

# Ghidul ESC 2019 de diabet, pre-diabet, și boli cardiovasculare realizat în colaborare cu Asociația Europeană de Studiu a Diabetului (EASD)

**Grupul de lucru de diabet, pre-diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC), în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD)**

**Autorii/Membrii grupului de lucru:** Francesco Cosentino\* (Președinte ESC) (Suedia), Peter J. Grant\* (Președinte EASD) (Marea Britanie), Victor Aboyans (Franța), Clifford J. Bailey<sup>1</sup> (Marea Britanie), Antonio Ceriello<sup>1</sup> (Italia), Victoria Delgado (Olanda), Massimo Federici<sup>1</sup> (Italia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Diederick E. Grobbee (Olanda), Tina Birgitte Hansen (Danemarca), Heikki V. Huikuri (Finland), Isabelle Johansson (Sweden), Peter Juni (Canada), Maddalena Lettino (Italia), Nikolaus Marx (Germania), Linda G. Melbin (Suedia), Carl J. Ostgren (Suedia), Bianca Rocca (Italia), Marco Roffi (Elveția), Naveed Sattar<sup>1</sup> (Marea Britanie), Petar M. Seferovic (Serbia), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Paul Valensi (Franța), David C. Wheeler<sup>1</sup> (Marea Britanie)

\*Autori corespondenți: Francesco Cosentino, Secția Cardiologie, Departamentul Medicină Solna, Institutul și Universitatea Karolinska, Solna, 171 76 Stockholm, Suedia. Tel: +46 8 517 72 245; Fax: +46 8 34 49 64, Email: francesco.cosentino@ki.se. Peter J. Grant, Institutul de Boli Cardiovasculare și Medicina Metabolică, Leeds, Universitatea din Leeds/ Trstul NHS al Spitalelor cu predate, Laboratoarele LIGHT, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, UK. Tel: +44 44 113 343 7721, Email: p.j.grant@leeds.ac.uk.

**Autorii/Membrii colaboratori ai grupului de lucru: enumerați în Appendix.**

**Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG) și revizori ai documentului din Societățile Naționale de Cardiologie: enumerați în Appendix.**

**Reprezentanți ai Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD).**

**Entități ESC care au participat la elaborarea acestui document:**

**Asociații:** Asociația pentru Îngrijire Cardiovasculară de Urgență (ACCA), Asociația de Îngrijiri Cardiovasculare și profesii conexe (ACNAP), Asociația Europeană pentru Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Prevenție Cardiovasculară (EAPC), Asociația Europeană pentru Intervenții Cardiovasculare Percutane (EAPCI), Asociația Europeană pentru Tulburări de Ritm (EHRA), Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA).

**Consilii:** Consiliul pentru Îngrijiri Primare Cardiovasculare, Consiliul pentru Hipertensiune.

**Grupuri de lucru:** Aorta și Boli Arteriale Periferice, Chirurgie Cardiovasculară, Tromboză.

Conținutul acestui ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat strict pentru uz personal și în scop didactic. Comercializarea este interzisă. Nicio secțiune nu poate fi tradusă sau reprodușă fără acordul ESC. Acordul poate fi obținut de la Oxford University Press, care publică European Heart Journal, cu acordul ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

**Notă:** Ghidurile reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost redactate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice, medicale și a evidențelor disponibile la momentul publicării lor. ESC și EASD nu sunt responsabile de apariția oricăror contradicții, discrepanțe/ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări oficiale elaborate de către autorități importante de sănătate publică, în particular legate de utilizarea corespunzătoare a strategiilor terapeutice și de îngrijire. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare în totalitate Ghidurile ESC în gândirea clinică precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic și tratament. Cu toate acestea ghidurile nu se substituie responsabilității individuale a profesioniștilor din domeniul sănătății în ceea ce privește luarea deciziilor potrivite în îngrijirea fiecărui pacient. De asemenea profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia considerare orice actualizare în recomandări sau orice ghid elaborat de autorități competente de sănătate publică. Este responsabilitatea medicului să verifice normele și reglementările în vigoare referitoare la medicația și dispozitivele medicale la momentul indicației acestora.

**Revizori ai documentului:** Massimo Francesco Piepoli (Coordonator revizor ESC) (Italia), Kare I. Birkeland<sup>1</sup> (Coordonator revizor EASD) (Norvegia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Ramzi Ajjan (Marea Britanie), Angelo Avogaro (Italia), Colin Baigent (Marea Britanie), Marianne Brodmann (Austria), Hector Bueno (Spania), Claudio Ceconi (Italia), Ovidiu Chioncel (Romania), Andrew Coats (Marea Britanie), Jean-Philippe Collet (Franța), Peter Collins (Marea Britanie), Bernard Cosyns (Belgia), Carlo Di Mario (Italia), Miles Fisher<sup>1</sup> (Marea Britanie), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Dominique Hansen (Belgia), Arno Hoes (Olanda), Richard I. G. Holt<sup>1</sup> (Marea Britanie), Philip Home<sup>1</sup> (Marea Britanie), Hugo A. Katus (Germania), Kamlesh Khunti (Marea Britanie), Michel Komajda (Franța), Ekaterini Lambrinou (Cipru), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israel), Cecilia Linde (Suedia), Roberto Lorusso (Olanda), Francois Mach (Elveția), Christian Mueller (Elveția), Franz-Josef Neumann (Germania), Frederik Persson<sup>1</sup> (Danemarca), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Giuseppe M. C. Rosano (Italia/Marea Britanie), Peter Rossing<sup>1</sup> (Danemarca), Lars Ryden (Suedia), Evgeny Shlyakhto (Federația Rusă), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Rhian M. Touyz (Marea Britanie), William Wijns (Irlanda), Matthias Wilhelm (Elveția), Bryan Williams (Marea Britanie)

Declarațiile de interes ale tuturor experților implicați în redactarea acestor ghiduri sunt disponibile pe site-ul ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)  
 Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară din cadrul Societății Române de Cardiologie, Președinte: Prof. Dr. Dana Pop, Secretar: Dr. Magda Mitu, efectuată de către: Ioan Alexandru Minciuna, Diana Mateas, Monica Oltean, Livia Ciurea, Dana Pinzaru, Patricia Cimpan, Florina Fringu, Cristian Petra, Cristina Ciobanu, Diana Gurzau, Ancuta Nemes, Ioana Muresan, Nicoleta Batrana, Ana Maria Barta, Raluca Tomoaia, Gelu Simu, Alin Bian, Carmen Podar, Andra Oancea, Radu Sebastian Gavril, Germán-Salló Márta, Bálint Szentendrey Dalma, Preg Zoltán, Pál Tünde, Magda Mitu

