

## 13. DISLIPIDEMIJE IN PROTITROMBOCITNA ZAŠČITA

Borut Jug, Draženka Pongrac Barlovič

Več kot polovica smrti in velika večina zbolewnosti je pri bolnikih s sladkorno boleznijo povezana z aterosklerotičnimi srčno-žilnimi boleznimi. Te so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 tri- do pet-krat pogostejše kot pri osebah brez sladkorne bolezni. Njihova pogostnost je v primerjavi z napredovalimi mikroangiopatičnimi zapleti desetkrat večja. Zato je ključnega pomena zmanjšanje tveganja za aterosklerotične srčno-žilne bolezni. Ta razdelek vsebuje priporočila za opredelitev srčno-žilne ogroženosti ter obvladovanje dislipidemij in zvečane agregabilnosti trombocitov kot dejavnikov tveganja za aterosklerotične srčno-žilne bolezni.

### PRIPOROČILA

1. Pri vsakem bolniku sistematično odkrivamo dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni ali prisotne simptome in znake srčno-žilnih bolezni, in sicer ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni in kasneje enkrat letno z namenom njihovega obvladovanja. (E\*, I)
2. Z bolnikom spregovorimo o prednostih in tveganjih možnih načinov obvladovanja srčno-žilne ogroženosti. (E, I)

### Opredelitev stopnje srčno-žilne ogroženosti ter obvladovanje dislipidemij

3. Opredelimo stopnjo srčno-žilne ogroženosti (2). (E\*, I) Pri tem ne uporabljamo znanih tabel za opredelitev srčno-žilne ogroženosti, ki veljajo za bolnike brez sladkorne bolezni, temveč uvrstimo bolnike v skupino z:
  - **zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo**, če je prisotna:
    - o znana srčno-žilna bolezen ali
    - o okvara tarčnega organa (proteinurija ali oGF pod 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ali
    - o brez okvare tarčnega organa z enim izmed dodatnih dejavnikov tveganja: kajenje, arterijska hipertenzija ali dislipidemija (LDL holesterol nad 3,0 mmol/l).
  - **veliko srčno-žilno ogroženostjo**, če gre za:
    - o bolnike *brez* okvare tarčnega organa in
    - o bolnike *brez* dodatnih dejavnikov tveganja izmed kajenja, arterijske hipertenzije ali dislipidemije (LDL holesterol nad 3,0 mmol/L).

4. Vsem bolnikom priporočamo zdrav življenjski slog. Priporočila se ne razlikujejo od priporočil, ki veljajo za bolnike s sladkorno boleznijo na splošno (Glejte poglavje *Nefarmakološko zdravljenje*). (E\*, I)
5. Primarni cilj obvladovanja dislipidemij pri bolnikih s sladkorno boleznijo je zmanjšanje srčno-žilnega tveganja. Znižanje ravni LDL-holesterola je povezano z zmanjšanjem srčno-žilne ogroženosti (1). (A, I) Zdravilo izbora za znižanje LDL-holesterola so statini. (A, I)

Tudi bolnikom z mešano dislipidemijo, pri katerih sicer izstopata zvišana raven trigliceridov in znižana raven HDL-holesterola, kot primarno antilipemičnoo zdravilo svetujemo statin.

6. Pri bolnikih z *zelo veliko* srčno-žilno ogroženostjo praviloma priporočamo statin ne glede na izhodno vrednost LDL-holesterola (2); ciljna vrednost je LDL-holesterol < 1,8 mmol/l oziroma vsaj 50% znižanje glede na izhodišče (2). (E\*, I)
7. Pri bolnikih z *veliko* srčno-žilno ogroženostjo je ciljna vrednost LDL-holesterola < 2,5 mmol/l oziroma znižanje za vsaj 50% glede na izhodiščno raven (2). (E\*, I) Statin uvedemo hkrati z nefarmakološkimi ukrepi vsem bolnikom, pri katerih z nefarmakološkimi ukrepi ne pričakujemo znižanja LDL holesterola do ciljnih vrednosti (praviloma pri posameznikih z izhodiščno vrednostjo LDL holesterola nad 3,0 mmol/l).

