

# Prevenzione Cardiovascolare primaria nel diabete mellito e nelle Ipercolesterolemie: come tradurre in pratica le indicazioni delle recenti Raccomandazioni SIPREC

Agostino Consoli<sup>1</sup>, Massimo Volpe<sup>2</sup>, Roberto Volpe<sup>3</sup>

<sup>1</sup> DMSI e CeSI-Met, Università G. d'Annunzio, Chieti-Pescara – membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC); <sup>2</sup> Cattedra di Cardiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma – UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Andrea, Roma – RCCS Neuromed, Pozzilli (IS) – Presidente Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC);

<sup>3</sup> Servizio di Prevenzione e Protezione, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma – membro del Comitato Scientifico della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

## Prevenzione cardiovascolare: ipercolesterolemia e diabete, due problemi da affrontare

La prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari rappresenta oggi uno strumento fondamentale per interferire in modo favorevole con la storia naturale di queste affezioni che rappresentano la più frequente condizione di malattia nel pianeta e particolarmente nei Paesi sviluppati. Inoltre, gli interventi di prevenzione sia non farmacologici che farmacologici sono in grado di ridurre in modo consistente gli eventi fatali e non fatali, assicurando, oltre a una conseguente riduzione della morbidità e della mortalità, una maggiore sostenibilità delle cure e probabilmente anche un aumento del numero di anni vissuti in benessere, elemento di grande importanza nell'ottica del progressivo incremento dell'aspettativa di vita.

Negli ultimi quattro decenni la cultura della prevenzione in ambito cardiovascolare è transitata da una concezione prevalentemente epidemiologica a un solido terreno clinico, in cui i medici possono operare tempestivamente ed efficacemente non solo identificando precocemente i fattori di rischio cardiovascolare e stimando il rischio individuale, ma anche prescrivendo le opportune modifiche dello stile di vita e i farmaci che oggi rappresentano un cardine terapeutico nelle strategie volte a ridurre il rischio cardiovascolare.

In particolare, il medico di medicina generale può svolgere un fondamentale ruolo nell'intercettare i pazienti a rischio e anticipare la progressione delle malattie cardiovascolari prevenendo gli eventi e interferendo in modo efficace con i fattori di rischio modificabili.

Nell'ambito dei fattori di rischio, peraltro, negli ultimi 10-15 anni si è assistito a un migliore controllo del fumo di sigaretta e anche dell'ipertensione arteriosa, in quest'ultimo caso anche in virtù della disponibilità di farmaci sempre meglio tollerati e più efficaci. Anche per quanto riguarda il controllo dell'ipercolesterolemia, le opportunità terapeutiche oggi disponibili offrono sempre maggiori garanzie sulla possibilità di controllare questo fattore di rischio cardiovascolare, che peraltro, come alcuni registri e dati epidemiologici dimostrano anche in Europa e in Italia, è ancora sotto trattato con conseguenti ricadute sul carico di malattia associato.

Il diabete mellito, che rappresenta uno dei fattori più insidiosi di quello che veniva definito il "deadly quartet", oggi può essere validamen-

**Indirizzo per la corrispondenza**

segreteria@siprec.it

te contrastato con strategie terapeutiche sempre più sicure, sempre meglio tollerate ed efficienti; tuttavia, la sua prevalenza nella popolazione tende a mostrare un costante aumento, soprattutto nelle cosiddette economie industriali, come l'Italia, ma anche nei Paesi emergenti e persino nei Paesi a basso reddito. Questa considerazione deve spingere sempre più a guardare al diabete non solo come malattia cronica a carattere degenerativo e associato ad alto rischio cardiovascolare, ma anche come malattia sociale, ancora insufficientemente controllata, che deve divenire un vero e proprio obiettivo prioritario di salute pubblica.

