spetta il compito di monitorare l'adesione del paziente ai programmi di prevenzione pianificati dal diabetologo. In questa rassegna saranno affrontati due punti importanti:

- i dati clinici a supporto del concetto di "equivalenza del rischio"
- come cambia la gestione del paziente diabetico alla luce di tali dati.

Equivalenza del rischio (diabete = IMA)

Il diabete è stato riconosciuto come fattore di rischio cardiovascolare sin dalla prima edizione delle Linee Guida americane (ATP-I) del 1988⁶, sia dai due analoghi documenti emanati in Europa dalla Joint Task Force On Coronary Prevention, nel 1994⁷ (JTF-I) e successivamente nell'ultima revisione del 1998 (JTF-II)⁸. Tuttavia, in nessuno

di questi documenti, sia il diabete che altre patologie vascolari su base aterosclerotica, erano state chiaramente identificate ed assimilate per valore di rischio ad un precedente infarto. Nella revisione del documento ATP III si assume invece che diabete, arteriopatie periferiche sintomatiche (*claudicatio*), aneurisma dell'aorta addominale e aterosclerosi sintomatica dei tronchi carotidei, conferiscano di per sé un rischio di infarto analogo a quello presente in un soggetto con pregresso infarto del miocardio (>20% a 10 anni). Ne consegue che in questi pazienti occorre instaurare un trattamento più aggressivo, con valori desiderabili di LDL-C analoghi a quelli già previsti in prevenzione secondaria (LDL-C <100 mg/dL).

Un altro aspetto finora poco enfatizzato di questo documento è l'importanza che viene data alla presenza contemporanea di ipertensione, insulinoresistenza, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL-C, cioè della sindrome plurimetabolica (sindrome X) ai fini del rischio vascolare (tabella 1). Poiché l'equivalenza del rischio amplia il pool di pazienti da sottoporre a trattamento aggressivo e ne impone il trattamento già a partire da valori di LDL-C ≥ 100 mg/dL, si pongono al diabetologo due importanti quesiti: 1) il concetto di equi-

Uno degli aspetti più importanti associati all'equivalenza del rischio è che il paziente diabetico in apparenti buone condizioni generali, dovrebbe essere trattato con target per LDL-C <100 mg/dL.

valenza del rischio è suffragato da prove certe? 2) nel diabetico il trattamento aggressivo (LDL-C <100 mg/dL) è realmente giustificato rispetto ad uno meno aggressivo (LDL ≤ 130 mg/dL)?

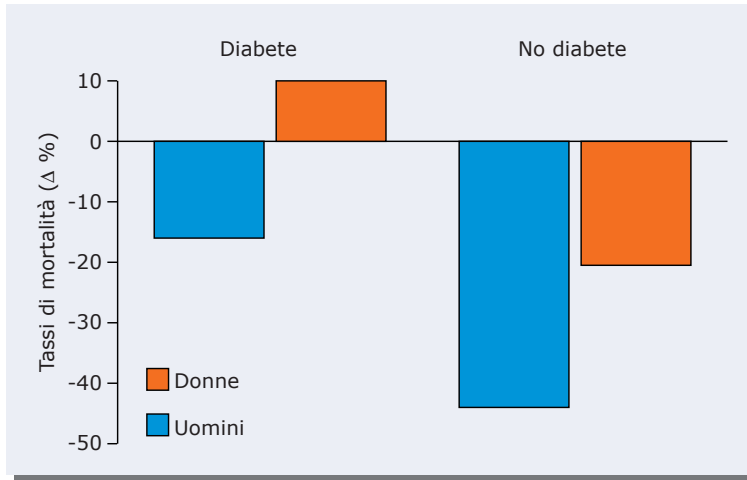
Il concetto di equivalenza del rischio fra diabete ed infarto potrebbe sembrare eccessivo poiché nella letteratura cardiologica recente i pazienti sopravvissuti ad un IMA hanno un rischio di reinfarto e di morte molto più elevato rispetto alla controparte mai infartuata (rischio relativo=1,5-2,5)⁹⁻¹¹. Questo rischio può essere assimilato a quello associato alla condizione diabetica?

Queste domande hanno importanti implicazioni pratiche se si considera che, ancora alla fine del 2000, le Linee Guida emanate dall'ADA per il trattamento della dislipidemia nel pazien-

Tabella 1. Principio di equivalenza del rischio: la revisione delle Linee Guida NCEP (ATP-III) assume che alcune patologie conferiscano un rischio di eventi coronarici analogo a quello presente in pazienti con pregresso infarto.