Za ustrezno znižanje srčno-žilne ogroženosti pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za srčno-žilne bolezni praviloma prihajajo v poštev statini močne jakosti (npr. atorvastatin 40-80 mg ali rosuvastatin 20-40 mg).

8. Če s statinom močne jakosti v visokem odmerku ne uspemo doseči ciljnega znižanja vrednosti LDL-holesterola, razmislimo o dodatku drugega zdravila za zniževanje LDL-holesterola (3). (B, II)
9. Pri izbranih bolnikih z mešano dislipidemijo, pri katerih ob ustreznem zdravljenju s statinom ugotavljamo vztrajno povišane vrednosti trigliceridov *in hkrati* znižane vrednosti HDL-holesterola, razmislimo o dodatku fibrata (4). (C, II)
10. Pri bolnikih z vrednostmi trigliceridov na tešče 10 mmol/l ali več, pri katerih se raven trigliceridov ne zniža ob normalizaciji hiperglikemije, omejitvi enostavnih ogljikovih hidratov in alkohola ter znižanju telesne teže, priporočamo fibrat z namenom znižanja tveganja za akutni pankreatitis. (E\*,I)

11. Predpisovanje zdravil za zniževanje lipidov v primarni preventivi pri bolnikih, starejših od 85 let, potrebuje posebno opreznost. Praviloma zaradi manj ugodnega razmerja med pričakovanimi koristmi in tveganji zdravljenja izbiramo nižje odmerke statinov oziroma statine manjše jakosti. V sekundarni preventivi se cilji zdravljenja v tej populaciji ne razlikujejo od ciljev pri mlajših bolnikih (2). (E\*, I)

### **Protitrombotno (antiagregacijsko) zdravljenje**

12. Protitrombotno zdravljenje uvedemo vsem bolnikom, ki imajo potrjeno simptomatično ali asimptomatično aterosklerotično srčno-žilno bolezen (5, 6). (E\*, I)
13. Po akutnem koronarnem dogodku prihaja v poštev enoletno dvotirno protitrombotno zdravljenje z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg in zaviralcem P2Y<sub>12</sub> (7, 8, 9).  
Pri stabilni koronarni bolezni (ki vključuje bolnike več kot 1 leto po akutnem koronarnem dogodku) ter pri aterosklerotični prizadetosti perifernih ali drugih arterij prihaja v poštev trajno zdravljenje z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg dnevno (8). (E\*, I).  
Po nekardioembolični ishemični možganski kapi pride v poštev trajno dvotirno zdravljenje z acetilsalicilno kislino in dipiridamolom oziroma enotirno zdravljenje s klopidoogrelom (10). (E\*, I)
14. Pri bolnikih brez potrjene srčno-žilne bolezni protitrombotnega zdravljenja praviloma ne priporočamo (11). (E\*, I) V primarni preventivi razmislimo o uporabi acetilsalicilne kisline v odmerku 100 mg dnevno pri ženskah starejših od 60 let in moških starejših od 50 let, ki imajo enega ali več dodatnih dejavnikov tveganja za aterosklerotično srčno-žilno bolezen (kajenje, hipertenzija, dislipidemija, proteinurija, družinska anamneza zgodnje srčno-žilne bolezni) in nimajo zvečanega tveganja za krvavitev (12). (E\*, I)

## UTEMELJITEV

Tri četrtine bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 umre zaradi aterosklerotičnih srčno-žilnih bolezni, kar je tudi vzrok za skrajšanje življenjske dobe za približno 8 let (13). Sladkorna bolezen tipa 2 sama je izredno močan dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni in poveča tveganje zanje v tolikšni meri kot 2-3 klasični dejavniki tveganja skupaj (14). Poleg tega ima večina bolnikov več dejavnikov tveganja hkrati. Iz statističnih analiz nekaterih raziskav sicer lahko sklepamo, da je najmočnejši dejavnik tveganja za koronarno bolezen pri sladkorni boleznijo tipa 2 prav LDL-holesterol, sledi mu sistolični krvni tlak, HbA1c pa je šele na tretjem mestu (15). Raven srčno-žilnega tveganja sama po sebi sicer ne dosega tiste pri bolnikih z izraženo koronarno ali periferno arterijsko boleznijo, vendar se tveganje sčasoma povzpne na raven "koronarnega ekvivalenta", v povezavi s tipom in trajanjem sladkorne bolezni, okvaro tarčnih organov oziroma pridruženimi drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni.

