



Metanalisi e diabete: tra scienza e metascienza

Matteo Monami

Unità Piede Diabetico, SODc Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

**Lettura in occasione del Premio Alcmeone tenutasi a Rimini
al 51° Congresso della Società Italiana di Diabetologia, 5 maggio 2016**

Alcmeone di Crotona, figlio di Piritto, disse questo a Bron-tino e a Leonte e a Batillo: “delle cose invisibili e delle cose visibili soltanto gli dèi hanno conoscenza certa (*sapheneian*); gli uomini possono soltanto congetturare (*tekmairesthai*)”.

Filosofi e medici sono entrambi uomini e quindi, per sillogismo perfetto, in grado di congetturare entrambi sulla realtà delle cose; ma mentre il filosofo e le sue ipotesi non creano nocumento, se non quello di distorcere la verità o renderla troppo amara il medico, avendo tra le mani la vita dei suoi pazienti, non può permettersi troppe congetture errate. Proprio per questo il metodo scientifico, strumento in grado di farci avvicinare alla conoscenza degli dei, è l'unico in grado di nobilitare le nostre congetture.

Gli studi fisiopatologici, epidemiologici, i trial clinici, come le meta-analisi sono tutte armi utili per cercare di sondare la verità delle cose, tutte con vantaggi e svantaggi, limiti e punti di forza che vanno ben conosciuti se non vogliamo nuocere ai nostri pazienti, più di quanto la nostra natura umana già non ci induca a fare.

Solitamente, quando si parla di strumenti metodologici, esistono diverse fazioni, “l'un contro l'altra armata”, che cercano di convincere gli altri della bontà di una metodologia rispetto ad un'altra. Ci sono gli amanti degli studi fisiopatologici, che cercano di spiegare la natura delle cose partendo da dimostrazioni di tipo meccanicistico sul funzionamento o il mancato funzionamento alle basi

di una determinata malattia. Tali studi sono ovviamente di fondamentale importanza; nel caso del diabete, infatti, grazie a questo tipo di studi si è arrivati a conoscere molto delle anomalie alla base della patologia, passando dal concetto di triumvirato, ovvero muscolo, beta-cellula e fegato, al ben più complesso e credibile “*ominous octet*”, che ha permesso una migliore comprensione del diabete e soprattutto lo sviluppo di nuovi farmaci e tecnologie (1). Sebbene, molto importanti, questo tipo di studi non sono sufficienti da soli a creare evidenze esaustive. Ad esem-

FAD ECM “il Diabete”

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso “il Diabete”
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

pio l'identificazione di un fattore di rischio cardiovascolare, quale l'acido urico (2), mediante studi epidemiologici e meccanicistici, non ha tuttavia, trovato conferme unanimi in trial clinici con farmaci in grado di ridurre i livelli ematici; infatti, la riduzione dell'uricemia non si è tradotta in una diminuzione degli eventi cardiovascolari incidenti (3). Un altro classico esempio, è quello della dimostrazione di un maggior potere antiossidante del Martini *shakerato*, rispetto a quello mescolato, studio questo che ha avuto l'innegabile merito di gettare per primo luce sulla longevità di Mr. Bond, ma che sfortunatamente non ha alcun razionale o plausibilità biologica (4). In realtà, tutti concordiamo sul fatto che in medicina gli atteggiamenti diagnostico-terapeutici dovrebbero essere quanto più possibile "basati sulla evidenza", dove il trial clinico di fatto rappresenta il gold standard per eccellenza (5). Purtroppo, la realtà delle cose è ben diversa; infatti, meno del 20% di ciò che i medici fanno ogni giorno possiede almeno uno studio clinico ben disegnato a sostegno della sua utilità (6) e nei restanti casi spesso ve ne sono molti e con risultati diversi, talvolta addirittura discordanti tra loro. In questo caso, la scelta di un atteggiamento terapeutico, invece di un altro, diventa quanto mai arbitraria, nonostante derivi dallo strumento "evidence based" per eccellenza, ovvero il trial clinico. Un tipico esempio, è quello degli studi di intervento sul trattamento dell'ipercolesterolemia per ridurre il rischio eventi cardiovascolari incidenti. Il trial MRC/BHF Heart Protection (7) effettuato con la simvastatina ha dato risultati ottimi in termini di eventi cardiovascolari maggiori, ictus e mortalità da tutte le cause; al contrario, un trial molto simile, con la pravastatina, il PROSPER (8) non ha

