

## Lo studio JPAD

Antonio Nicolucci<sup>1</sup>, Giovanni Anfossi<sup>2</sup>, Isabella Russo<sup>2</sup>, Mariella Trovati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH),

<sup>2</sup>SCDU di Medicina Interna 3 ad Indirizzo Metabolico, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12): 709-712)

**Background.** Studi precedenti hanno analizzato gli effetti dell'aspirina a basse dosi sulla prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, ma non in pazienti con diabete di tipo 2.

**Scopo.** Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione primaria degli eventi aterosclerotici in pazienti con diabete di tipo 2.

**Disegno, contesto e partecipanti.** Studio multicentrico randomizzato prospettico, *open-label*, in cieco, condotto tra dicembre 2002 e aprile 2008 nell'ambito di 163 strutture giapponesi, che ha arruolato 2539 pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressa storia di malattia aterosclerotica, seguiti durante un follow-up medio di 4.37 anni.

**Interventi.** I pazienti sono stati assegnati al gruppo che riceveva aspirina a basse dosi (81-100 mg/die) o al gruppo che non riceveva aspirina.

**Outcome principali.** Gli endpoint primari erano rappresentati da eventi aterosclerotici, che comprendevano cardiopatia ischemica fatale e non fatale e ictus fatale e non fatale, e da arteriopatia periferica. Gli endpoint secondari comprendevano gli eventi fatali compresi nell'endpoint primario considerati separatamente e la combinazione tra endpoint primari e morte per ogni causa.

**Risultati.** Complessivamente si sono verificati 154 eventi aterosclerotici, di cui 68 nel gruppo aspirina (13.6 per 1000 persone-anno) e 86 nel gruppo di controllo (17.0 per 1000 persone-anno) [hazard ratio (HR) 0.80, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.58-1.10, log-rank  $p = 0.16$ ]. L'endpoint combinato di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali si è verificato in 1 paziente del gruppo aspirina (ictus) e in 10 pazienti del gruppo di controllo (infarto miocardico fatale in 5 e ictus fatale in 5) (HR 0.10, IC 95% 0.01-0.79,  $p = 0.0037$ ). I decessi per ogni causa sono stati 34 nel gruppo aspirina e 38 nel gruppo di controllo (HR 0.90, IC 95% 0.57-1.14, log-rank  $p = 0.67$ ). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di ictus emorragico e sanguinamento gastrointestinale severo.

**Conclusioni.** In questo studio condotto in pazienti con diabete tipo 2, l'aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria non ha determinato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. [JAMA 2008; 300: 2134-41]

© 2009 AIM Publishing Srl

Antonio Nicolucci è il Principal Investigator dello studio ACCEPT-D, studio non-profit finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Ha ricevuto grant di ricerca da parte di Bayer Italia.

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Nicolucci

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia  
Consorzio Mario Negri Sud  
Via Nazionale 8/a  
66030 S. Maria Imbaro (CH)  
E-mail:  
nicolucci@negrisud.it

Prof. Mariella Trovati

SCDU di Medicina Interna  
3 ad Indirizzo Metabolico  
A.O.U. San Luigi Gonzaga  
Regione Gonzole, 10  
10043 Orbassano (TO)  
E-mail:  
mariella.trovati@unito.it

### Il punto di vista di Antonio Nicolucci

A più di cento anni dalla sua nascita l'aspirina continua a far parlare di sé e a far discutere. Il più recente dibattito riguarda il suo ruolo nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari nelle persone affette da diabete. Finora, le linee guida emanate dalle Società Scientifiche hanno sempre raccomandato l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria per i soggetti con diabete, sebbene con alcune differenze ed incongruenze<sup>1</sup>. Tuttavia, più che su solidi dati derivanti da studi condotti in modo specifico su pazienti con diabete, tali raccomandazioni sembrano basarsi su estrapolazioni derivanti da altre categorie di pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari. In realtà, le scarse evidenze finora disponibili suggeriscono che, in presenza di diabete, l'aspirina sia meno efficace nel prevenire gli eventi cardiovascolari. Infatti, i risultati di una metanalisi sull'efficacia della terapia antiaggregante