Za oceno srčno-žilnega tveganja zato ne moremo uporabljati klasičnih točkovnikov, ampak bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, tudi po zadnjih priporočilih Evropskega kardiološkega združenja za preventivo srčno-žilnih bolezni (2), uvrstimo v skupino z visokim (brez dodatnih dejavnikov tveganja in brez znane srčno-žilne bolezni) oziroma zelo visokim tveganjem (vse ostale). Najbolj so ogroženi bolniki, ki imajo sočasno izraženo srčno-žilno bolezen ter sladkorno bolezen. Z novimi raziskavami postopoma pridobivamo vse več podatkov o dejavniki, ki bolj natančno razslojujejo bolnike s sladkorno boleznijo po srčno-žilnem tveganju (16-18).

Pristop k ocenjevanju ogroženosti po načelu kategorije in ne individualnega ocenjevanja upravičeno uvrsti v kategoriji velike ali zelo velike ogroženosti pretežni delež bolnikov s sladkorno boleznijo (v prid tega so podatki navedenih populacijskih raziskav na Danskem, Finskem in v Kanadi), gre pa tudi za javnozdravstveno odločitev, katere namen je zaščititi čim več bolnikov.

Zvišana raven LDL-holesterola je tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 najpomembnejši dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni (16). Zdravilo izbora za zniževanje LDL-holesterola so statini. Raziskave o učinkovitosti statinov v zniževanju tveganja za srčno-žilne bolezni sicer v svoji zasnovi niso predvidevale doseganja ciljnih vrednosti za LDL-holesterol; slednje so izpeljane iz sistematičnih povzetkov in analiz omenjenih raziskav, v katerih so potrdili, da večja stopnja znižanja LDL-holesterola doseže večjo stopnjo zmanjšanja srčno-žilnega tveganja. Raziskave v sekundarni preventivi so z velikimi odmerki močnejših statinov dosegale končne vrednosti LDL-holesterola pod 1,8 mmol/L, raziskave v primarni preventivi z različnimi odmerki različno močnih statinov pa nekoliko večje končne vrednosti, okoli < 2,5 mmol/L. Evropske smernice za obvladovanje dislipidemij in za

preprečevanje srčno-žilnih bolezni ob upoštevanju širokega nabora raziskav priporočajo doseganje ciljnih vrednosti oziroma, če slednje ni možno, vsaj za 50% znižanje LDL-holesterola glede na izhodišče. Prednost takšnega pristopa s pomočjo ciljnih vrednosti so spremljanje in prilagajanje zdravljenja posameznemu bolniku, ugotavljanje preostalega tveganja zaradi drugih motenj v presnovi krvnih maščob (npr. povišane ravni trigliceridov) ter preverjanje zavzetosti bolnika za zdravljenje.

Drug pristop, ki so ga ubrala priporočila Ameriških kardioloških in diabetoloških združenj (19, 20), pa se ne osredinjajo na ciljne vrednosti LDL-holesterola, saj nimamo na voljo randomiziranih raziskav, ki bi dokazovale, da je v smislu preventive srčno-žilnih bolezni ena ciljna vrednost boljša od druge. Te smernice priporočajo statin močne jakosti pri bolnikih z zelo visokim srčno-žilnim tveganjem, ter statin zmerne jakosti pri bolnikih z visokim oziroma zmernim srčno-žilnim tveganjem, ne glede na izhodiščno vrednost LDL-holesterola. V slovenskih smernicah za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 smo se odločili slediti evropskim usmeritvam, pričujoče smernice so tudi usklajene s slovenskimi smernicami za obvladovanje dislipidemij.