**Cuvinte cheie:** ghiduri • diabet zaharat • alterarea toleranței la glucoză • boli cardiovasculare • epidemiologie • factori de risc • prevenție • evaluarea riscului cardiovascular • managementul pacientului • tratamentul farmacologic • revascularizarea • îngrijirea centrată pe pacient

## CUPRINS

ABREVIERI ȘI ACRONIME.....	87
1. PREAMBUL .....	89
2. Introducere .....	90
3. Ce este nou în ghidul din 2019? .....	91
4. Diagnosticul diabetului și pre-diabetului.....	94
5. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet sau prediabet.....	95
5.1 Diabetul zaharat, pre-diabetul și riscul cardiovascular.....	95
5.2 Stratificarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet.....	95
5.3 Stratificarea riscului cardiovascular în cadrul populației cu prediabet.....	95
5.4 Evaluarea clinică a afectării cardiovasculare.....	96
5.4.1 Biomarkeri .....	96
5.4.2 Electrocardiograma.....	97
5.4.3 Tehnici imagistice.....	97
6. Prevenția bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet și pre-diabet.....	100
6.1 Stilul de viață.....	100
6.1.1 Regimul alimentar.....	100
6.1.1.1 Carbohidrați .....	100
6.1.1.2 Grăsimi .....	100
6.1.1.3 Proteine.....	101
6.1.1.4 Legume, leguminoase, fructe și cereale integrale.....	101
6.1.1.5 Consumul de alcool.....	101
6.1.1.6 Cafea și ceai.....	101
6.1.1.7 Vitaminele și micronutrienții.....	101
6.1.2 Activitatea fizică.....	101
6.1.3 Fumatul .....	101
6.2 Glucoza .....	102
6.2.1 Ținte glicemice.....	102
6.2.1.1 Ținte glicemice adiționale .....	102
6.2.2 Agenți de scădere a glucozei .....	103
6.2.3 Considerații speciale.....	103
6.2.3.1 Hipoglicemia .....	103
6.2.3.2 Monitorizarea glucozei.....	103
6.3 Tensiunea arterială.....	103
6.3.1 Ținte terapeutice.....	103
6.3.2 Managementul hipertensiunii arteriale .....	104
6.3.2.1 Efectele modificării stilului de viață și a scăderii ponderale.....	104
6.3.2.2 Tratatamentul farmacologic .....	105
6.3.2.3 Modificările TA sub tratament hipoglicemiant .....	105
6.4 Lipidele.....	105
6.4.1 Medicamente hipolipemiante.....	105
6.4.1.1 Statinele.....	105
6.4.1.2 Ezetimib .....	106
6.4.1.3 Inhibitorii proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 .....	107
6.4.1.4 Fibratii .....	107
6.5 Antiagregantele plachetare .....	107
6.5.1 Aspirina.....	107
6.5.1.1 Prevenție primară.....	108
6.5.1.2 Prevenție secundară.....	109
6.6 Abordarea multifactorială.....	109
6.6.1 Principiile managementului multifactorial .....	109
7. Managementul cardiopatiei ischemice.....	110
7.1 Tratatamentul medicamentos .....	110
7.1.1 Efectele unui control glicemic intensificat .....	111
7.1.1.1 UKDPS.....	111
7.1.1.2 ACCORD,ADVANCE și VADT .....	111
7.1.1.3 DIGAMI 1 și 2.....	111
7.1.2 Agenții de scădere a glucozei: evidențe noi pe baza unor studii cardiovasculare .....	111
7.1.2.1 Tratatamentul oral consacrat pentru scăderea glicemiei.....	111
7.1.2.2 Medicamente hipoglicemiante noi.....	112
7.1.2.3 Implicațiile trialurilor cardiovasculare recente.....	115
7.1.3 Tratamente specifice cardiovasculare .....	115
7.1.3.1 Beta-blocantele .....	115
7.1.3.2 Blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron.....	115
7.1.3.3 Hipolipemiante.....	116
7.1.3.4 Nitrații și blocantele canalelor de calciu.....	116
7.1.3.5 Alte medicamente antiischemice .....	116
7.1.3.6 Terapia antiplachetară și antitrombotică .....	116
7.2 Revascularizarea.....	118
7.2.1 Angioplastie coronariană percutană vs by-pass aorto coronarian .....	119
7.2.2 Farmacoterapia adjuvantă.....	121
8. Insuficiența cardiacă și diabetul .....	122
8.1 Implicații prognostice ale diabetului zaharat în insuficiența cardiacă .....	122
8.2 Mecanismele disfuncției ventriculare stângi în diabetul zaharat.....	123
8.3 Fenotipurile disfuncției ventriculare stângi în diabetul zaharat.....	123
8.4 Tratatamentul insuficienței cardiace în diabetul zaharat.....	123
8.4.1 Sistemul renină-angiotensină-aldosteron și inhibitorii de neprilizin .....	123
8.4.2 Beta-blocantele .....	124
8.4.3 Ivabradina .....	124
8.4.4 Digoxin.....	124
8.4.5 Diureticele .....	124
8.4.6 Dispozitive terapeutice și chirurgie.....	124
8.5 Efectele agenților hipoglicemianți în insuficiența cardiacă .....	125
8.5.1 Metforminul .....	125
8.5.2 Sulfonilureicele .....	125
8.5.3 Tiazolindionele .....	125
8.5.4 Inhibitorii dipeptidil peptidaza-4 .....	125
8.5.5 Agoniștii receptorilor glucagon like peptid-1 .....	125
8.5.6 Inhibitorii sodiu-glucoză co-transportor 2 .....	125