Fattori di rischio maggiori (>20%)	Rischio equivalente (>20%)
Pregresso IMA	Diabete
Angina	Arteriopatia periferica (<i>claudicatio</i>)
Pregressa PTCA o CABG	Aneurisma aorta addominale
	Aterosclerosi carotidea sintomatica

Figura 1. Variazione dei tassi di mortalità per eventi coronarici nel periodo 1971-1995 in uomini e donne con o senza diabete mellito. (Dati da Gu K et al.¹²).



te diabetico prevedevano l'inizio della terapia ipolipemizzante per valori di LDL-C ≥ 130 mg/dL, conservando quindi una netta distinzione fra prevenzione primaria e secondaria¹.

Studi epidemiologici sull'equivalenza del rischio

Un primo dato utile per verificare l'equivalenza del rischio è considerare l'andamento nel corso degli ultimi 40 anni della mortalità cardiovascolare registrata nei diabetici e nei non diabetici. Recentemente Gu e collaboratori hanno esaminato i dati di sopravvivenza registrati negli USA in pazienti diabetici e non diabetici¹² (figura 1). Questi dati evidenziano che la mortalità coronarica si è ridotta del 44% negli uomini e del 20% nelle donne a partire dalla metà degli anni '60 nei non diabetici, ma solo del 16,6% negli uomini diabetici; si è inoltre registrato un lieve incremento nelle donne diabetiche (+10,7).

Una prima interpretazione di questi dati potrebbe suggerire che gli interventi di prevenzione primaria attuati nei soggetti

diabetici siano poco efficaci, o comunque meno efficaci rispetto a quelli attuati nella popolazione generale. Numerosi studi di intervento con farmaci appartenenti a varie classi, ma anche studi che prevedevano la sola restrizione dietetica ed un più stretto controllo metabolico, dimostrano però che i pazienti diabetici beneficiano dei vari tipi

di intervento in misura analoga, se non maggiore, rispetto alla controparte non diabetica. Oggi si ritiene acquisito il dato che la probabilità di infarto sia quasi doppia negli uomini diabetici e quasi tripla nelle donne diabetiche rispetto alle rispettive controparti. Queste considerazioni sono state recentemente documentate in una metanalisi di Lee e collaboratori che hanno voluto verificare in che misura il diabete incida sul rischio coronarico negli uomini e nelle donne¹³. In questa metanalisi sono stati inclusi 7 studi clinici prospettici, con pazienti di entrambi i sessi di età compresa fra i 35 ed i 79 anni. I risultati sono raffigurati in figura 2.

Un rischio di infarto nel diabetico compreso fra 1,8 (uomo) e 2,5 (donna) può essere assimilato a quello di reinfarto presente in un soggetto non diabetico ma sopravvissuto ad un precedente episodio? Un'analisi di questo tipo è stata condotta nello studio OASIS, nel quale la frequenza di infarti è stata misurata

Figura 2. Rischio relativo (RR) di un primo evento coronarico fatale in uomini diabetici e donne diabetiche dopo aggiustamento per altri fattori. Il rischio relativo medio risulta essere pari a 1,85 per gli uomini e a 2,58 per le donne. La banda grigia sotto la linea del rischio indica il rischio di reinfarto in soggetti non diabetici di entrambi i sessi. (Dati da Lee¹³ e Malmberg¹⁴).