Učinek zdravljenja s statini je pri bolnikih s sladkorno boleznijo vsaj tako velik kot pri splošni populaciji. V metaanalizi 14 randomiziranih intervencijskih raziskav (21) z znižanjem LDL-holesterola pri 18.686 bolnikih s sladkorno boleznijo, predvsem tipa 2, je znižanje LDL-holesterola za 1 mmol/L zmanjšalo relativno tveganje za srčno-žilne bolezni za 21%, splošno smrtnost za 9%, smrtnost zaradi srčno-žilnih vzrokov za 13%, smrtnost zaradi koronarnih vzrokov za 19%, usodno in neusodno možgansko kap pa za 22 %. Zmanjšanje relativnega tveganja za srčno-žilne bolezni v intervencijskih raziskavah je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 enako veliko kot pri osebah brez sladkorne bolezni, vendar je izplen števila preprečenih dogodkov zaradi večjega pojavljanja zapletov srčno-žilnih bolezni večji. Zato je za preprečitev enega srčno-žilnega dogodka potrebno zdraviti manjše število bolnikov s sladkorno boleznijo.

Posamezne randomizirane intervencijske raziskave zdravljenja s statini so potrdile učinek tako na primarni kot sekundarni preventivni ravni. V mnogih raziskavah so bili učinki prisotni ne glede na izhodno raven krvnih maščob oziroma tudi pri nizki izhodni vrednosti LDL-holesterola. To pomeni, da je ugoden učinek statinov bolj povezan s stopnjo srčno-žilne ogroženosti kot s samo ravnijo LDL-holesterola pred intervencijo. Aktualne smernice za obravnavo dislipidemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 to upoštevajo, saj pri bolnikih z zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo predlagajo uvedbo statina ne glede na izhodno raven LDL-holesterola (22).

*HDL-holesterol, trigliceridi.* Sladkorna bolezen je povezana z nastankom t. im.

dismetabolične dislipidemije, pri kateri so značilno povišane ravni trigliceridov in znižane ravni HDL-holesterola v krvi, ob tem pa je raven LDL-holesterola le zmerno povišana, vendar je njegova sestava (drobni, gosti aterogeni delci) močan napovednik srčno-žilnih bolezni. Zaradi slednjega tudi pri dismetabolični dislipidemiji vse smernice kot zdravilo prvega izbora priporočajo statin. Znižana raven HDL-holesterola je dodaten napovednik srčno-žilnih bolezni, vendar doslej preizkušena zdravila, ki zvišajo raven HDL-holesterola v krvi, niso učinkovita za preprečevanje kliničnih dogodkov (23). Tudi zdravila, ki ugodno vplivajo na dismetabolično dislipidemijo (ugodno vplivajo na raven HDL-holesterola in trigliceridov ter predvsem na kakovost LDL-holesterola) tj. fibrati imajo za seboj manj čvrste dokaze kot statini. V raziskavi FIELD (24), kjer so preizkusili fenofibrat kot monoterapijo, so zaznali le mejno značilen ugoden učinek fenofibrata na zmanjšanje tveganja za srčno-žilne bolezni. V raziskavi ACCORD, kjer so preizkušali fenofibrat kot dodatek statinu, so učinkovitost takšnega kombiniranega zdravljenja zaznali le pri vnaprej določeni podskupini bolnikov z ravno trigliceridov > 2,3 mmol/L in HDL-holesterola < 0,9 mmol/L. V raziskavi je dodatek fenofibrata zmanjšal pojavnost usodnih in neusodnih srčnih infarktov in možganskih kapi s 17,3 na 12,4% (a test heterogenosti ni dosegel statistične značilnosti ( $p=0.06$ )). Poleg tega so pri ženskah zaznali celo več srčno-žilnih dogodkov kot v skupini, ki ni prejela fibrata (6). Pomanjkanje čvrstih in enoznačnih dokazov povzemajo vse obstoječe smernice: smernice ameriške diabetološke zveze v splošnem odsvetujejo kombinacijo statina s fibratom, razmislek o uporabi kombinacije dopuščajo le pri moških z zvišanimi ravnmi trigliceridov in znižano ravno HDL-holesterola (21), prav tako smernice ESC za preprečevanje srčno-žilnih bolezni ter za obvladovanje dislipidemij dvotirno zdravljenje s fibratom in statinom priporočajo po skrbni klinični presoji tveganj in koristi izbranim, visoko ogroženim bolnikom z zvišanimi ravnmi trigliceridov in nizko ravno HDL-holesterola.