in prevenzione primaria hanno mostrato un chiaro beneficio per l'intera popolazione di oltre 140 000 soggetti (riduzione del 22% nel rischio degli eventi cardiovascolari maggiori) ma nessun beneficio statisticamente significativo è stato documentato nel sottogruppo di circa 5000 soggetti con diabete (riduzione del rischio del 7%)<sup>2</sup>. Studi pubblicati successivamente alla metanalisi, quali il PPP<sup>3</sup> e il Women's Health Study<sup>4</sup>, hanno confermato questo dato. È stata pertanto avanzata l'ipotesi che il diabete possa rappresentare una particolare condizione di aspirino-resistenza, indotta dallo stato pro-infiammatorio e dismetabolico proprio di questa condizione<sup>5</sup>.

In questo quadro si inseriscono i recenti risultati dello studio JPAD<sup>6</sup>, condotto in Giappone su 2539 pazienti senza pregresso evento cardiovascolare, randomizzati al trattamento con aspirina a basse dosi o al gruppo di controllo. Dopo una mediana di 4.37 anni, la terapia con aspirina era associata ad una riduzione

ne del 20%, non statisticamente significativa [hazard ratio (HR) 0.80; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.58-1.10], dell'endpoint primario cumulativo, che comprendeva morte improvvisa, morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus ischemico ed emorragico, angina instabile, angina da sforzo di nuova insorgenza, attacco ischemico transitorio, vasculopatia periferica o aortica. Lo studio non è stato in grado di documentare differenze nella mortalità totale (HR 0.90; IC 95% 0.57-1.14). In un'analisi per sottogruppi, il trattamento con aspirina era associato ad una riduzione significativa del rischio per l'endpoint primario nei soggetti di età  $\geq 65$  anni (HR 0.68; IC 95% 0.46-0.99).

Quali sono i pregi e i difetti di questo studio? Cosa aggiunge a quanto già noto sull'argomento?

Fra i principali pregi, è da segnalare che lo studio JPAD è il più grande finora condotto in prevenzione primaria specificamente in soggetti con diabete. Infatti l'ETDRS<sup>7</sup>, l'altro studio di grandi dimensioni che ha arruolato solo pazienti con diabete (n = 3711), comprendeva in realtà una popolazione mista di soggetti con e senza pregresso evento cardiovascolare. Inoltre, lo studio JPAD, essendo stato condotto fra il 2002 e il 2008, riflette molto più da vicino le attuali strategie di controllo dei più importanti fattori di rischio. Gli altri studi esistenti sono infatti in larga parte datati, essendo stati condotti prima dell'introduzione delle statine, degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei trattamenti antidiabetici più utilizzati oggi. È interessante notare che molti di questi nuovi farmaci potrebbero presentare effetti pleiotropici in grado di migliorare la risposta piastrinica all'aspirina e, quindi, almeno in teoria aumentarne l'efficacia<sup>8</sup>.

Tuttavia, proprio in virtù di questo più moderno approccio al rischio cardiovascolare globale, il tasso di eventi registrato nello studio è risultato sostanzialmente più basso di quello pianificato. A fronte di un'incidenza prevista per l'endpoint primario pari a 52 casi per 1000 persone/anno, il tasso registrato è stato pari a 13.6 eventi per 1000 nel gruppo aspirina e 17.0 per 1000 nel gruppo di controllo. Come conseguenza, la potenza statistica dello studio è risultata insufficiente e le stime di efficacia presentano ampi IC. In effetti, nel JPAD è stata rilevata una riduzione di rischio per l'endpoint primario associata all'aspirina del 20%, compatibile con la riduzione di rischio del 22% documentata sull'intera popolazione inclusa nella metanalisi prima citata. D'altro canto, gli ampi IC non escludono la possibilità di un beneficio di minore entità, analogo a quello rilevato nel sottogruppo di soggetti con diabete inclusi nella metanalisi.