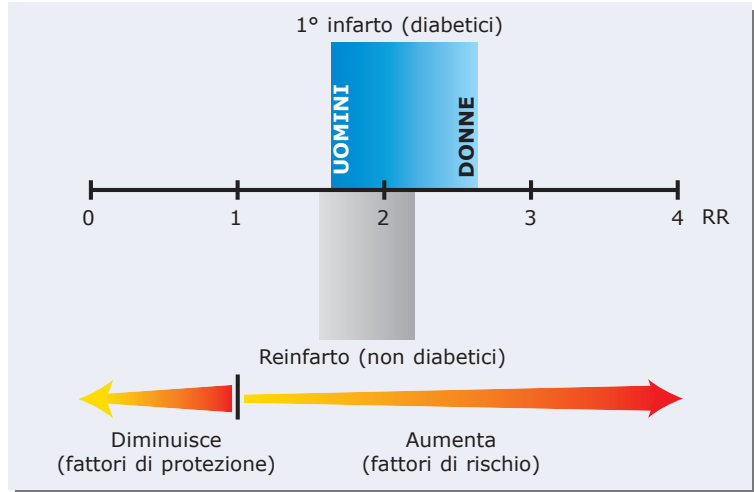
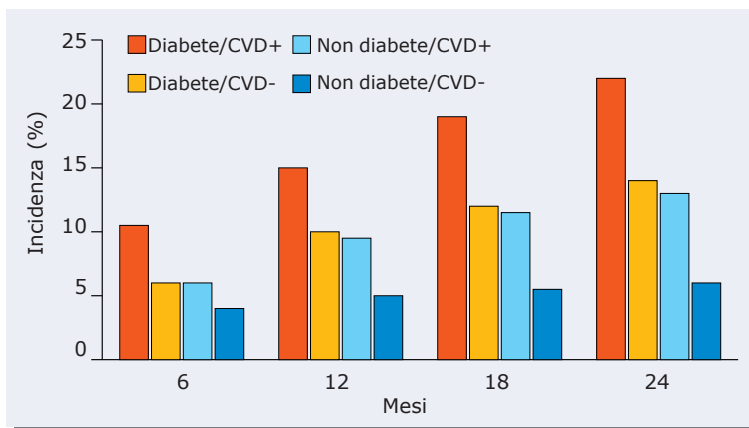


Figura 3. Studio OASIS: comparazione fra frequenza di infarto in soggetti diabetici e non e fra soggetti non diabetici con o senza precedente angina instabile o infarto non Q (CVD). (Dati da Malmberg K et al.¹⁴).



ta in pazienti diabetici vs non diabetici; inoltre i risultati ottenuti nei diabetici sono stati ulteriormente stratificati in rapporto al trattamento o al non trattamento (figura 3).

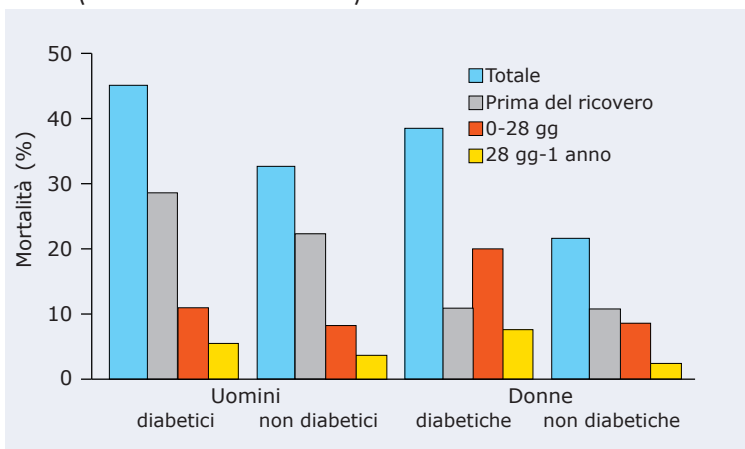
I dati della figura 3 evidenziano che la **probabilità di un primo infarto** nel diabetico è simile a quella di reinfarto nel non diabetico. Occorre però esaminare se **la mortalità al primo infarto** nel diabetico è diversa da quella associata ad un secondo infarto in un paziente non diabetico. Molto utile risulta a tal proposito la recente pubblicazione da parte di Miettinen degli indici di mortalità ad 1 anno in diabetici di entrambi i sessi (figura 4).

Si può osservare che negli uomini diabetici la mortalità annua, a partire dal momento del ricovero è pari a circa il 16% (10% nei non diabetici), mentre nel sesso femminile è pari al 28% (10% nelle non diabetiche). Questi tassi di mortalità sono già di per sé simili a quelli associati ad un secondo infarto nel non diabetico e sarebbero sufficienti a giustificare l'equivalenza del rischio, ma diventano ancora più significativi quando i tassi di

mortalità sono computati in modo integrato, sommando la mortalità precoce (ovvero prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare) con la mortalità più tardiva, ovvero dopo il ricovero. Questo aspetto è molto importante, perché nella maggioranza degli studi la mortalità viene registrata a partire dal momento del ricovero, trascurando tutti i decessi precedenti. Lo studio di Miettinen è sotto questo aspetto