9. Aritmii: fibrilația atrială, aritmii ventriculare și moarte cardiacă subită.....	126
9.1 Fibrilația atrială.....	126
9.1.1 Diabetul și riscul de accident vascular cerebral în fibrilația atrială.....	126
9.2 Aritmia ventriculară și moartea subită cardiacă.....	127
9.2.1 Aritmia extrasistolică ventriculară și tahicardia paroxistică ventriculară.....	127
9.2.2 Aritmia ventriculară susținută.....	127
9.2.3 Moartea subită cardiacă în diabet.....	127
10. Boala aortică și boala arterială periferică.....	128
10.1 Boala aortică.....	128
10.2 Boala arterială a membrelor inferioare.....	128
10.2.1 Epidemiologie și istoric natural.....	128
10.2.2 Screening și diagnostic.....	129
10.2.3 Management-ul bolii arteriale a membrelor inferioare în diabetul zaharat.....	129
10.3 Boala arterială carotidiană.....	129
11. Boala cronică de rinichi în diabet.....	131
11.1 Management.....	131
11.1.1 Controlul glicemic.....	131
11.1.2 Noi abordări pentru nefroprotecție.....	133
12. Îngrijirea centrate pe pacient.....	133
12.1 Aspecte generale.....	133
13. Ce “trebuie făcut” și ce „nu trebuie făcut” – mesaje din ghiduri.....	135
14. Referințe.....	138

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

2hPG	Glicemie la 2 h post încărcare cu glucoză
IGB	Indice gleznă-braț
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Acarbose Cardiovascular Evaluation
ACOMI	Arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare
ADA	Asociația Americană de Diabet
ADVANCE	Action in Diabetes and vascular Disease : Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
ADDITION	Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
AMIB	Arteră mamară internă bilaterală
ART	Arterial Revascularization Trial
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASCVD	Boala cardiovasculară aterosclerotică
ATLAS-ACS	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in - TIMI 51 Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndromes- Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
AVK	Anticoagulante antivitamină K
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BCC	Boala cardiacă coronariană
BCI	Boală coronariană ischemică

BCV	Boli cardiovasculare
BEST	Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus- Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease
b.i.d.	De 2 ori pe zi (bis in die)
BMS	Stent metalic simplu
b.p.m.	Bătăi pe minut
BRA	Blocanți ai receptorilor angiotensinei
BRC	Boală renală cronică
CABG	Bypass coronarian
CAC	Calciu arterial coronarian
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CARDia	Coronary Artery Revascularization in DZ
CARMELINA	Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
CAROLINA	Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 DM
SCC	Sindrom coronarian cronic
CHA2DS2-VASc	Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, AVC sau AIT (2 puncte), Boala vasculară, Vârsta 65-74 ani, Sex
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
CHARM	Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CPG	Comitetul pentru elaborarea Ghidurilor de Practică medicală
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
CRT	Terapie de resincronizare cardiacă
CRT-D	Terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator implantabil
CT	Computer tomograf
CTCA	Angiografie coronariană prin CT
CV	Cardiovascular
CVOT	Cardiovascular outcome trial
FRCV	Factor de risc cardiovascular
DADDY-D	Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?
DAPT	Terapie antiplachetară duală
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 trial
DES	Stent farmacologic activ
DEVOTE	Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events
DIAD	Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics

DIGAMI	Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	HDL-C	Colesterol HDL
DiRECT	Diabetes Remission Clinical Trial	IC	Insuficiență cardiacă
DZ	Diabet zaharat	ICFEi	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară
DZT1	Diabet zaharat tip 1	ICFEp	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
DZT2	Diabet zaharat tip 2	ICFEr	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
DPP4	Dipeptidyl peptidase-4	HR	Hazard ratio
DYNAMIT	Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes	hsTnT	Troponina T cardiacă High-sensitivity
EACTS	Societatea Europeană de chirurgie cardio-toracică	IC	Insuficiență cardiacă/ interval de confidență
EAS	Societatea Europeană de Ateroscleroză	ICA	Angiografie coronariană invazivă
EASD	Societatea Europeană pentru studiul Diabetului	ICCM	Ischemie cronică critică de membru
EC	Eveniment cardiac	ICD	Defibrilator implantabil
ECG	Electrocardiogramă	IECA	Inhibitori ai enzimei de conversie a Angiotensinei
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications	GBM	Glicemie bazală modificată
EET	Test de efort cu electrocardiogramă	TAG	Toleranță alterată la glucoză
eGFR	Rata de filtrare glomerulară estimată	IM	Infarct miocardic
ELIXA	Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome	IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial IPP Inhibitori de pompă de protoni
EMPA-REG	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose	J-DOIT3	Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases
OUTCOME		KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie	LAD	Artera coronară descendentă anterioară
EXCEL	Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization trial	LDL-C	Colesterol LDL
EXAMINE	Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care	LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
EXSCEL	Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering	Look AHEAD	Action for Health in Diabetes
FA	Fibrilație atrială	VS	Ventriculul stâng
FACTOR-64	Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among HighRisk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64	FEVS	Fracția de ejecție a ventriculului stâng
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes	MACE	Efecte adverse majore cardiovasculare
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects Elevated Risk	MACCE	Efecte adverse majore cardiace și cerebro-vasculare
GB	Glicemia plasmatică bazală (à jeun)	MATA	Monitorizare ambulatorie a TA
FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus	MPI	Scintigrafie miocardică de perfuzie
GAMI	Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction	ARM	Antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi
GLPI-RA	Agonist al receptorului Glucagon-like peptide-1 Harmony Outcomes Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease	NAVIGATOR	Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
HAS-BLED	Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală, Accident vascular cerebral ischemic, Istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, Vârșnici (>65 ani), Medicamente/Alcool concomitent	NOAC	Anticoagulante orale non-vitamina K
HbA1c	Hemoglobina glicată A1C	NT-proBNP	Peptidul natriuretic B
HEART2D	Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	o.d.	O data pe zi (omni die)
		ODYSSEY	Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk
		DM-INSULIN	
		ODYSSEY	Evaluation of Cardiovascular Outcomes
		OUTCOMES	After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
		TTGO	Test de toleranță orală la glucoză
		ORIGIN	Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
		BAP	Boală arterială periferică
		PCI	Intervenție coronariană percutană
		PEGASUSTIMI	Prevention of Cardiovascular Events in 54 Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin- Thrombolysis In Myocardial Infarction 54
		PCSK9	Proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9