Per questi motivi, gli articoli oggetto di questa introduzione firmati da due esperti italiani di valore internazionale sono diretti a focalizzare le principali contemporanee strategie terapeutiche per la gestione dell'ipercolesterolemia e del diabete mellito in prevenzione primaria con lo scopo di stimolare sempre più i colleghi che operano nella medicina generale e nel territorio a identificare precocemente i fattori di rischio e a trattarli, senza dubbio attraverso le più opportune modifiche delle abitudini di vita non corrette, ma anche, ogni qual volta è necessario, con i farmaci che oggi possono controllare il fattore di rischio e cambiare la storia naturale della malattia.

Certamente, in questa ottica, vanno dati ai medici di medicina generale tutti gli strumenti più moderni, efficaci e sicuri che sono disponibili, superando le attuali limitazioni prescrittive, soprattutto per quanto riguarda la cura del diabete, che oggi ne riducono la capacità operativa. Un apparente risparmio legato a queste limitazioni, che certamente non possono essere collegate a differenze culturali o professionali e che riconoscono la loro causa in considerazioni di carattere economico, può in realtà tradursi in una spesa sanitaria maggiore, legata all'inevitabile maggiore numero di complicanze anche gravi, di infarti, ictus, patologie cardiovascolari e renali gravi, indagini strumentali, ospedalizzazioni e disabilità.

Questo apparente paradosso, che spesso caratterizza la medicina contemporanea e che è inevitabilmente collegato al costo del progresso, deve essere superato e sarà, a mio avviso (almeno è quanto auspico), superato presto non appena verranno restituite ai professionisti che operano nella Sanità Pubblica sul territorio le stesse prerogative e le stesse responsabilità dei colleghi specialisti o dei colleghi che operano negli ospedali pubblici o nelle strutture private. In questa ottica, il ruolo dei medici di medicina generale è importantissimo dopo l'evento acuto e cioè in prevenzione secondaria.

La battaglia per sconfiggere le malattie cardiovascolari passa per la prevenzione e richiede scelte tempestive, coraggiose e razionali allo stesso tempo al fine di garantire ai pazienti, e anche alle future generazioni, maggiore "salute" e per assicurare sostenibilità al nostro Sistema Sanitario Nazionale, che appare in forte sofferenza per la crescita continua e la domanda di cure ospedaliere e riabilitative, nonché per i costi crescenti legati al progresso tecnologico delle cure stesse.

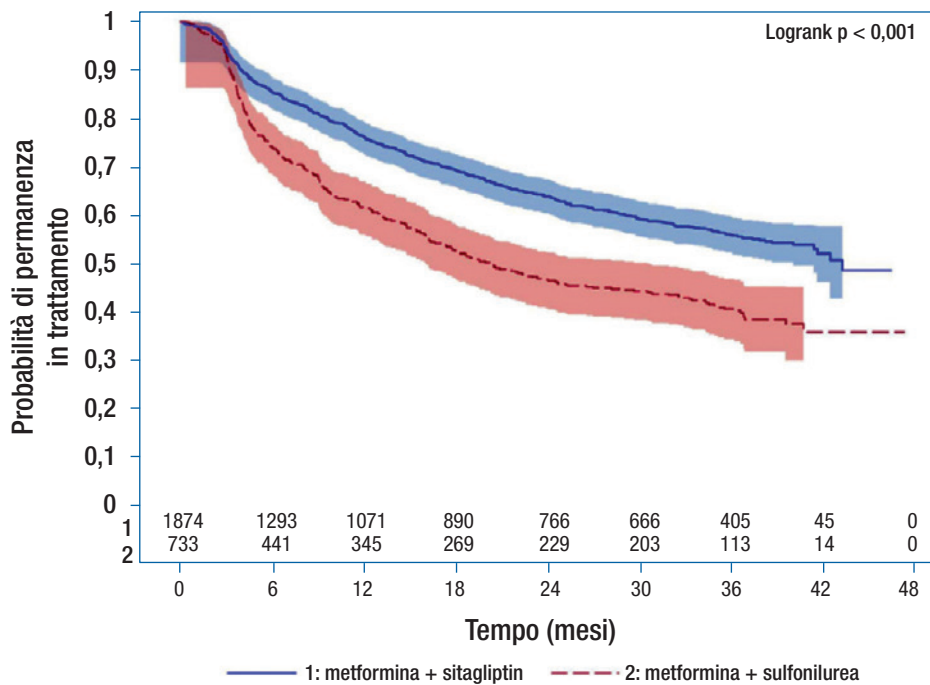
## Come raggiungere i target metabolici nei soggetti con diabete mellito tipo 2