V času od zadnjih smernic so objavili tudi raziskavo, kjer so proučevali incidenco srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu ob kombinacijskem zdravljenju s simvastatinom 40 mg in ezetimibom v primerjavi z monoterapijo s simvastatinom (25). Kombinacijsko zdravljenje je statistično značilno znižalo vrednost LDL-holesterola (1,3 proti 1,8 mmol/L) in s tem zmanjšalo pojavnost usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov s 34,7 na 32,7%. Izsledki so potrdili, da je zniževanje ravni LDL-holesterola sorazmerno z zmanjševanjem srčno-žilnega tveganja ne glede na zdravilo izbora (v tem primeru ezetimib); je bil pa klinični izplen skromen, saj je šlo za koronarne bolnike, ki so ob zdravljenju s statini že izhodno dosegali zelo nizko raven LDL-holesterola. Ameriška priporočila vidijo mesto za to kombinacijo pri bolnikih po nedavnem akutnem koronarnem sindromu, ki imajo zvišane vrednosti LDL-holesterola oziroma pri tistih, ki ne prenašajo statina visoke jakosti. Tudi nove evropske smernice (2) zaradi malo dokazov

omejijo uporabo kombinacije statina z ezetimibom na bolnike z največjim srčno-žilnim tveganjem.

Zaviralci PCSK9 so nova oblika zdravljenja dislipidemij, ki zaenkrat še nimajo na voljo preživetvenih raziskav, zato je njihova uporaba trenutno omejena na skrbno izbrane skupine bolnikov (npr. bolnike s srčno-žilnimi boleznimi in nesprejemljivimi vrednostmi LDL-holesterola zaradi družinske hiperholesterolemije in/ali neprenašanja drugih oblik zdravljenja).

Nekaj raziskav je pokazalo večje tveganje za pojav sladkorne bolezni pri bolnikih, zdravljenih s statinom (26, 27). Velika metaanaliza 13 randomiziranih raziskav s statini je pokazala, da je razmerje obolevnosti za pojav sladkorne bolezni 1.09, kar pomeni, da 4-letno zdravljenje 255-ih bolnikov s statinom prepreči 5,4 srčno-žilne dogodke, ob tem pa povzroči en nov primer sladkorne bolezni (28). Velik ugodni učinek statinov na srčno-žilne dogodke tako odtehta negativni učinek na glukoregulacijo. Statine so povezovali tudi z možnim negativnim učinkom na kognitivno funkcijo oz. na pojav demence, a sistematični pregled raziskav in velikih baz podatkov tega ni potrdil (28). Zaščitna uporaba acetilsalicilne kisline pri bolnikih s srčno-žilno boleznijo je z dokazi podprta in ustaljena. Za sekundarno preventivo jo priporočajo vse smernice za obravnavo sladkorne bolezni (1, 2, 21).