esemplare perché prende in considerazione i tassi di mortalità sia precedenti l'ospedalizzazione sia quelli successivi. Quando i tassi di mortalità tardiva vengono "corretti", sommando i decessi che avvengono prima del ricovero in ospedale, si osserva che il 28,6% dei diabetici maschi ed il 13% delle donne muore prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare, portando la mortalità complessiva al 45% nei maschi ed al 40% nelle donne. Questo dato è importante per due motivi: in primo luogo conferma l'equivalenza del rischio, sia in termini di frequenza di eventi che di mortalità; in secondo luogo mostra l'ampiezza dei decessi associata al primo infarto, ovvero fornisce informazioni sul numero di pazienti diabetici deceduti al primo infarto che non potranno mai beneficiare di alcun programma intensivo di riduzione del rischio, non essendo mai stati identificati come soggetti ad elevato rischio.

Figura 4. Mortalità comparata ad un anno in soggetti diabetici e non diabetici dopo un primo infarto del miocardio. Stratificazione a gruppi: la barra grigia corrisponde ai decessi avvenuti prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare; la barra rossa corrisponde ai decessi avvenuti entro il primo mese dal ricovero; la barra gialla corrisponde ai decessi avvenuti fra il 1° ed il 12° mese. (Dati da Miettinen et al.¹⁵).



La mortalità dopo un primo infarto nel diabetico è sovrapponibile a quella registrata nel non diabetico con precedente infarto.

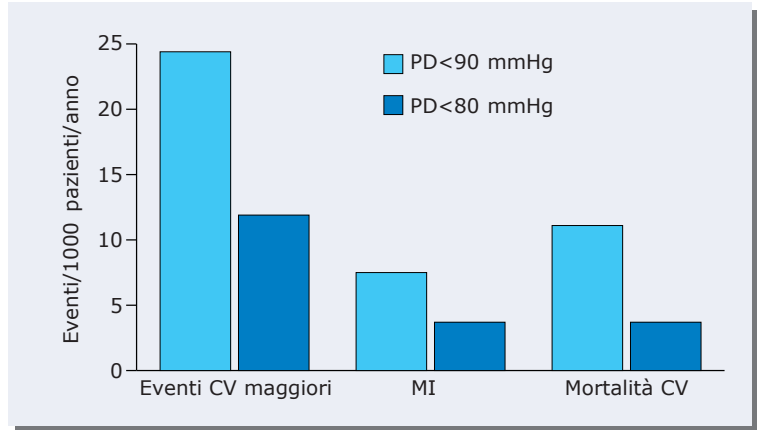
Risulta quindi evidente che i diabetici, uomini e donne, dovrebbero essere trattati in modo aggressivo, con gli stessi target della prevenzione secondaria, anche per il fatto che ciò consente un'adeguata prevenzione su un'importante quota di pazienti prima del loro primo infarto. Questa considerazione è di notevole influenza sui processi decisionali terapeutici e sulla valutazione dell'equivalenza del rischio.

Razionale per il trattamento aggressivo del paziente diabetico

Iperensione

Gli studi di intervento hanno confermato che il paziente diabetico beneficia in misura maggiore rispetto alla controparte non diabetica delle misure di riduzione del rischio, secondo il principio generale che tanto maggiore è il rischio basale tanto maggiori saranno i benefici clinici conseguenti alla sua riduzione. Poiché nel paziente diabetico alcuni fattori di rischio sono più frequenti che nella popolazione normale, qualunque programma terapeutico dovrà prendere in considerazione il trattamento di questi fattori. La subanalisi dei pazienti diabetici inclusi nello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) ha evidenziato che la riduzione del numero di infarti del

Figura 5. Subanalisi dello studio HOT. La colonna azzurra si riferisce ai pazienti diabetici in trattamento antipertensivo con obiettivo una PD <90 mmHg; la colonna blu si riferisce al gruppo di pazienti nei quali l'obiettivo era una PD <80 mmHg. (Dati di Hansson L et al.¹⁶).



miocardio, di decessi per eventi cardiovascolari totali e di eventi cardiovascolari maggiori (fatali e non), è più che doppia nei pazienti che avevano come obiettivo una pressione diastolica (PD) <90 mmHg rispetto a quelli nei quali si era posto come obiettivo una PD <80 mmHg. Questi dati sono rappresentati in figura 5.

La riduzione più marcata dei valori pressori ha ridotto la mortalità cardiovascolare totale da 11,1 eventi/1000 pazienti/anno nel gruppo trattato con minore intensità a 3,7 eventi/1000 pazienti/anno nel gruppo con target a <80 mmHg.