Un altro aspetto importante dello studio JPAD è rappresentato dall'alto livello di aderenza alla terapia: alla fine del follow-up, solo il 10% dei pazienti assegnati al trattamento con aspirina aveva interrotto il trattamento. Questo dato è particolarmente importante se si considera che la scarsa compliance è stata spesso chiamata in causa come uno dei fattori responsabili della minore efficacia dell'aspirina nei soggetti con diabete<sup>9</sup>, abitualmente trattati con un numero elevato di farmaci e, quindi, più prone ad abbandonare le terapie croniche, specie se in età avanzata. A questo riguardo, i risultati ottenuti nei pazienti più anziani, sebbene da interpretare con la massima cautela come ogni analisi per sottogruppo, sembrano particolarmente promettenti, perché riguardano la fascia di popolazione a rischio più

elevato di eventi cardiovascolari. È interessante notare che nello studio POPADAD<sup>10</sup>, i cui risultati sono stati pubblicati contemporaneamente al JPAD e nel quale l'aspirina a basse dosi non ha prodotto una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in 1276 pazienti con vasculopatia periferica, il tasso di compliance a fine studio era solo del 50%.

Complessivamente i dati dello studio JPAD suggeriscono che un beneficio derivante dall'uso dell'aspirina non può essere escluso e che prolungando la durata del follow-up la significatività statistica potrebbe essere raggiunta, sebbene su un endpoint primario che include molteplici eventi, forse non tutti di comparabile rilevanza clinica. Senza alcun dubbio, i dati non sono sufficienti per supportare l'uso dell'aspirina in tutti i soggetti con diabete, ed un attento bilancio del rapporto rischio-beneficio è necessario in ogni paziente, prima di prendere qualsiasi decisione riguardo all'impiego della terapia antiaggregante. Non va infatti dimenticato che il trattamento cronico con aspirina a basse dosi si associa ad un eccesso di eventi emorragici maggiori pari a 1-2 casi per 1000 pazienti/anno. Pertanto, in individui che non presentino un rischio cardiovascolare particolarmente elevato (<2%/anno) e in quelli a più elevato rischio di sanguinamento (soprattutto i soggetti oltre i 70 anni), i rischi potrebbero superare i benefici attesi<sup>11</sup>.

Questo approccio conservativo è stato adottato anche nelle più recenti linee guida prodotte dalla Canadian Diabetes Association<sup>12</sup>, che per la prima volta riconoscono la sostanziale carenza di solide evidenze a supporto della terapia antiaggregante per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari nel diabete, lasciando ai clinici il compito di decidere su base individuale.

Un apporto importante alla soluzione del problema potrà derivare da due studi su larga scala attualmente in corso, lo studio ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, International Standard Randomized Controlled Trial) e lo studio ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes)<sup>13</sup>, che prevedono complessivamente il coinvolgimento di 15 000 soggetti con diabete. I risultati di queste sperimentazioni, ma soprattutto la loro valutazione congiunta nell'ambito di una metanalisi, permetteranno non solo di valutare l'impatto complessivo della terapia antiaggregante in prevenzione primaria, ma anche di identificare sottogruppi di pazienti per i quali il rapporto rischio-beneficio sia chiaramente favorevole. Il modo migliore per contribuire al dibattito sull'aspirina resta pertanto quello di partecipare alle sperimentazioni in corso, trasformando l'incertezza clinica in una fonte di conoscenza.