PIONEER 6	A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
PREDIMED PROactive	Prevencción con Dieta Mediterránea PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events PVD Peripheral vascular disease
RAAS RCT REDUCE-IT	Sistemul renină-angiotensină-aldosteron Trial clinic randomizat Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
SAVOR-TIMI	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recor-53 ded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53
SE	Ecocardiografie de stres
SGLT2	Co-transportor sodiu-glucoză tip 2
SIMA	Arteră mamară internă unilaterală
SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
TA	Tensiune arterială
TAD	Tensiune arterială diastolică
TAS	Tensiune arterială sistolică
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TOSCA.IT	Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial
TV	Tahicardie ventriculară
TZD	Tiazolidindione
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
WHO	Organizația mondială a sănătății
Wifi	Leziunea, Ischemia și Infecția piciorului

## I. PREAMBUL

Ghidurile sumarizează și evaluează dovezile disponibile cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sanitar și de a propune cele mai bune strategii de management pentru pacienții cu o anumită afecțiune într-un mod cât mai individualizat. Ghidurile și recomandările pe care acestea le oferă ar trebui să faciliteze procesul decizional al profesioniștilor din domeniul sănătății în practica lor curentă. Cu toate acestea, deciziile finale privind gestionarea unui pacient trebuie luate de către profesioniștii (specialiștii) din sănătate, în colaborare cu pacientul și aparținătorii, după caz.

Un număr mare de ghiduri au fost publicate în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și partenerii săi, cum ar fi Societatea Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD), precum și de către alte societăți și organizații. Ca urmare a impactului lor asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate pentru elaborarea ghidurilor pentru a face toa-

te deciziile transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și emiterea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a Societății Europene de Cardiologie pentru un anumit subiect și sunt în mod regulat actualizate.

Societatea Europeană de Cardiologie efectuează o serie de registre esențiale pentru evaluarea, proceselor diagnostice/ terapeutice, utilizarea resurselor și respectarea recomandărilor ghidurilor. Aceste registre urmăresc să ofere o mai bună înțelegere a practicilor medicale din Europa și din întreaga lume, având la bază datele colectate din timpul practicii clinice zilnice.

Noile ghiduri conțin de asemenea materiale educaționale derivate, menite să satisfacă nevoile culturale și profesionale ale cardiologilor, precum și ale altor profesioniști din domeniul sănătății. Colectarea de date observaționale de înaltă calitate, la intervale de timp bine stabilite după publicarea ghidurilor ESC, va ajuta la evaluarea gradului de implementare practică a acestora, urmărind obiectivele cheie definite în cadrul ghidurilor ESC, a Comitetelor educaționale, respectiv a Grupului de lucru responsabil pentru redactarea lor. Membrii acestui Grup au fost selectați de către ESC și EASD cu includerea subspecialităților relevante ale ESC, astfel încât să fie reprezentați toți specialiștii relevanți implicați în practica clinică a acestor patologii.

Experții în domeniu selectați din ambele societăți realizează o analiză comprehensivă a evidențelor publicate în legătură managementul unei afecțiuni, în concordanță cu reglementările Comitetului SEC pentru Ghidurile Practice (CGP). S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice incluzând evaluarea raportului risc beneficiu. Nivelul de evidență și clasa de indicație ale unei opțiuni particulare de tratament au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite așa cum este subliniat în tabelele de mai jos.

Experții panelurilor de scriere și revizuire au completat formularele de declarații de interes pentru toate situațiile care ar putea fi percepute ca potențiale surse de conflict de interes. Aceste formulare au fost restrânse într-un singur formular care poate fi găsit pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificări ale declarațiilor de interes care au apărut pe parcursul procesului de scriere, au fost aduse la cunoștința Președinților ESC și EASD și modificate în consecință. Grupul de Lucru a primit întreg sprijinul

financiar de la ESC și EASD, fără nicio implicare din partea industriei medicale.

CGP al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor Ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare a noilor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unor revizuirii ample ale CPG și ale experților externi. După revizuirile corespunzătoare, ghidurile sunt aprobate de către toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul final este aprobat de CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la acel moment.

Sarcina de a elabora Ghiduri ESC include, de asemenea, crearea de instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor, inclusiv ediții de buzunar, slide-uri cu rezumate, broșuri cu mesaje esențiale, carduri sumarizate pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și astfel, pentru informații mai detaliate, utilizatorul ar trebui întotdeauna să acceseze versiunea pe larg, disponibilă gratuit pe site-ul ESC și găzduită pe site-ul web al EHJ. Societățile Naționale de Cardiologie sunt încurajate să-și însușească, să traducă și să implementeze Ghidurile ESC. Implementarea programelor este necesară deoarece s-a dovedit că evoluția bolii poate fi influențată favorabil prin aplicarea temeinică a recomandărilor clinice.

Specialiștii din sănătate sunt încurajați să țină cont de indicațiile Ghidurilor atunci când își exercită gândirea clinică, precum și în stabilirea și implementarea

unor strategii medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Cu toate acestea Ghidurile nu subminează sub nicio formă responsabilitatea individuală a specialiștilor din domeniul medical în a lua decizii adecvate și precise, în funcție de starea de sănătate a fiecărui pacient în parte precum și de comun acord cu acel pacient sau cu îngrijitorul acestuia când este cazul și/sau necesar. Este de asemenea în responsabilitatea medicului să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară medicamentelor și dispozitivelor la momentul prescrierii.

## 2. INTRODUCERE

Acesta este al treilea set de Ghiduri compuse de ESC în colaborare cu EASD, create pentru a asigura ghidarea în tratamentul și prevenția bolii cardiovasculare (CV) la pacienți cu, și aflați la risc de a dezvolta diabet zaharat (DM). Ultimele Ghiduri pe acest subiect au fost publicate în European Heart Journal în 2013. Intervalul de timp de la pregătirea Ghidurilor precedente și până la documentul de față a fost relativ scurt, dar a fost o perioadă cu o creștere importantă a dovezilor științifice puse la dispoziția specialiștilor din sănătate pentru a se adresa în consultațiile lor zilnice. Aceasta perioadă s-a caracterizat prin prezentarea și publicarea unui număr de trialuri de siguranță CV a tratamentelor în DZ tip 2 (DZT2), ale căror rezultate îi vor părea, unui observator de rând, atât uimitoare cât și dezamăgitoare. Uimitoare pentru că, în timp ce toate studiile recente au raportat siguranța CV, mai multe studii au raportat de asemenea, pentru prima dată, dovezi clare de beneficii CV. Dezamăgitoare

**Tabelul 1. Clase de recomandare ESC**

Clasa de recomandare	Definiție	Exprimare de folosit
Clasa I	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată sau este indicată.
Clasa II	Dovezi contradictorii sau / și divergența de opinii asupra utilității/eficienței unui anumit tratament sau procedură.	
Clasa IIa	Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței.	Ar trebui luată în considerare.
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezile/opinii.	Poate fi luată în considerare.
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficace și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată.