I soggetti diabetici sono considerati ad "alto rischio" anche quando in prevenzione primaria. In essi, portare i livelli di HbA<sub>1c</sub> al target desiderato riduce il rischio cardiovascolare<sup>1</sup>. Tuttavia, almeno 3 grandi studi di intervento, condotti su pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) affetti in maggioranza da documentata malattia cardiovascolare e quindi in prevenzione secondaria, non sono riusciti a dimostrare un effetto protettivo del trattamento intensivo della glicemia nei confronti di eventi cardiovascolari maggiori<sup>2</sup>. Negli studi citati, tuttavia, non essendo ancora disponibili terapie innovative, venivano usati farmaci tradizionali in grado di indurre ipoglicemia grave e/o associati a un aumento del peso corporeo. Questo potrebbe aver "mascherato" l'eventuale beneficio legato a un miglioramento del controllo glicemico. Recentemente sono stati condotti studi di sicurezza cardiovascolare in soggetti in trattamento con nuove classi di molecole approvate per il trattamento del DM2. In questi studi, condotti su soggetti ad altissimo rischio cardiovascolare (più dell'80% in prevenzione secondaria), il trattamento con SGLT2 inibitori (empagliflozin e canagliflozin)<sup>3,4</sup> e con agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide e semaglutide)<sup>5,6</sup> non solo non risultava connesso con alcun aumento del rischio, ma, anzi, si associava a significativa riduzione di esso. Questo risultato potrebbe essere dovuto a un effetto diretto dei farmaci in questione, ma anche al miglioramento del compenso glicemico in assenza di quegli effetti collaterali (ipoglicemia, aumento di peso) tipici dei farmaci "tradizionali". Nello studio SUSTAIN-6, condotto con semaglutide, un'importante riduzione del rischio cardiovascolare si accompagnava a una significativa riduzione della HbA<sub>1c</sub>, in assenza di un aumento delle ipoglicemie o di aumento ponderale<sup>6</sup>.

Quindi, anche se condotto in pazienti affetti in grande maggioranza da malattia cardiovascolare avanzata, i risultati dello studio SUSTAIN-6 e, soprattutto, i risultati dello studio UKPDS suggeriscono in maniera cogente che un'efficace prevenzione primaria del rischio cardiovascolare nei pazienti con DM2 non può prescindere dal raggiungimento, nelle fasi precoci della malattia, di un controllo metabolico ottimale, duraturo nel tempo e ottenuto senza aumento delle ipoglicemie e/o del peso corporeo, come del resto suggerito dalle recenti raccomandazioni per la prevenzione primaria del rischio emesse dalla Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC).

Ma quali sono le strategie terapeutiche migliori per ottenere un efficace controllo metabolico a lungo termine in soggetti con DM2 in prevenzione primaria?

Nelle fasi precoci della malattia, il DM2 è pauci o asintomatico. Pertanto ridurre la glicemia non allevia alcun sintomo e quindi non è percepito "benefico" dal paziente. Al contrario, viene percepito come fattore "peggiorativo" dello stato di salute qualora associato non solo a eventi avversi, ma anche semplicemente a modesti effetti collaterali (alterazioni dell'alvo, nausea, gonfiore).