Nasprotno je zaščitna uporaba acetilsalicilne kisline v primarni preventivi, tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, vprašljiva. Raziskave pri posameznikih v splošni populaciji so nakazale majhno absolutno učinkovitost v preprečevanju srčno-žilnih dogodkov, ki večinoma ne pretehta neželenih učinkov, predvsem krvavitev (29). Podobno tudi metaanaliza pri bolnikih s sladkorno boleznijo ni dokazala, da bi acetilsalicilna kislina statistično značilno zmanjšala tveganje za večje srčno-žilne dogodke (tveganje je bilo sicer za 10% manjše), je pa zmanjšala tveganje za srčni infarkt pri moških (30). Pri sladkorni bolezni tipa 2 obstaja odpornost na acetilsalicilno kislino zaradi hiperagregabilnosti trombocitov (31), kar je lahko vzrok za slabo uspešnost običajnih odmerkov acetilsalicilne kisline v primarni preventivi. Kljub temu je odmerek acetilsalicilne kisline 100 mg dnevno v skladu s priporočili o varni uporabi; z večjimi odmerki se namreč zveča pojavnost neželenih učinkov, ne pa tudi zaščita pred srčno-žilnimi dogodki. V primeru zadržkov za acetilsalicilno kislino pride v poštev klopidoogrel. Raziskava ETDRS je dokazala, da protitrombotična zaščita ne zveča tveganja za krvavitev zaradi retinopatije (32).

Smernice zato ponujajo različna priporočila glede primarne preventive pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Kanadske smernice prepustijo odločitev posameznemu zdravniku. Škotske uporabo v primarni preventivi enostavno odsvetujejo, kar utemeljujejo z negativno raziskavo POPADAD pri bolnikih s

sladkorno boleznijo tipa 2 in asimptomatično periferno žilno boleznijo. Uporaba 100 mg aspirina v 8 letih namreč ni zmanjšala tveganja za srčno-žilne bolezni in smrtnosti (33). Smernice ADA priporočajo razmislek o protitrombocitni zaščiti pri zelo veliki ogroženosti zaradi prisotnosti drugih dejavnikov tveganja – moški, starejši od 50 let, in ženske, starejše od 60 let, ki imajo še najmanj en dodaten dejavnik tveganja, mlajši pa samo, če imajo več dejavnikov tveganja (21). Podobno tudi evropske smernice izpostavijo pomanjkanje dokazov za učinkovitost aspirina v primarni preventivi srčno-žilnih bolezni in svetujejo razmislek o protitrombocitni zaščiti v primarni preventivi pri veliki koronarni ogroženosti, tj. več kot 20% tveganje v 10 letih. Tak zaključek izhaja iz strokovnega soglasja in ne temelji na raziskavah; nasplošno pa protitrombocitna zaščita v primarni preventivi zahteva skrbno skrbno in individualizirano tehtanje njenih pričakovanih koristi (zlasti v luči ocenjevanja srčno-žilne ogroženosti) in tveganj.

*Smernice so pripravljene predvsem na podlagi smernic Evropskega kardiološkega združenja (ESC) in EASD o diabetesu, prediabetesu in srčno-žilnih boleznih (34), ESC Evropskih smernic za preventivo srčno-žilnih bolezni (35) ter ESC Evropskih smernic za obvladovanje dislipidemije (36).*

## LITERATURA

1. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117-25.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-97.
4. The ACCORD study group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2010; 362: 1563-74.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994; 308: 81-106.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849-60.
7. Yusuf S, Shao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.



8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2001-15.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-57.
10. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1238-51.
11. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009; 339: 4531.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-1701.
13. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1145-51.
14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993; 16: 434-44.
15. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes.* 2004; 53 (Suppl 3): s39-s47.
16. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006; 368: 29-36.
17. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2009; 26: 142-8.
18. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation.* 2008; 117: 1945-54.
19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline. *Circulation.* 2014; 129 (Suppl 2): s1-s45.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Cardiovascular Risk and Disease management. *Diabetes Care.* 2016; 39 (Suppl 1): s60-s71.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267-78.
22. 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.
23. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2255-67.
24. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled study. *Lancet.* 2005; 366: 1849-61.

25. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-97.
26. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1924-9.
27. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-42.
28. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 688-97.
29. Antithrombotic trialists' (ATT) collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849-60.
30. DeBerardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b4531.
31. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer MU, Haerberli A, Meyer BJ. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 699-705.
32. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*. 1991; 98 (Suppl 5): s757-s65.
33. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: 1840.
34. 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). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3035-87.
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewal S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-81.
36. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272> ehw272.