**Tabelul 2. Niveluri de evidență**

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre.

pentru că aceste trialuri continuă să fie asociate cu efecte secundare, care umbresc capacitatea de a lua decizii. Este unul dintre scopurile noastre să ghidăm cititorul printre aceste date importante.

Din alte puncte de vedere, la o scară globală, puține s-au schimbat. Prevalența globală a DZ continuă să crească, ajungând până la 10% din populația unor țări precum China și India, care împărtășesc acum stilul de viață vestic. În 2017, s-a estimat că ~ 60 milioane de adulți din Europa au DZT2 - jumătate nedignosticați - și efectele acestei boli asupra sănătății CV a individului și a urmașilor crează noi dificultăți în sănătatea publică, la care autoritățile încearcă să se adreseze global.

Aceste cifre mari au dus la predicția că > 600 milioane de indivizi vor dezvolta DZT2 la nivel global până în 2045, cu un număr similar care să dezvolte pre-diabet. Aceste cifre ridică probleme serioase pentru țările în curs de dezvoltare, în care chiar indivizii care asigură creșterea economică sunt cei mai predispuși să dezvolte DZT2 și să moară de boală CV prematură. Aducerea la cunoștință a problemelor specifice asociate cu vârsta de debut, sexul și rasa - în special efectele DZT2 asupra femeilor (incluzând epigenetica și influențele in utero asupra bolilor netransmisibile) - rămâne de o importanță majoră, deși mai rămân încă multe de făcut. În cele din urmă, efectele înaintării în vârstă și a comorbidităților indică nevoia de a gestiona

riscul într-o manieră individuală, împuternicind pacientul să preia rolul principal în gestionarea propriei sale condiții.

Accentul este pus în aceste Ghiduri pe a oferi informațiile actuale despre modul de a preveni și gestiona efectele diabetului zaharat asupra inimii și vaselor sanguine. Scopul nostru a fost de a concentra în special informațiile noi obținute în ultimii 5-6 ani și de a crea la final un document mai scurt și concis. Nevoia pentru o analiză mai detaliată a unor probleme specifice discutate în Ghidul de față poate fi satisfăcută prin adresarea la o serie de Ghiduri specializate ale unor organizații precum ESC și American Diabetes Association (ADA).

A fost un privilegiu pentru noi să ni se încredințeze posibilitatea de a coordona dezvoltarea acestor Ghiduri și de a lucra alături de experți renumiți în acest domeniu. Vrem să extindem mulțumirile tuturor membrilor Grupului de Lucru, care și-au pus la dispoziție necondiționat timpul și expertiza lor, editorilor care au contribuit semnificativ la manuscrisul final, precum și comitetelor ESC și EASD care au supravegheat acest proiect. În final, ne exprimăm mulțumirile echipei de la European Heart House, în special lui Veronica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres și Laetitia Flouret pentru sprijinul lor ca acest proces să decurgă bine.

Francesco Cosentino and Peter J. Grant

### 3. CE ESTE NOU ÎN GHIDUL DIN 2019?

Tabelul 3. Ce este nou în ghidul din 2019?	
Modificări ale recomandărilor	
2013	2019
<b>Ținta TA</b>	
TA țintă <140/85 mmHg pentru toți pacienții	Se recomandă individualizarea țintei TA Scăderea TAS la 130 mmHg; dacă este tolerată, <130 mmHg, dar nu <120 mmHg La vârstnici (>65 ani) ținta TAS este între 130-139 mmHg Ținta TAD <80 mmHg, dar nu <70 mmHg Ținta TAS sub tratament <130mmHg ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc înalt de evenimente cerebrovasculare sau nefropatie diabetică
<b>Ținta lipidelor</b>	
În DZ cu risc CV înalt, ținta LDL-C <2,5 mmol/L (<100 mg/dl) În DZ cu risc CV foarte înalt, ținta LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dl)	La pacienții cu DZT2 cu risc CV moderat, se recomandă o țintă LDL-C <2,5 mmol/L (<100 mg/dl) La pacienții cu DZT2 cu risc CV înalt, se recomandă o țintă LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dl) La pacienții cu DZT2 cu risc CV foarte înalt, se recomandă o țintă LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dl)
<b>Terapia antiplachetară</b>	
Aspirina în prevenție primară nu este recomandată la pacienții diabetici cu risc CV scăzut	Aspirina (75-100 mg/zi) în prevenție primară poate fi luată în considerare la pacienții cu DZ și risc CV foarte înalt/înalt în absența unor contraindicații clare Aspirina în prevenție primară nu se recomandă la pacienții cu DZ și risc CV moderat
<b>Tratamentul hipoglicemiant</b>	
Metformin ar trebui luat în considerare ca terapie de linia întâi la pacienții cu DZ	Metformin ar trebui luat în considerare la pacienții cu DZT2 și suprapondere fără BCV și cu risc CV moderat

<b>Revascularizare</b>			
La pacienții cu DZ se recomandă implantarea DES față de BMS	Se recomandă tehnici similare indiferent de prezența DZ (vezi Ghidul 2018 ESC/EACTS de revascularizare miocardică)		
PCI poate fi luată în considerare ca alternativă la CABG la pacienții cu DZ și boală coronariană mai puțin complexă (scor SYNTAX ≤22)	Boală coronariană uni- sau bivasculară, fără afectare IVA proximală		
	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
	Boală coronariană uni- sau bivasculară, cu afectare IVA proximală		
	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
	Boală coronariană trivasculară, cu complexitate scăzută		
	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
Se recomandă CABG în boala coronariană complexă (scor SYNTAX >22)	Boală coronariană trivasculară, cu complexitate intermediară sau înaltă		
	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
	Boală coronariană prin afectare de trunchi comun, cu complexitate intermediară		
	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
Complexitate înaltă	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
	CABG <span style="float:right">PCI</span>		
<b>Managementul aritmiilor</b>			
Anticoagularea orală în FiA (paroxistică sau persistentă)			
Se recomandă AVK sau NOAC (ex.: dabigatran, rivaroxaban sau apixaban)	Se recomandă alegerea preferențială a NOAC (ex.: dabigatran, rivaroxaban, apixaban sau edoxaban)		
<b>Ia</b>	<b>Ila</b>	<b>Ilb</b>	<b>III</b>
<p>AVK = antagonist al vitaminei K; BCV = boală cardiovasculară ; BMS = stent metalic simplu; CABG = bypass aorto-coronarian ; CV = cardiovascular ; DES = stent farmacologic activ; DZ = diabet zaharat; DZT2 = diabet zaharat de tip 2; EACTS = Societatea Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; FiA = fibrilație atrială; IVA = artera coronară interventriculară anterioară; LDL-C = colesterol legat de lipoproteine cu densitate mică; NOAC = anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K; PCI = intervenție coronariană percutană; SYNTAX = sinergie între intervenții coronariene percutane cu stent TAXUS și chirurgie cardiacă; TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.</p>			