**Figura 1.**

Sitagliptin vs sulfoniluree: studio Odyssee. Stime di sopravvivenza prodotto-limite con numero di soggetti a rischio e Hall-Wellner Bands 95% (da Valensi et al., 2015, mod.)<sup>8</sup>.

re delle gambe, aumento di peso, disturbi della minzione ecc.). Un'ottima tollerabilità del farmaco, oltre alla sua piena sicurezza e alla facilità di assunzione, è quindi cruciale per un'adeguata compliance del paziente al trattamento, necessaria perché la terapia abbia e mantenga i suoi effetti nel lungo periodo.

A questo proposito, uno studio italiano su dati amministrativi documenta come la persistenza in terapia dei pazienti trattati con un inibitore della DPP-IV (sitagliptin) sia maggiore rispetto ai pazienti trattati con pioglitazone o con sulfonilurea<sup>7</sup>. Un altro studio osservazionale, Odissey<sup>8</sup>, ha dimostrato che pazienti trattati con sitagliptin + metformina hanno una maggiore permanenza in trattamento rispetto a quelli trattati con sulfonilurea + metformina (Fig. 1).

Del resto, i DPP-IV inibitori hanno migliore tollerabilità rispetto a tutti i farmaci usati per il trattamento del DM2: non sono associati a disturbi gastro-intestinali, non aumentano il rischio di ipoglicemia, non comportano un aumento di peso e non aumentano il rischio di infezioni genitali. Inoltre, non hanno bisogno di titolazione e non necessitano di automonitoraggio domiciliare della glicemia.

Oltre ad avere buona efficacia e ottimale tollerabilità, un farmaco usato in pazienti con DM2 deve aver dimostrato un'assoluta

sicurezza cardiovascolare. I *safety outcome trials* condotti finora con i DPP-IV inibitori hanno dimostrato per tre molecole della classe (sitagliptin, saxagliptin e alogliptin) un'ottima sicurezza cardiovascolare<sup>9</sup>. Tuttavia, i trial condotti con saxagliptin e alogliptin hanno lasciato dubbi circa una possibile associazione di queste molecole con un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso. Invece, nello studio TECOS<sup>10</sup>, condotto con sitagliptin, non si è osservato il minimo segnale di aumento del rischio di scompenso cardiaco, dimostrando la sicurezza di sitagliptin non solo relativamente agli eventi cardiovascolari, ma anche relativamente al funzionamento della pompa cardiaca. Inoltre una sotto-analisi dello stesso studio TECOS<sup>11</sup> dimostrava la sicurezza e la tollerabilità di sitagliptin anche in pazienti anziani, quindi per definizione più fragili rispetto ai pazienti di età più giovane.

Considerati quindi dati di sicurezza cardiovascolare, la facilità d'uso, la dimostrata tollerabilità e durabilità, i DPP-IV inibitori, e in particolare sitagliptin, rappresentano una scelta sicuramente consigliabile (in associazione a metformina) nei soggetti con DM2 in prevenzione primaria.

Gli SGLT2 inibitori sono ugualmente farmaci ad assunzione orale, efficaci sui livelli di HbA<sub>1c</sub>, che non aumentano il rischio di

ipoglicemia e sono associati non ad aumento bensì a diminuzione del peso corporeo e della pressione arteriosa<sup>12</sup>. Inoltre, in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto, e, per la maggioranza, in prevenzione cardiovascolare secondaria, 2 farmaci della classe (empagliflozin e canagliflozin)<sup>3,4</sup> hanno dimostrato di essere associati a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e, nel caso di empagliflozin, a una riduzione del rischio di morte cardiovascolare (verosimilmente “driven” da una riduzione del rischio di scompenso cardiaco legata all’azione diuretica della molecola)<sup>13</sup>. Non sembra tuttavia lecito estrapolare questi dati a una popolazione in prevenzione primaria. Per questo, laddove nei pazienti diabetici in prevenzione secondaria diverse linee guida suggeriscono oggi l’impiego di SGLT2 inibitori (o di agonisti del GLP-1 per i quali sia stato dimostrato un vantaggio cardiovascolare), nei pazienti diabetici in prevenzione primaria l’obiettivo principale resta quello di assicurare il miglior controllo glicemico possibile con la massima sicurezza, la massima tollerabilità e il minimo “discomfort” per il paziente<sup>14</sup>. Quindi, pur rappresentando gli inibitori di SGLT2 una valida scelta (specie quando è desiderabile una riduzione ponderale e un miglior controllo dei valori della pressione arteriosa), essendo le molecole di questa classe tollerate un po’ meno bene rispetto agli inibitori della DPP-IV (aumento della frequenza della minzione, possibilità di incorrere in infezioni genitali), l’impiego dei DPP-IV inibitori, e in particolare di sitagliptin alla luce dei dati sulla sicurezza, rappresenta, in questi pazienti, una valida scelta.