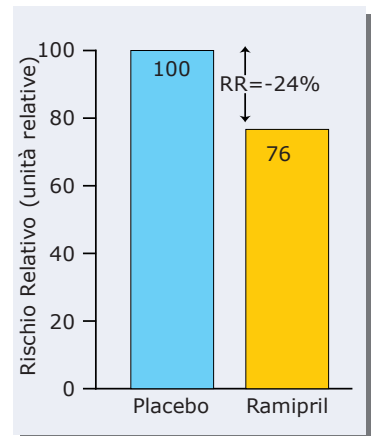
Risultati significativi sono stati ottenuti anche nel sottogruppo dei diabetici inclusi nello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). In questo studio il trattamento con ramipril ha ridotto la mortalità totale del 24% rispetto al braccio in placebo (figura 6). Alla luce di questi risultati i pazienti diabetici dovrebbero essere trattati con antipertensivi fino a raggiungere valori di 130/85 mmHg, con obiettivo ancora maggiore (≤130/80 mmHg) in presenza di fattori di rischio

multipli (fumo, obesità e sedentarietà).

Iperaggregabilità piastrinica

Sia nei pazienti diabetici che in quelli con sindrome plurimetabolica, sono spesso presenti elevate concentrazioni plasmatiche di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1). Si tratta di una proteina sintetizzata in numerosi tessuti e responsabile di un'aumentata risposta coagulatoria. Una meta-

Figura 6. Mortalità totale nel sottogruppo dei diabetici inclusi nello studio HOPE. Follow-up a 4,3 anni. (Dati di HOPE Study Investigators¹⁷).



nalisi condotta in pazienti diabetici e con precedente infarto, ha evidenziato che il trattamento con acido acetilsalicilico (ASA) riduce l'incidenza di eventi¹⁸. Allo stato attuale la terapia antiaggregante con ASA a basse dosi è suggerita nei pazienti con pregresso infarto. E' tuttavia opinione diffusa che molti dei pazienti diabetici beneficerebbero della prevenzione primaria con antiaggreganti¹⁹.

Dislipidemia diabetica

Molto spesso i pazienti con DM-2 presentano un profilo lipidico caratteristico e diverso sia da quello osservato nella popolazione generale sia da quello osservato nei pazienti con diabete di tipo 1:

- ipertrigliceridemia di grado medio-severo
- ridotte concentrazioni di HDL-C
- livelli di LDL-C poco alterati ma con LDL piccole e dense.

Questa condizione, spesso definita come *triade lipidica* o dislipidemia diabetica, è altamente aterogena. La domanda che si pone sulla base delle considerazioni precedentemente espone è se un trattamento aggressivo (LDL-C <100 mg/dL) sia giustificato nel paziente diabetico sin dall'inizio, azzerando di fatto il concetto di prevenzione

secondaria. Allo stato attuale esistono due grandi studi di prevenzione primaria con statine: l'AFCAPS/TexCAPS²⁰ ed il WOSCOPS²¹. In entrambi sono stati inclusi piccoli sottogruppi di pazienti diabetici, che pur non fornendo dati significativi sotto il profilo statistico danno importanti indicazioni. Molto più significativi sono gli studi di prevenzione secondaria che avevano incluso anche diabetici. In tabella 2 sono brevemente sintetizzati i risultati di uno studio di prevenzione primaria e di 2 studi di prevenzione secondaria con riferimento ai sottogruppi diabetici.

I dati preliminari dello Heart Protection Study (HPS) presentati nella sessione di Novembre 2001 dell'American Heart Association (AHA) hanno evidenziato un rischio relativo nei diabetici trattati pari a 0,70 rispetto ai non trattati²⁴.

Sulla base di questi dati tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere trattati con obiettivo LDL-C <100 mg/dL. Le statine costituiscono i farmaci di prima scelta. Il mancato raggiungimento dei valori desiderabili deve prevedere l'aggiunta di una resina o di un fibrato con monitoraggio periodico dei marcatori di lisi cellulare. In presenza di ipertrigliceridemia grave, il compenso glicemico costituisce una priorità (Hb_{1c} <7%). L'obiettivo

desiderabile è il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dL. Incremento dell'attività fisica ed abolizione dell'alcol sono misure utili. In presenza di bassi valori di HDL-C (obiettivo >45 mg/dL) può essere utile l'aggiunta di acipimox, in sostituzione dell'acido nicotico. Benché non chiaramente citati nei protocolli di trattamento, alcuni studi suggeriscono che gli acidi grassi omega 3 contribuiscono sensibilmente a migliorare il profilo lipidico ed emostatico, con importante riduzione dell'aggregabilità piastrinica sia nei soggetti diabetici che non diabetici²⁵⁻²⁹.