<b>Tabelul 4. Noi recomandări în ghidul 2019</b>
<b>Estimarea riscului CV</b>
ECG de repaus este recomandată la pacienții cu DZ și hipertensiune sau suspiciune de BCV
Ultrasonografia arterelor carotide și femurale ar trebui luată în considerare pentru evidențierea plăcilor aterosclerotice ca și modificator al riscului CV
Screeningul pentru boala coronariană prin angioCT coronarian și test de stres imagistic poate fi luat în considerare
Scorul de calciu al arterelor coronare poate fi luat în considerare ca și modificator al riscului
Indicele gleznă-braț poate fi luat în considerare ca și modificator al riscului
Măsurarea ecografică la nivel carotidian a grosimii intimă-medie pentru evaluarea riscului CV nu este recomandată
<b>Prevenția BCV</b>
Intervențiile asupra stilului de viață sunt recomandate pentru a întârzia/preveni conversia pre-DZ la DZT2
<b>Controlul glicemic</b>
Automonitorizarea glicemiei poate fi luată în considerare pentru a optimiza controlul valorilor glicemice în DZT2
Se recomandă evitarea hipoglicemiei
<b>Managementul TA</b>
Schimbarea stilului de viață este recomandată în hipertensiunea arterială
Blocanții SRA sunt recomandați pentru controlul tensiunii arteriale în pre-DZ înaintea beta blocantelor/diureticilor
Se recomandă inițierea tratamentului farmacologic cu o combinație dintre un blocant al SRA și blocant de canal de calciu sau diuretic tiazidic/tiazidic-like
Automonitorizarea tensiunii arteriale poate fi luată în considerare la pacienții cu DZ
Monitorizarea Holter TA pe 24h trebuie luată în considerare pentru evaluarea controlului TA și ajustarea tratamentului antihipertensiv
<b>Dislipidemia</b>
La pacienții cu risc foarte înalt și LDL-colesterol mare în ciuda tratamentului cu statină în doză maxim tolerată și ezetimib sau la cei cu intoleranță la statină se recomandă inhibitor PCSK9
Statinele pot fi luate în considerare la pacienții asimptomatici cu DZT1 și vârsta >30 ani
Statinele nu sunt recomandate la femeile cu potențial fertil
<b>Tratamentul antiagregant și antitrombotic</b>
Asocierea unui IPP este recomandată la pacienții care primesc aspirină, dublă antiagregare plachetară sau anticoagulant oral și care sunt la risc înalt de hemoragie gastrointestinală



Prelungirea duratei tratamentului cu dublă antiagregare plachetară peste 12 luni, până la 3 ani trebuie luată în considerare la pacienții cu DZ și risc foarte înalt care au tolerat dubla antiagregare plachetară fără complicații hemoragice majore
<b>Tratamentul hipoglicemiant</b>
Empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZT2 și BCV sau cu risc CV foarte înalt/înalt pentru a reduce evenimentele CV
Empagliflozin este recomandat la pacienții cu DZT2 și BCV pentru a reduce riscul de moarte
Liraglutide, semaglutide sau dulaglutide sunt recomandate la pacienții cu DZT2 și BCV sau risc CV foarte înalt/înalt pentru a reduce evenimentele CV
Liraglutide este recomandat la pacienții cu DZT2 și BCV sau risc CV foarte înalt/înalt pentru a reduce riscul de deces
Saxagliptin nu este recomandat la pacienții cu DZT2 și risc înalt de insuficiență cardiacă
<b>Revascularizarea</b>

Aceleași tehnici de revascularizare sunt recomandate la pacienții cu și fără DZ				
<b>Tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu DZ</b>				
Implantarea dispozitivelor ICD, CRT sau CRT-D este recomandată				
La pacienții cu ICFer și DZ, simptomatici în ciuda tratamentului cu IECA, beta blocant și antialdosteronic se recomandă înlocuirea IECA cu sacubitril/valsartan				
CABG este recomandat la pacienții cu ICFer, DZ și boală coronariană prin afectare bi- sau tri-vasculară				
Ivabradina trebuie luată în considerare la pacienții cu IC și DZ, în ritm sinusal, cu alura ventriculară în repaus $\geq 70$ bpm, dacă sunt simptomatici în ciuda tratamentului complet pentru insuficiență cardiacă				
La pacienții cu ICFer și DZ nu se recomandă aliskiren (inhibitor direct de renină)				
Tratamentul în DZ pentru reducerea riscului de IC				
Inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu glucoză (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) sunt recomandați pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC				
Metforminul trebuie luat în considerare la pacienții cu DZ și IC dacă RFG $>30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>				
Agoniștii receptorilor GLPI și inhibitorii DPP4 sitagliptin și linagliptin au un efect neutru asupra riscului de IC și pot fi luați în considerare				
Tratamentul cu insulină în IC poate fi luat în considerare				
Inhibitorul DPP4 saxagliptin nu este recomandat în IC				
Tiazolidindionele (pioglitazona și rosiglitazona) nu sunt recomandate în IC				
Managementul aritmiilor				
Încercarea de a diagnostica boli structurale cardiace trebuie luate în considerare la pacienții cu DM cu extrasistole ventriculare frecvente				
Hipoglicemia trebuie evitată, putând induce aritmii				
Diagnosticul și managementul BAP				
Rivaroxaban doză redusă – 2,5 mg b.i.d. plus Aspirină 100 mg o.d. pot fi considerate la pacienții cu DM și ACOMI simptomatică				
Managementul BRC				
Inhibitorii de SGLT2 sunt recomandați pentru reducerea progresiei nefropatiei diabetice				
<table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px;"> <tr><td style="background-color: #2e8b57; color: white; padding: 5px;">Ia</td></tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px;"> <tr><td style="background-color: #ffff00; padding: 5px;">IIa</td></tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px;"> <tr><td style="background-color: #ffa500; padding: 5px;">IIb</td></tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table;"> <tr><td style="background-color: #ff4500; color: white; padding: 5px;">III</td></tr> </table>	Ia	IIa	IIb	III
Ia				
IIa				
IIb				
III				
IGB- indicele gleznă-braț; ABPM- monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; IECA -inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; b.i.d.-de doua ori pe zi (bis in die); b.p.m.- batai pe minut; CABG- grefă de bypass artera coronarian; CAC-calcium al arterei coronare; BCI- boala coronariana ischemică; BRC- boala renală cronică; CRT- terapie de resincronizare cardiaca; CRT-D- terapie de resincronizare cardiaca cu defibrilator implantabil; CT- computer tomografie; CV- cardiovascular; BCV- boala cardiovasculara; DAPT- terapie duala antiplachetara; DZ- diabet zaharat; DPP4- dipeptidil-peptidaza-4; ECG-electrocardiograma; GFR- rata de filtrare glomerulară; GLPI-RA- agonist al receptorului glucagon-like peptidic- I; IC- insuficiența cardiacă; ICFer- insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă; ICD-defibrilator cardiac implantabil; ACOMI- arteriopatie cronică obliterantă a extremităților inferioare; ARM- antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi; o.d.- o data pe zi (omni die); BAP- boală arterială periferică; PCSK9- proproteină convertază subtilisină/kexin tipul 9; SRAA- sistemul renină-angiotensina-aldosteron; SGLT2- co-transportor de sodiu-glucoză 2; DZT1- diabet zaharat de tip 1; DZT2- diabet zaharat de tip 2.				