## Bibliografia

1. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007; 28: 1925-7.
2. 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.
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, for the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vita-

- min E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
4. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
  5. Ajjan R, Storey RF, Grant PJ. Aspirin resistance and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 385-90.
  6. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.
  7. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.
  8. Evangelista V, Totani L, Rotondo S, Lorenzet R, Tognoni G, De Berardis G, Nicolucci A. Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost* 2005; 93: 8-16.
  9. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.
  10. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al, for the Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. 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: a1840.
  11. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008; 300: 2180-1.
  12. Bhattacharyya OK, Shah BR, Booth GL. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. *CMAJ* 2008; 179: 920-6.
  13. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al, for the ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8: 21-9.

## Il punto di vista di Giovanni Anfossi, Isabella Russo e Mariella Trovati

L'articolo di Ogawa et al.<sup>1</sup> fornisce importanti elementi di valutazione da considerare nell'ambito dell'ampio dibattito sull'utilità del trattamento con aspirina nella prevenzione primaria degli eventi aterosclerotici nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (T2DM).

In sintesi, il lavoro prende in considerazione i risultati di uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato controllato, in aperto, condotto in Giappone dal dicembre 2002 all'aprile 2008 arruolando 2539 pazienti affetti da T2DM di età compresa tra i 30 e gli 85 anni, senza storia di patologia aterosclerotica, con l'obiettivo di esaminare l'efficacia di un trattamento con aspirina a basse dosi (81-100 mg/die) nella prevenzione primaria degli eventi aterosclerotici (cardiopatía ischemica fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, arteriopatia periferica). All'arruolamento i pazienti (1262 nel braccio randomizzato a ricevere aspirina e 1277 nel braccio di controllo) non erano trattati con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti e presentavano anamnesi negativa per sanguinamenti gastroenterici, insufficienza epatica e renale

ed allergia all'aspirina. Durante il periodo di follow-up, anche ai pazienti del braccio di controllo è stato possibile prescrivere farmaci antiaggreganti o anticoagulanti – aspirina compresa – se ritenuto clinicamente utile, e viceversa. La mediana del follow-up è stata di 4.37 anni.

Endpoint primario è stato l'insieme combinato di tutti gli eventi aterosclerotici fatali e non fatali, compresa la morte improvvisa; endpoint secondari sono stati gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali considerati separatamente gli uni dagli altri e la combinazione tra gli endpoint primari e la morte per qualsiasi causa.

Nel corso del follow-up 123 pazienti del braccio in trattamento con aspirina hanno interrotto il farmaco, mentre 9 pazienti del braccio di controllo hanno ricevuto terapia antiaggregante. I pazienti persi al follow-up sono risultati simili nei due bracci (97 e 96, rispettivamente).

Nel follow-up sono stati registrati 154 eventi legati alla patologia aterosclerotica: 68 nel braccio trattato con aspirina e 86 nel braccio di controllo, con un hazard ratio (HR) di 0.80, che non ha raggiunto la significatività statistica [intervallo di confidenza (IC) 95% 0.50-1.10]. Considerando soltanto gli eventi fatali, si è osservato un solo evento (ictus) nel braccio trattato con aspirina e 10 eventi (5 infarti del miocardio e 5 ictus) nel braccio di controllo, con un HR significativo (0.10, IC 95% 0.01-0.79,  $p = 0.0037$ ). Non significativo, invece l'HR per mortalità da tutte le cause (0.90, IC 95% 0.57-1.14). I due bracci non differivano se si consideravano insieme l'ictus emorragico ed i sanguinamenti gastroenterici severi, anche se si sono rese necessarie trasfusioni di sangue solo in 4 pazienti trattati con aspirina. L'analisi dei sottogruppi dimostrava che, se venivano considerati solo i pazienti di età  $\geq 65$  anni (719 nel braccio randomizzato ad aspirina e 644 nel braccio di controllo), l'HR per l'endpoint primario diventava significativo (0.68, IC 95% 0.46-0.99,  $p = 0.047$ ). Nessuna differenza veniva osservata nei sottogruppi caratterizzati da differenze di genere o dalla presenza/assenza di ipertensione arteriosa, abitudine tabagica e dislipidemia.