In conclusione, nei pazienti con DM2 in prevenzione cardiovascolare primaria l’obiettivo principale resta quello di raggiungere il miglior target glicemico possibile in assoluta sicurezza. In aggiunta quindi all’intervento sullo stile di vita, dove la metformina non sia sufficiente o non sia tollerata, la preferenza andrebbe data a farmaci che per sicurezza, tollerabilità e facilità d’uso impattino nella misura minore possibile la qualità di vita del paziente, permettendone così una persistente aderenza alla terapia.

## Come raggiungere i target metabolici nel paziente ipercolesterolemico

Le MCV su base aterosclerotica si possono in gran parte prevenire e aspetto fondamentale di tutte le strategie di prevenzione cardiovascolare è trattare l’ipercolesterolemia e in particolare gli elevati livelli di colesterolo-LDL<sup>15</sup>. Purtroppo, però, i dati dell’Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare ci dimostrano che, in Italia, lo stato di controllo dell’ipercolesterolemia rimane insufficiente, essendo adeguatamente trattati solo il 24% degli uomini e il 17% delle donne<sup>16</sup>. Per questo motivo, ai fini di una più efficace prevenzione cardiovascolare, appare fondamentale migliorare il livello di diagnosi dell’ipercolesterolemia e il controllo del colesterolo-LDL.

Ma con quale strategia e con che intensità trattare l’ipercolesterolemia? Molto dipende dal profilo di rischio del paziente che è dato non solo dall’entità dell’ipercolesterolemia, ma anche dalla copresenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e dalla presenza o meno di pregressi eventi cardiovascolari. Attualmente il sistema di valutazione del rischio cardiovascolare più utilizzato in Europa è lo SCORE<sup>15</sup>, che stima il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari su base ischemica a 10 anni. In base a esso, possiamo classificare il rischio cardiovascolare del nostro paziente ipercolesterolemico in molto elevato, elevato, moderato e basso. E a seconda della categoria rischio, varierà il livello di colesterolo-LDL (C-LDL) raccomandato (Tab. I). Nel caso in cui il paziente sia in prevenzione secondaria il rischio si classifica automaticamente come molto elevato.

Il trattamento dell’ipercolesterolemia non può prescindere da un’alimentazione ipolipidica (con riduzione, in modo particolare, dei grassi saturi e assunzione privilegiata di alimenti quali cereali integrali, pesce, verdure e frutta). Non sempre però con essa si riesce a raggiungere i valori di C-LDL raccomandati<sup>15</sup>.

Per efficacia e sicurezza, i farmaci di riferimento sono le statine. Esse, in funzione del tipo e della dose impiegata, possono