Molto spesso, al momento della diagnosi di diabete, una buona parte del danno vascolare è già stato compiuto ed è quindi importante che tutte le misure di riduzione del rischio siano attuate quanto più precocemente possibile. In questo senso, il recente richiamo dell'ATP-III sui rischi associati al diabete ed alla sindrome plurimetabolica è da tenere in grande considerazione. L'identificazione di questo gruppo di pazienti è oggi più semplice che in passato perché l'epidemiologia ha dimostrato che i fattori di rischio più frequenti sono facilmente individuabili anche dal medico di medicina generale: ipertensione, ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL-C, ridotta tolleranza

Tabella 2. Risultati di differenti trattamenti ipolipemizzanti in sottogruppi di diabetici.

Studio	Paz. diabetici	Δ Rischio (%) (Paz. totali)	Δ Rischio (%) (Paz. diabetici)
AFCAPS/TexCAPS ²⁰	239	-37	-43
4S (Estensione 7.4 aa) ²²	483	-32	-42
POST-CABG* ²³	116	-40	-51
* Trattamento aggressivo vs trattamento moderato			
** Dati preliminari			

glucidica (glicemia a digiuno compresa fra 115 e 126 mg/dL) e obesità centrale (nell'uomo circonferenza addominale >102 cm e nella donna >88 cm). In

un'ampia percentuale di soggetti, le modificazioni dietetiche ed i cambiamenti dello stile di vita sortiscono risultati significativi. Nei pazienti poco responsivi al

trattamento non farmacologico devono essere attuate tutte le misure volte a migliorare il profilo glucidico, lipidico ed emostatico. **T+M**

Coronary risk in diabetic patients

Summary

In the last few years new clinical data regarding the coronary risk in diabetic patients have become available. The results of these trials strongly contributed to the third NCEP-ATP guidelines formulation of May 2001. In the executive summary of the third ATP report, the new concept of CHD risk equivalents has been introduced for type-2 diabetes and other clinical forms of atherosclerotic disease. The CHD risk equivalents need to be treated aggressively, with the same LDL-goals indicated for secondary prevention.

Manzato E. Coronary risk in diabetic patients. *Trends Med* 2002; 2(2):77-84.

Bibliografia

- American Diabetes Association.** Position Statement: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 1) S23-S29.
- Faergerman O.** New British recommendations for prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart*. 1999; 81:335.
- Assmann G, Cullen P, Jossa F, et al.** Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1819-1824.
- 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.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) *JAMA*. 1993; 269:3015-3023.
- The Expert Panel.** Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
- Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110:121-161.
- Wood D, De Backer G, Faergerman O, et al.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140:199-270.
- Reicher-Reiss H, Behar S, Boyko V, et al.** Long term mortality follow-up of hospital survivors of a myocardial infarction randomized to nifedipine in the SPRINT Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12:171-176.
- Heart and Stroke Facts.** 1996 Statistical Supplement. Dallas, TX, American Heart Association, 1995.
- Wong ND, Cupples LA, et al.** Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130:469-480.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI.** Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281:1291-1297.
- Lee LW, Cheung AM, Cape D, et al.** Impact of diabetes on artery coronary disease in women and men. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-968.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al.** Impact of diabetes in long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction; results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102:1014-1019.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al.** Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.

- HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
17. **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. *Lancet*. 2000; 355: 253-259.
 18. **Colwell JA.** Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767-1771.
 19. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
 20. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA.* 1998; 279:1615-1622.
 21. **Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
 22. **Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ.** Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-2667.
 23. **Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al.** Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation* 2000; 102:144-146.
 24. **Heart Protection Study.** www.hpsinfo.org
 25. **Stein E, Plotkin D, Bays H, et al.** Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 86: 406-411.
 26. **Schmidt EB, Christensen JH.** Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. *Current Opinion Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 109-115.
 27. **Nordoy A, Hansen JB, Brox J, et al.** Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11:7-16.
 28. **Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al.** An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85(5): 544-548.
 29. **Harris WS, Isley WL.** Clinical trial evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(2): 174-179.