La conclusione dello studio da parte degli autori è negativa: essi, infatti, affermano che in questa coorte di pazienti affetti da T2DM il trattamento con aspirina a basse dosi non è efficace nella riduzione degli eventi aterosclerotici in prevenzione primaria.

Lo studio pertanto fornisce un ulteriore dato a sfavore dell'utilità della terapia con aspirina nel T2DM in pazienti che non hanno ancora presentato eventi cardiovascolari, nonostante il fatto che tale terapia sia raccomandata dalle più autorevoli linee guida internazionali<sup>2</sup> e, conseguentemente, sottolinea l'elevata prevalenza nella popolazione diabetica della cosiddetta "resistenza all'aspirina"<sup>3,4</sup>, cioè l'incapacità del farmaco di proteggere dall'occorrenza di eventi vascolari su base aterosclerotica<sup>5,6</sup>.

Tuttavia, nella discussione, gli autori stessi evitano di prendere posizioni nette sull'inutilità della terapia con aspirina nei pazienti affetti da T2DM in prevenzione primaria e pongono nella giusta evidenza alcuni limiti dello studio. In particolare, essi situano correttamente il loro studio nell'ambito della letteratura internazionale, rilevando come i trial in prevenzione primaria nei pazienti affetti da T2DM siano scarsi e suggeriscano, ma non dimostrino in modo definitivo, una minore efficacia del farmaco rispetto a quella osservata nella popolazione non diabetica<sup>3</sup>. Con

onestà intellettuale, essi non esitano a riconoscere che il tasso inaspettatamente basso di eventi cardio- e cerebrovascolari su base aterosclerotica osservati nel loro studio lo rendono numericamente inadatto a dimostrare l'efficacia della prevenzione primaria con aspirina nei pazienti con T2DM, e sottolineano che – in accordo con quanto già osservato nel Primary Prevention Project (PPP)<sup>3</sup> – l'aspirina è comunque in grado di ridurre in modo significativo la mortalità cardiovascolare. Anche in questo caso, comunque, il numero esiguo degli eventi fatali osservati (1 nel braccio in trattamento e 10 nel braccio di controllo) indica la necessità di indagini a maggiore numerosità.

Dal punto di vista metodologico, possiamo osservare che gli autori hanno considerato tra gli eventi di natura aterosclerotica anche l'ictus emorragico, che può riconoscere differenti patogenesi, e non hanno considerato le rivascularizzazioni in ogni sede, sovente incluse in studi analoghi. Non è inoltre definita la natura delle istituzioni presso le quali il protocollo è stato condotto: si trattava di Servizi di Diabetologia, di Ambulatori di Medicina Generale o di altro ancora? Qual è stato il ruolo dei medici di medicina generale? Non è inoltre definito il grado di accuratezza con cui sono stati valutati gli eventi vascolari: in particolare, ci si è accontentati della testimonianza dei pazienti o sono state richieste cartelle cliniche o referti di esami strumentali per una più accurata documentazione? I dati di mortalità dei 193 pazienti persi al follow-up sono stati ricercati nei registri di mortalità dei luoghi di residenza? Probabilmente no, perché gli autori asseriscono che venivano considerati per questi pazienti i dati nell'ultima visita prima dell'abbandono dello studio. Inoltre, non vengono fornite spiegazioni sulle motivazioni che hanno indotto 123 pazienti ad interrompere la terapia con aspirina nel braccio in trattamento e che hanno indotto 9 pazienti ad essere trattati con farmaci antiaggreganti nel braccio di controllo.