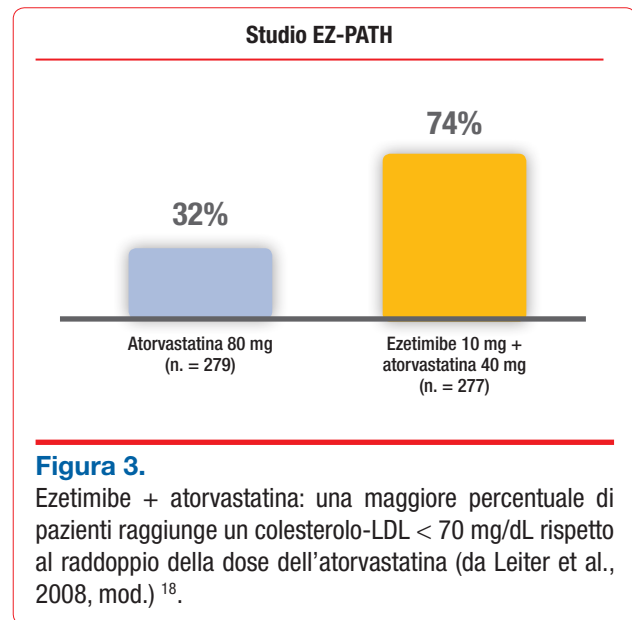
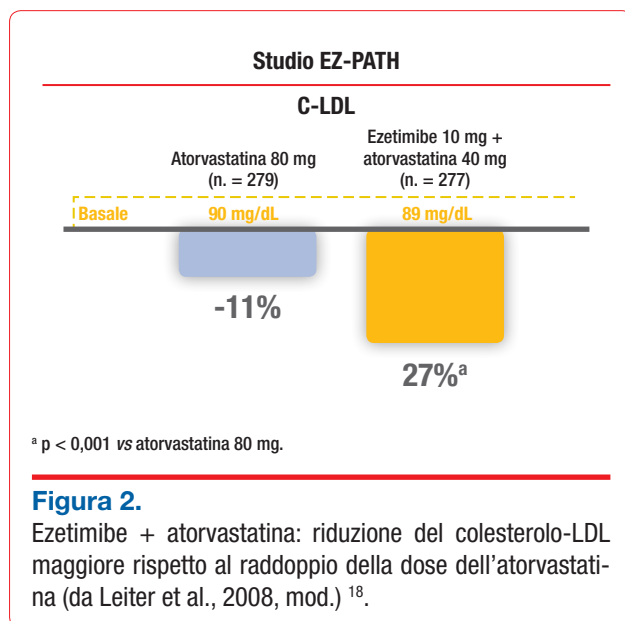
**Tabella I.** Categorie di rischio (da Catapano et al., 2016, mod.)<sup>15</sup>.

Classe di rischio	Soggetti con	Obiettivo terapeutico raccomandato di C-LDL
Molto elevato	Score $\geq$ 10% Prevenzione secondaria Diabete con danno d’organo Insufficienza renale severa	< 70 mg/dL oppure riduzione del C-LDL di almeno il 50%
Elevato	Score $\geq$ 5 - < 10% Colesterolemia > 310 mg/dL Diabete senza danno d’organo Pressione arteriosa $\geq$ 180/110 mmHg Insufficienza renale moderata	< 100 mg/dL oppure riduzione del C-LDL di almeno il 50%
Moderato	Score $\geq$ 1 - < 5%	< 115 mg/dL
Basso	Score < 1%	< 115 mg/dL

ridurre il C-LDL anche e oltre il 50%<sup>17</sup>. La riduzione nel tempo della colesterolemia si accompagna a una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità non solo cardiovascolare, ma anche totale<sup>17</sup>. Gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci nella maggior parte dei casi sono di modesta entità ma, potendo portare a una sospensione della terapia, possono essere causa di un mancato raggiungimento dei target. Tra gli effetti indesiderati ricordiamo l'incremento delle transaminasi e le mialgie con astenia muscolare e/o aumento dei livelli di creatinfosfochinasi che, seppur frequenti, raramente conducono a una vera miopatia<sup>17</sup>. Inoltre, le statine possono aumentare l'incidenza di diabete mellito fino anche al 10% dei pazienti trattati, probabilmente per un'influenza delle statine sulla secrezione e sulla sensibilità all'insulina<sup>17</sup>. Tuttavia, vi è accordo unanime da parte della comunità scientifica circa l'indicazione all'impiego delle statine nei pazienti diabetici, in virtù degli evidenti benefici ottenuti nella prevenzione di eventi cardiovascolari anche in questa categoria di pazienti<sup>15</sup>.