riportato alcuna superiorità nel braccio di intervento, in nessuno degli outcome studiati. Altro esempio controverso, può essere quello di trial clinici con risultati neutri o non pienamente significativi, ma non adeguatamente dimensionati per ottenere differenze statisticamente significative tra i gruppi di intervento. I trial di intervento atti a dimostrare una superiorità del controllo glicemico intensivo nel ridurre gli eventi cardiovascolari ne è un tipico esempio; sia lo UKPDS (9), che l'ADVANCE (10) e il VADT (11), infatti, non hanno un'adeguata potenza statistica per evidenziare differenze significative negli eventi cardiovascolari maggiori (Tab. 1), perché hanno endpoint composti micro e macrovascolari. L'ACCORD (12), invece, seppur adeguatamente disegnato, non ha raggiunto una sufficiente potenza statistica, in quanto prematuramente interrotto. In questo caso una metanalisi può essere di aiuto come spiegato in seguito.

I trial, inoltre, non sono strumenti sempre adeguati per rispondere ad alcuni quesiti di sicurezza farmacologica. Infatti, per eventi avversi rari o comunque non frequenti, difficilmente può essere disegnato un trial clinico apposito, sia per mancanza di interesse da parte dell'industria, che per le dimensioni campionarie e i periodi di osservazione anormali. Un esempio, le pancreatiti in corso di terapia con inibitori della DPP-4 o chetaoacidosi con gli inibitori degli SGLT-2. Inoltre, anche per eventi non infrequenti, come ad esempio le patologie tumorali, è davvero eccezionale la costruzione di un trial clinico con un endpoint simile e spesso tali problematiche rimarrebbero senza una risposta chiara ed univoca.

Per tutti questi, ed altri motivi, anche uno strumento potente e universalmente riconosciuto come gold standard,

Tabella 1 ♦ Trial clinici disegnati per dimostrare la superiorità del controllo glicemico intensivo sulle complicanze croniche del diabete e loro potenza statistica nel rilevare differenze significative sul rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

	UKPDS*	ADVANCE	ACCORD	VADT
Numero di pazienti	3.867	11.140	10.251	1.791
Follow-up medio (anni)	11	5	3	6
Potenza statistica per avere riduzioni del 10%	21	42	22	21
Percentuale di riduzione con potenza dell'80%	21	16	25	24

*Infarto miocardico

quale un trial clinico, può non essere in grado di dare risposte a tutti i quesiti, al pari degli studi fisiopatologici. I limiti dei trial clinici e l'aumento vertiginoso del loro numero in molti settori della medicina hanno determinato una parallela ed esponenziale crescita del numero delle metanalisi (Fig. 1). Tale inevitabile aumento deriva principalmente dalla estrema difficoltà di sintetizzare la sempre più crescente mole di letteratura su singoli farmaci, fattori di rischio o eventi avversi che, come ricordato prima, non sempre è univoca e concorde.

LE METANALISI E LE REVISIONI SISTEMATICHE DELLA LETTERATURA

Uno dei modi possibili di riassumere i dati è quello della *narrative review*. La *narrative review* o revisione sistematica fornisce una sorta di riassunto dello stato dell'arte in un dato settore disciplinare e ha una indubbia utilità, ma anche lo svantaggio di non fornire un univoco dato sintetico, immediatamente comprensibile e fruibile, come l'*odd ratio*.