Nell'analisi dei sottogruppi non è chiaro il cut-off usato per definire un paziente iperteso o non iperteso, dislipidico o non dislipidico; inoltre non è chiaro se il trattamento con farmaci ipotensivi o ipolipemizzanti sia stato preso in considerazione oppure no per definire un paziente iperteso o dislipidico indipendentemente dal grado di controllo pressorio o lipidico osservato. Infine, sarebbe stata interessante l'analisi dei sottogruppi dei pazienti con emoglobina glicosilata  $\leq 7\%$  o  $>7\%$ , per definire il ruolo del compenso glicemico nella resistenza all'aspirina.

Al di là di queste notazioni metodologiche, prima di accettare le conclusioni negative degli autori alcune considerazioni debbono essere tenute in conto.

La più importante – come già è stato accennato – è avanzata dagli autori stessi e si riferisce all'incidenza molto bassa di eventi aterosclerotici osservata nello studio: non solo nei confronti di quella osservata in studi effettuati su popolazioni di origine caucasica, ma anche nei confronti di quella attesa in base a studi epidemiologici effettuati in Giappone negli anni '90. Gli autori suggeriscono che in questo fenomeno possa avere giocato un ruolo il miglioramento nel trattamento di ciascuno dei fattori di rischio cardiovascolari maggiori che ha contraddistinto lo scorso decennio, anche se riconoscono che le caratteristiche basali della popolazione non differivano da quelle degli studi giapponesi di riferimento pur condotti nel decennio precedente, tranne che per un minore indice di massa corporea.

A nostro avviso una maggiore enfasi poteva essere posta in discussione sull'utilità della prevenzione con aspirina nei pazienti di età  $\geq 65$  anni, e sarebbe stato utile selezionare pazienti di età  $>40$  anni (e non  $>30!$ ) tenendo conto delle raccomandazioni dell'American Diabetes Association di trattare con aspirina in prevenzione primaria tutti i T2DM di età  $>40$  anni con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare oltre il diabete<sup>2</sup>.

Nella discussione meritava inoltre di essere sottolineato il fatto che l'aspirina non solo non incrementa il numero degli ictus emorragici, ma non è neppure implicata in una maggiore mortalità dell'ictus emorragico stesso: anzi, si è osservato solo un ictus emorragico fatale su 6 nel gruppo trattato con aspirina contro 4 ictus emorragici su 7 nel gruppo di controllo.

Sarebbe infine stato opportuno tentare di fornire qualche interpretazione biologica del fatto che l'aspirina, pur non riducendo in modo significativo gli eventi vascolari, ne riduce in modo significativo la mortalità. Un effetto ipotizzabile potrebbe essere la minore occorrenza della trombosi su placca fissurata: ad esempio, è interessante notare che – ancorché non significativo per la bassa numerosità – l'HR per l'angina instabile è di 0.40, mentre quello per l'angina stabile è pari a 1.10.

Dal punto di vista dell'applicabilità pratica dei risultati dello studio nella nostra realtà clinica, occorre ancora considerare che la popolazione esaminata presentava caratteristiche più favorevoli per la prevenzione cardiovascolare in termini di familiarità, obesità, consuetudine tabagica, ipertensione arteriosa, dislipidemia e controllo metabolico rispetto a quelle della popolazione europea affetta da T2DM. Per questo concordiamo con gli autori sulla frase finale: "Questi dati dovrebbero essere considerati nel contesto della bassa incidenza della malattia aterosclerotica in Giappone" e sul suggerimento conclusivo concernente l'utilità di disegnare ulteriori studi per verificare l'efficacia della terapia con aspirina nella prevenzione primaria degli eventi aterosclerotici nella popolazione diabetica.

## Bibliografia

1. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S4-S41.
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, for the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
4. Evangelista V, Totani L, Rotondo S, Lorenzet R, Tognoni G, De Berardis G, Nicolucci A. Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost* 2005; 93: 8-16.
5. Ajjan R, Storey RF, Grant PJ. Aspirin resistance and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 385-90.
6. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Resistance to aspirin and thienopyridines in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6: 313-28.