Nei casi di intolleranza alle statine, ma anche e soprattutto nei casi in cui si debba essere più incisivi al fine di raggiungere l'obiettivo terapeutico, possiamo ricorrere a terapie aggiuntive quali l'ezetimibe e gli inibitori della PCSK9. Altre terapie come la lomitapide e della LDL-afesi sono riservate al trattamento dei pochissimi pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote<sup>15</sup>, gestiti dal medico specialista.

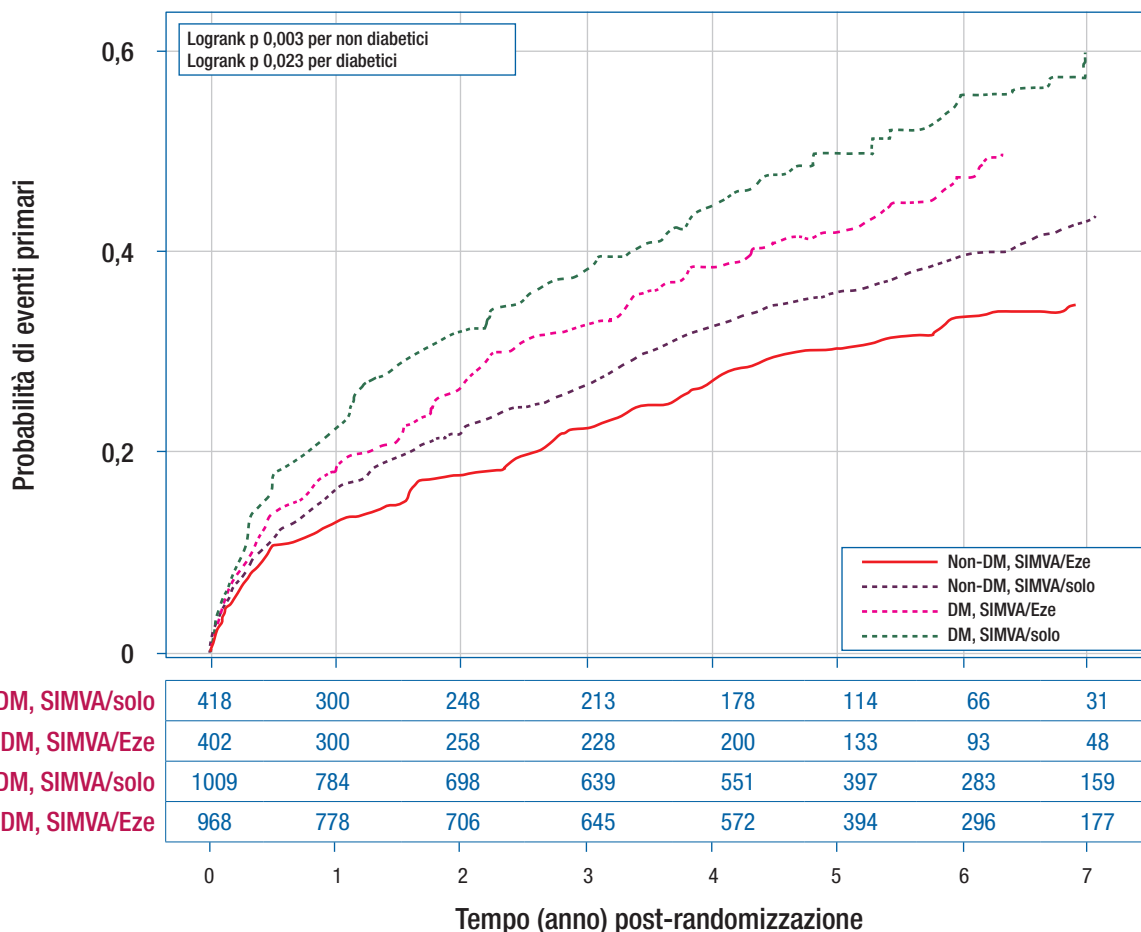
L'ezetimibe, bloccando la proteina trasportatrice *Niemann-Pick C1 Like 1* (NPC1L1) che è coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo, ne inibisce l'assorbimento e, conseguentemente, riduce i livelli di C-LDL di circa il 20%<sup>18</sup>. Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante, essendo diverso e complementa-