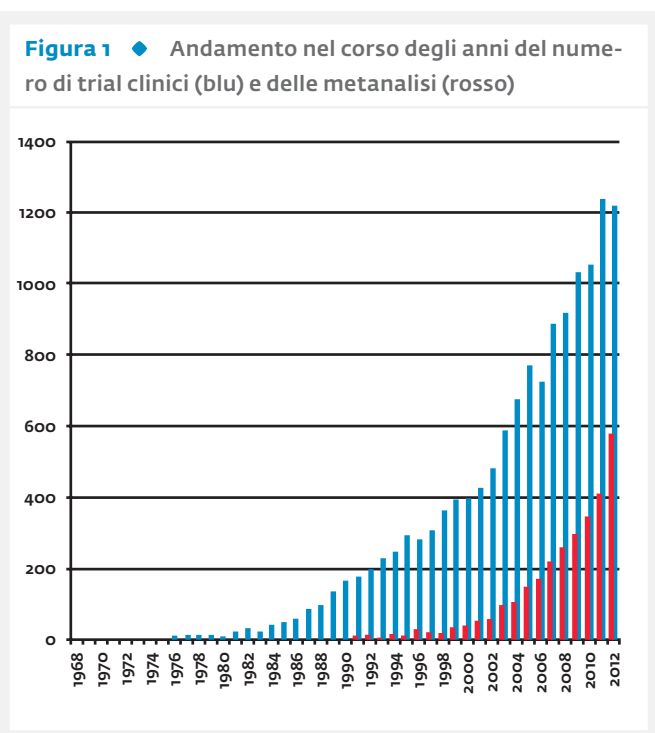
La meta-analisi, invece, definita come una tecnica clinico-statistica, in grado di "assemblare" i risultati di più trial (o studi epidemiologici) solitamente di uno stesso trattamento, è in grado di fornire un unico risultato cu-

mulativo. Esistono due principali tipologie di metanalisi: la *pooled analysis* e la metanalisi classica.

La principale differenza consiste nel fatto che la *pooled analysis* si basa sui dati provenienti dai singoli partecipanti di più trial clinici, come se fossero arruolati in un unico studio. Possono essere condotte in maniera retrospettiva o prospettica, come accade più frequentemente con i farmaci di nuova introduzione in commercio in ambito diabetologico. Infatti, spesso programmi di sviluppo di una singola molecola prevedono il disegno di più trial clinici che arruolino soggetti con criteri di inclusione molto simili tra loro, di modo da semplificare un successivo (pre-specificata) *pooling* dei dati. La metanalisi "classica", invece, è sempre possibile anche quando i dati dei singoli pazienti non sono disponibili e ha il vantaggio di poter dare risultati sintetici anche per molecole differenti all'interno di una classe di farmaci.

Le ragioni principali per cui una meta-analisi è da considerare a tutti gli effetti uno strumento utile e in alcuni casi imprescindibile sono almeno tre:

1. L'efficacia di molti trattamenti (malattie gravi o diffuse, trattamenti innovativi o ritenuti tali) viene valutata da più trial, cosa che ne rende indispensabile un resoconto sintetico se si vuole che la pratica della medicina sia basata sui risultati della ricerca clinica (evidence-based medicine). Una iniziativa finalizzata a soddisfare questa esigenza è la Cochrane Collaboration. È questo un meganetwork internazionale non-profit costituito da numerosi gruppi collaborativi, che producono e diffondono meta-analisi di trattamenti relativi a specifici problemi sanitari (13). Come già ricordato prima, spesso i singoli trial oltre a dare risultati non sempre concordi, sono sotto dimensionati per dimostrare una differenza significativa tra gruppi. Una metanalisi, quindi, oltre ad avere il vantaggio di sintetizzare più dati provenienti da studi diversi, può incrementarne la potenza statistica, dando risposte che i singoli studi non potrebbero fornire. La prima meta-analisi, condotta da Karl Pearson nel 1904, è stata condotta proprio nel tentativo di superare questo problema negli studi con campioni di piccole dimensioni (14-15). Un esempio paradigmatico, in questo senso, è quello dei trial di intensificazione del trattamento ipoglicemizzante (Tab. 1), sotto dimensionati se presi singolarmente, ma che quando metanalizzati mostrano una significativa superiorità del miglior compenso glicemico



nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori (16).