Tabelul 5. Concepte revizuite în Ghidul din 2019
<b>Evaluarea riscului în DZ și pre-DZ</b>
Clasificarea riscului CV (moderat la foarte înalt) adaptat din Ghidul ESC de prevenire a BCV 2016 în practica clinică a pacienților cu DZ (vezi Secțiunea 5.2).
<b>Stilul de viață</b>
Aportul moderat de alcool nu trebuie promovat ca mijloc de protecție împotriva BCV.
<b>Controlul tensiunii arteriale</b>
Sunt oferite acum recomandări detaliate individualizate pentru țintele TA.
<b>Tratamentul de reducere al glicemiei (o schimbare de paradigmă după recentele CVOTs)</b>
Pentru prima dată, avem dovezi ale mai multor trialuri care susțin beneficiile CV ale utilizării inhibitorilor de SGLT2 și a GLPI-RA la pacienții cu BCV sau cu risc CV foarte mare/mare.
<b>Revascularizarea</b>
Recomandările de revascularizare au fost extinse în urma adăugării mai multor trialuri randomizate, iar alegerea între CABG și PCI depinde de complexitatea BCI.
<b>IC</b>
Recomandările de tratament au fost actualizate în urma rezultatelor pozitive ale trailurilor.
<b>BAP</b>
Noi dovezi privind metodele de diagnostic și tratament.
<b>BRC</b>
O clasificare a BRC după RFG și albuminurie este utilizată pentru a stratifica severitatea bolii și a ghida tratamentul.
TA- tensiunea arterială; CABG- grefă de by-pass coronarian; BCI- boala coronariană ischemică; BRC- boala renală cronică; CV- cardiovascular; BCV- boala cardiovasculară; RFG -rata de filtrare glomerulară; ESC-Societatea Europeană de Cardiologie; GLPI-RA - agonist al receptorului glucagon-like peptidic-1; IC- insuficiența cardiacă; BAP- boala arterială periferică; PCI- intervenția coronariană percutanată.

#### 4. DIAGNOSTICUL DIABETULUI SI PRE-DIABETULUI

##### Mesaje cheie

- DZ ar trebui investigat folosind glicemia a jeun sau hemoglobină A1c (HbA1c).
- Testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) este necesar pentru a diagnostica scăderea toleranței la glucoză.
- Persoanele cu BCV diagnosticate trebuie evaluate folosind HbA1c și/sau glicemia a jeun; TTGO poate fi efectuat dacă glicemia a jeun și HbA1c sunt neconcludente.

Clasificarea DZ și a pre-DZ [glicemia bazală modificată (GBM) și toleranță alterată la glucoză (TAG)] se bazează pe recomandările Organizației Mondiale a Sănătății și a ADA. GBM și TAG, menționate la starea de pre-DZ, reflectă istoria naturală a progresiei de la normo-glicemie la DZT2. Este obișnuit ca astfel de indivizi să oscileze între diferite stări glicemice și acest lucru trebuie luat în considerare când se efectuează investigații. Se pot utiliza diferite metode de diagnostic al DZ sau pre-DZ (Tabel 6).

Deși criteriile de diagnostic ale Organizației Mondiale a Sănătății și a ADA pentru diabet sunt clare, exis-

tă diverse considerente practice în alegerea metodei de diagnostic al DZ. Conform altor Ghiduri ESC, care acceptă valoarea lipidelor indiferent de perioada consumului de alimente în scorurile de risc, iar evaluarea DZ poate fi efectuată prin dozarea HbA1c în orice moment al zilei. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare variațiile valorilor HbA1c, care pot fluctua în funcție de variantele hemoglobinei, anemie și disponibilitate în diferite părți ale lumii.