re rispetto a quello delle statine, ne permette l'associazione in assoluta tranquillità (non sono riportati importanti effetti indesiderati) con un beneficio aggiuntivo sia in termini di maggiore possibilità di raggiungere valori di C-LDL target (Figg. 2, 3)<sup>18</sup>, sia di ridurre gli eventi cardiovascolari.

Nello studio IMPROVE-IT, ad esempio, in cui oltre 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati in due gruppi, uno trattato con simvastatina (40 mg) ed ezetimibe (10 mg), l'altro con simvastatina (40 mg) e placebo: se già nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare non diabetici l'associazione simvastatina-ezetimibe aveva prodotto una riduzione di eventi cardiovascolari del 18%, nel sottogruppo di pazienti diabetici (n. 4.933, 27% del campione), la riduzione è stata ancora maggiore: del 24% per l'infarto miocardico e del 39% per l'ictus ischemico<sup>19</sup>. Inoltre, va sottolineato che a un'ulteriore stratificazione tra pazienti di età > 75 anni vs ≤ 75 anni, il trattamento di associazione ezetimibe-statina è risultato maggiormente protettivo nei pazienti anziani, pazienti di per sé a rischio elevato, a prescindere dalla malattia diabetica, con una riduzione del rischio relativo dell'end-point primario del 20% (Fig. 4)<sup>19</sup>.

Gli anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9 (*Protein Converterase Subtilisin-Kexin 9*) agiscono inibendo la degradazione del recettore per le LDL, aumentano la clearance delle LDL con una riduzione del C-LDL fino al 60-70% in aggiunta rispetto alle statine ed ezetimibe<sup>15</sup>. L'impiego di tali farmaci per via dell'alto costo di ogni singola dose (che viene somministrata ogni due settimane per via sottocutanea), è attualmente regolato da un rigido piano terapeutico, che li rende di fatto non accessibili al medico di medicina generale.



**Figura 4.** Curve di KM per l'end-point primario in soggetti con età > 75 (da <http://circ.ahajournals.org>, mod.).

**Bibliografia**

- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycaemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:36-50.
- 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.
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-34.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 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* 2020;375:1834-44.
- Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, et al. Clinical outcomes and health care costs combining metformin with sitagliptin or sulphonylureas or thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetes patients. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:463-72.
- Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab* 2015;4:231-8.
- Scherthaner G, Cahn A, Raz I. Is the use of DPP-4 inhibitors associated with an increased risk for heart failure? Lessons from EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S210-8.

- <sup>10</sup> Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- <sup>11</sup> Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al.; TECOS Study Group. *Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. *Diabetes Care* 2017;40:494-501.
- <sup>12</sup> Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, et al. *A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment*. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:293-302.
- <sup>13</sup> Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. *How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG outcome trial*. *Diabetes Care* 2018;41:356-63.
- <sup>14</sup> Bonadonna RC, Borghi C, Consoli A, et al. *Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: primum non nocere*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:759-66.
- <sup>15</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias*. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- <sup>16</sup> Giampaoli S, Vannuzzo D; Gruppo di Ricerca del Progetto Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. *La Salute degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Edizione 2014*. *G Ital Cardiol* 2014;4:1-31S.
- <sup>17</sup> Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials*. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- <sup>18</sup> Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. *Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease*. *Am J Cardiol* 2008;102:1495-501.
- <sup>19</sup> Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; On behalf of the IMPROVE-IT investigator. *Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: results from IMPROVE-IT*. *Circulation* 2017 Dec 20. pii: CIRCULATIONAHA.117.030950. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950 [Epub ahead of print].

Con il supporto incondizionato di MSD