2. Talvolta i trial forniscono dati divergenti o discordanti tra loro ed una metanalisi può, “pesando” i vari studi e sintetizzando i diversi dati ottenuti, cercare di risolvere le controversie, dando una interpretazione più omogenea ed univoca ad uno stesso problema. Un esempio, in questo senso, è costituito dai diversi risultati ottenuti dalle terapie ipolipemizzanti: in alcuni trial (es. Heart Protection Study, 7) di riduzione del rischio cardiovascolare, in altri (es. PROSPER, 8) invece neutrali. Anche in questo caso, l'unico strumento in grado di valutare se una classe di farmaci, in questo caso le statine, non scevra da costi ed effetti collaterali, sia *cost-effective* e sicura è quello metanalitico (18).

3. Un'altra indubbia potenzialità della metanalisi è quella di indagare aspetti di sicurezza delle terapie farmacologiche, soprattutto se gli eventi avversi in questione sono rari o molto rari. Un esempio potrebbe essere quello delle pancreatiti e dei tumori del pancreas con i farmaci incretinici, la cui relazione è stata sospettata in uno studio di farmacovigilanza (18). Dati successivi provenienti da analisi metanalitiche (19-20) su oltre 100 trial, com-

presi studi non pubblicati, non ha tuttavia confermato questa relazione, impedendo il ritiro dal commercio di una classe di farmaci, molto utili quali gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4 (21).

In altre occasioni gli strumenti metanalitici sono stati oggetto di accese discussioni, come nel caso degli inibitori della DPP-4 e la loro presunta azione cardioprotettiva. Infatti, molte metanalisi e pooled analysis preliminari, che hanno indagato la relazione tra inibitori della DPP-4 ed eventi cardiovascolari maggiori incidenti, hanno ipotizzato una riduzione del rischio con tutte le molecole della classe (22-28), che in alcuni casi ha addirittura raggiunto la piena significatività statistica (22-23, 28). Questi studi hanno indotto a credere molti clinici in un reale effetto cardioprotettivo di questa classe di farmaci, frustrato tuttavia dai successivi studi di outcome cardiovascolare, che non hanno confermato questa presunta superiorità rispetto al placebo (29-31). Tali differenze possono essere spiegate in diversi modi; il primo proprio riconoscendo alcuni limiti metodologici delle metanalisi, che potrebbero aver determinato una sovrastima dell'effetto benefico di questa classe di farmaci. Innanzitutto, i trial di fase 2 e 3 inclusi nelle varie metanalisi hanno out-

Tabella 2 ◆ Principali punti di forza e limiti delle metanalisi

Le meta-analisi di trial clinici sono spesso usate per stimare l'efficacia di un trattamento combinando più studi. Sono necessarie quando il medesimo trattamento (o simili) è valutato in un numero di trial elevato o i trial esistenti danno risultati divergenti o comunque difforni.

Le meta-analisi sono attualmente considerate, insieme ai mega-trial, come uno degli strumenti più accurati per misurare l'efficacia dei trattamenti (grado di evidenza 1A). Tuttavia, meta-analisi di pochi trial e/o con un insufficiente numero di pazienti possono risultare inaffidabili e poco riproducibili.

Le meta-analisi sono in grado di valutare adeguatamente aspetti di sicurezza delle terapie farmacologiche, soprattutto se gli eventi avversi in questione sono rari o molto rari.

La valutazione di una meta-analisi deve tener conto di elementi clinici (caratteristiche dei pazienti e delle modalità dei trattamenti) e statistici (eterogeneità, pooling).

La lettura e valutazione di una meta-analisi è agevolata dalla presenza di grafici di presentazione, in particolare i forest plot con gli intervalli di confidenza delle misure di efficacia dei singoli trial e (quando il pooling è appropriato) della loro combinazione.

La valutazione di una meta-analisi dovrebbe dar luogo ad una sola conclusione rispetto a due alternative:

a. *i trial sono troppo eterogenei (per caratteristiche dei pazienti, per modalità di trattamento, per endpoint, per risultati) e pertanto sarebbe arbitrario giungere a una misura combinata dei loro risultati;*

b. *i trial sono sufficientemente simili fra loro e consentono una misura globale di efficacia del trattamento, più precisa e riproducibile di quella di ognuno dei trial analizzati.*

I risultati di una meta-analisi in presenza di bias di pubblicazione o metodi statistici non adeguati non dovrebbero essere presi in considerazione

come diversi da quelli cardiovascolari, quindi non sono stati disegnati per questo scopo. Questo, unitamente al fatto che spesso in trial con outcome metabolici non sono previste commissioni indipendenti per l'aggiudicazione degli eventi cardiovascolari, potrebbe aver fatto erroneamente classificare alcuni casi, determinando una distorsione dei risultati. Inoltre, in molti casi, sono stati inclusi trial con durata di trattamento molto dissimile tra loro, con numerosi studi con periodi di trattamento molto corti e quindi con maggior probabilità di registrare nessuno o pochi eventi. Nonostante, vi siano meccanismi di correzione di questo bias (*sensitivity analysis*), non è possibile escludere una alterazione dei risultati ottenuti. Inoltre, i trial precoci arruolano popolazioni mediamente più sane rispetto ai trial con outcome cardiovascolare. Inoltre, metanalisi che includono anche trial di piccole dimensioni e qualità bassa, possono portarsi dietro i limiti presenti in tali studi, determinando un'elevata eterogeneità complessiva della metanalisi stessa, per caratteristiche della popolazione arruolata, durata, modalità di trattamento, ecc. Infine, una ricerca non esaustiva, che non includa quindi tutti i trial con quei pre-specificati criteri di inclusione, comprendenti gli studi non ancora pubblicati, la presenza di bias di pubblicazione (solo trial con effetti benefici o neutri della molecola sponsorizzata) o l'uso di inadeguati o errati metodi statistici sono ulteriori problemi importanti che spesso affliggono le metanalisi presenti in letteratura (Tab. 2). Un'altra possibile spiegazione dei diversi risultati ottenuti con strumenti metanalitici, rispetto ai trial appositamente disegnati per valutare la sicurezza cardiovascolare, potrebbe tuttavia derivare, non tanto dai problemi metodologici delle metanalisi, ma dall'impiego di una classe di farmaci in popolazioni molto differenti tra loro (Tab. 3). Si potrebbe, infatti, ipotizzare che l'impiego di una classe di farmaci, come nel caso specifico quella degli inibitori della DPP-4, in una popolazione a basso rischio cardiovascolare ("prevenzione primaria") abbia effetti diversi rispetto a quelli ottenuti in popolazione ad alto o altissimo rischio ("prevenzione secondaria").

La possibilità di un diverso effetto cardioprotettivo di un farmaco, secondo la popolazione in cui viene testato, non dovrebbe stupire più di tanto. Ad esempio, l'aspirina utilizzata in prevenzione primaria si è dimostrata di poco superiore al placebo nel ridurre mortalità, infarto e ictus con un incremento considerevole degli eventi avversi (32),

mentre in popolazioni con pregresso evento cardiovascolare l'effetto protettivo di questo farmaco è inconfutabile e ormai ben documentato (33). In tale direzione sembra andare anche l'effetto cardioprotettivo degli analoghi del GLP-1; infatti, nelle metanalisi di trial con outcome metabolici, e quindi in popolazioni relativamente sane, sembra esserci una riduzione degli eventi (almeno contro placebo, 34). Tale effetto protettivo sembra essere confermato dallo studio LEADER e SUSTAIN (*press release* su <http://www.novonordisk.com/media.html>) - con liraglutide e semaglutide -, in popolazioni con rischio cardiovascolare intermedio, ma non nello studio ELIXA (35) - con lixisenatide - condotto in popolazioni ad altissimo rischio cardiovascolare.

In questo caso, come analogamente per gli inibitori di SGLT-2 (www.ema.europa.eu), le metanalisi (ben condotte e complete) hanno fotografato in anticipo ed in maniera molto precisa i risultati degli studi di outcome cardiovascolare (36), dando informazioni utili al clinico, che non può permettersi di aspettare anni prima di conoscere se una terapia è o meno sicura.

Le metanalisi possono dunque rivelarsi un valido strumento per cercare di avvicinarsi il più possibile ad un modello di medicina basato sull'evidenza ma, come tutti gli strumenti, se utilizzato male (o per fini non propriamente scientifici), può portare a considerazioni completamente errate. Il classico esempio è quello della metanalisi condotta da Nissen e Wolski sulla relazione tra rosigitazione e aumentata incidenza di infarto miocardico e mortalità cardiovascolare. Questo studio sia per l'utilizzo di analisi statistiche non appropriate, che per i criteri di selezione dei trial del tutto arbitrari, è giunto a conclusioni rivelatesi poi del tutto errate (37). Analisi successive condotte con metodologie appropriate e includendo tutti i trial condotti con rosigitazione non hanno in nessun caso confermato i risultati ottenuti da Nissen e Wolski (38-40), come testimoniato da una riabilitazione postuma da parte di FDA (41).

In conclusione, citando sempre il buon Alcmeone, potremmo dire che se è vero che nessuno strumento umano, anche se utilizzato nel migliore dei modi, potrà mai permettere all'uomo di avvicinarsi al sapere divino, che almeno il nostro difficoltoso "congetturare" non sia reso ancor più vano da sciocche credenze popolari ed infondati pregiudizi.

Tabella 3 ◆ Principali differenze tra le popolazioni arruolate nelle metanalisi di trial precoci e quelle dei trial con outcome cardiovascolari

	SAVOR (29)	Metanalisi (21)
Numero di pazienti	16.492	41.959
Numero di eventi	1.222	495
Follow-up medio (anni)	2.1	1.0
Incidenza di MACE (/100 pz* anno)	3.5	1.1
Età media (anni)	65	55
Durata media diabete (anni)	12	5
BMI medio (Kg/m ²)	31.1	31.1
HbA1c media (%)	8.0	8.2
Pazienti insulino-trattati (%)	43	<5
Pazienti cardiopatici	75	30

MACE: eventi avversi cardiovascolari maggiori; pz: pazienti

BIBLIOGRAFIA

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58: 773-795, 2009.
2. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 213: 4-7, 2016.
3. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaka S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 3: 73-81, 2010.
4. Trevithick CC¹, Chartrand MM, Wahlman J, Rahman F, Hirst M, Trevithick JR. Shaken, not stirred: bioanalytical study of the antioxidant activities of martinis. *BMJ* 319: 1600-1602, 1999.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924-926, 2008.
6. Cochrane AL. Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on the Health Services" 1972. *Control Clin Trials* 1989 Dec; 10(4): 428-433.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002.
8. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1623-1630, 2002.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.

13. Bero LA, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systematic review of the effects of health care. *JAMA* 274: 1935-1938, 1995.
14. O'Rourke HK. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *J R Soc Med* 100: 579-582, 2007.
15. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ* 315: 1371-1374, 1997.
16. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 604-612, 2009.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; 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* 366: 1267-1278, 2005.
18. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150-156, 2011.
19. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 103: 269-275, 2014.
20. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 16: 48-56, 2014.
21. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15: 112-120, 2013.
22. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 110: 826-833, 2012.
23. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 689-697, 2014.
24. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 14: 57, 2015.
25. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 13: 33, 2014.
26. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, Musser BJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 10: 7, 2010.
27. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 12: 485-494, 2010.
28. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 122: 16-27, 2010.
29. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327-1335, 2013.
30. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317-1326, 2013.
31. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 232-242, 2015.
32. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Ngianga-Bakwin K, Grove A, Gurung B, Morrow S, Stranges S, Clarke A. Aspirin in primary prevention of

- cardiovascular disease and cancer: a systematic review of the balance of evidence from reviews of randomized trials. *PLoS One* 8: e81970, 2013.
33. Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 24: 385-391, 2010.
 34. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jan; 16(1): 38-47.
 35. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 373: 2247-2257, 2015.
 36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-2128, 2015.
 37. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356: 2457-2471, 2007.
 38. Monami M, Bigiarini M, Rotella CM, Mannucci E. Inaccuracy in meta-analysis on rosiglitazone and myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: e7-8, 2011.
 39. Mannucci E, Monami M, Di Bari M, Lamanna C, Gori F, Gensini GF, Marchionni N. Cardiac safety profile of rosiglitazone: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 143: 135-140, 2010.
 40. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 147: 578-581, 2007.
 41. Tucker ME. FDA panel advises easing restrictions on rosiglitazone. *BMJ* 346: f3769, 2013.