Se recomandă ca diagnosticul DZ să se bazeze pe HbA1c sau GB și, dacă există îndoieli, se utilizează TTGO. Pentru confirmarea diagnosticului se recomandă teste repetate. La pacienții cu BCV, metodele utilizate pentru diagnosticul DZ și al pre-DZ sunt identice: în primul rând, evaluarea HbA1c și/sau GB; dacă acestea sunt neconcludente, se va efectua un TTGO, care este singurul mijloc de diagnostic al TAG. Prevalența ridicată a modificărilor glicemiei în acest cadru este bine stabilită. În studiul "Modificările Glicemiei la Pacienții cu Infarct miocardic (GAMI), TTGO a relevat că două treimi din pacienții fără DZ au fost detectați cu DZ sau pre-DZ.<sup>9</sup> Studiul Euro Heart Survey Diabetul și Inima<sup>10</sup> și EUROASPIRE IV<sup>11</sup> au demonstrat că un TTGO poate diagnostica o proporție mai mare de pacienți cu BCV ca având tulburări ale glicemiei decât GB sau HbA1c. Constatări similare au fost raportate la pacienții internați în vederea efectuării coronarografiei.<sup>12</sup> În sindroamele coronariene acute (SCA), TTGO nu trebuie efectuat mai devreme de 4-5 zile, pentru a minimiza rezultatele fals-pozitive.<sup>13,14</sup>

**Tabelul 6. Criteriile de diagnostic pentru diabet zaharat și pre-diabet, conform recomandărilor Organizației mondiale a sănătății 2006/2011 și Asociației Americane de Diabet zaharat 2019**

Diagnostic/măsurare	WHO 2006/20114	ADA 20195
<b>DZ</b>		
	<b>Poate fi folosit</b>	<b>Recomandat</b>
HbA1c	Dacă este folosită, ≥6,5% (48 mmol/mol)	≥6,5% (48 mmol/mol)
	<b>Recomandat</b>	
GB	≥7,0 mmol/l (126mg/dl)	≥7,0 mmol/l (126 mg/dl)
	<b>sau</b>	<b>sau</b>
2hPG	≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL)	≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL)
RPG	Simptome plus ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL)	Simptome plus ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL)
<b>TAG</b>		
GB	<7,0 mmol/L (<126 mg/dL)	<7,0 mmol/L (<126 mg/dL)
2hPG	≥7,8 și <11,1 mmol/L (≥140-200 mg/dL)	≥7,8 și <11,1 mmol/L (≥140-199 mg/dL)
<b>GBM</b>		

GB	6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg/dL)	5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL)
2hPG	<7,8 mmol/L (<140 mg/dL)	<7,8 mmol/L (<140 mg/dL)

2hPG = glicemia la 2 h; ADA = Asociația Americană de Diabet; DZ = diabet zaharat; GB = glicemia bazală; GBM = glicemia bazală modificată; TAG = toleranță alterată la glucoză; HbA1c = hemoglobina glicozilată; RPG = glicemia în orice moment al zilei; WHO = Organizația Mondială a Sănătății.

#### Lacune în evidență

- Măsurarea glicemiei la 1 h în loc de 2 h în timpul unui TTGO are nevoie de validare pentru diagnosticul pre-DZ și DZ.
- Trebuie efectuate studii suplimentare pentru a stabili efectele sexului, etniei și vârstei asupra criteriilor de diagnostic.
- Compararea directă a capacității predictive a măsurării HbA1c vs. TTGO pentru rezultate dificile la pacienții cu BCV.

## 5. EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU DIABET SAU PREDIABET

#### Mesaje cheie

- Evaluarea de rutină a microalbuminuriei trebuie efectuată pentru a identifica pacienții cu risc de a dezvolta disfuncție renală și / sau BCV.
- O electrocardiogramă de repaus (ECG) este indicată la pacienții cu DZ și hipertensiune arterială sau dacă se suspectează BCV.
- Alte investigații, precum ecocardiografia transtoracică, scorul de calciu arterial coronarian (CAC) și indicele gleză-brat (IGB), pot fi considerate pentru detecția bolilor cardiace structurale sau ca modificatori de risc la cei cu risc moderat sau mare de BCV.
- Evaluarea de rutină a noilor biomarkeri nu este recomandată pentru stratificarea riscului CV.

### 5.1 Diabetul zaharat, pre-diabetul și riscul cardiovascular

O meta-analiză a 102 studii prospective, *The Emerging Risk Factor Collaboration*, a arătat că DZ în general (datele privind tipul DZ nu au fost disponibile) determină o creștere de două ori mai mare a riscului exces de rezultate vasculare (boli coronariene ischemice, accident vascular cerebral ischemic și decese de cauză vasculară), independent de alți factori de risc (Figura 1).<sup>23</sup> Riscul relativ exces de evenimente vasculare cu DZ a fost mai mare la femei și la vârste mai tinere. Atât nivelurile de risc relativ cât și cele absolute vor fi mai mari la cei cu DZ de lungă durată și complicații microvasculare, inclusiv boală renală și proteinurie. Registrul Național Suedez de Diabet a furnizat informații importante despre prevalența BCV și decesele CV atât la cei cu DZ tip 1 (DZT1) cât și la cei cu DZ tip 2 (DZT2). În cazul DZT1, 27 195 de subiecți au fost stratificați în funcție de vârstă și sex. Debutul precoce la vârsta de 1-10 ani s-a asociat cu un hazard ratio (HR) de 7,38 pentru mortalitatea CV, 30,95 pentru infarctul miocardic (IM) și 12,9 pentru insuficiența cardiacă (IC). Figurile corespunzătoare pentru pacienții cu DZT1 cu debut între 26 și 30 ani au fost 3,64,

5,77 și respectiv 5,08. Apariția DZT1 între 1-10 ani s-a asociat cu o pierdere de 17,7 ani de viață la femei și cu 14,2 ani de viață la bărbați. Pentru cei cu DZT2, o cohortă ce a inclus 435 369 de pacienți a fost potrivită cu un grup control și urmărit pe o perioadă de 4,6 ani. Mortalitatea CV a fost de 17,15/1000 pacienți-ani pentru grupul cu DZT2 și 12,86/1000 pacienți-ani în grupul control. În această cohortă, vârsta la care a fost diagnosticat DZ, controlul glicemic și complicațiile renale au avut un rol determinant major pentru rezultatele finale. Cu toate că DZT2 este mult mai frecvent decât DZT1, aceste rezultate confirmă pierderea de viață în ani în ambele populații, care este în particular mai severă la tineri și în special la femei cu debut precoce al DZT1, evidențiind necesitatea controlului strict al factorilor de risc la acești pacienți. În acest document ne vom referi în special la DZ; poate fi luat ca și referire la ambele tipuri de DZ cu excepția situațiilor specificate altfel.

Riscul crescut de BCI începe la valori glicemice sub valoare de cut-off pentru DZ (<7 mmol/L), și crește odată cu creșterea valorilor glicemice (Figura 2).

### 5.2 Stratificarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet

După cum a fost subliniat în Ghidul European din 2016 de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică 27 pacienții cu DZ și BCV sau DZ cu afectare de organ țintă, de exemplu proteinurie sau insuficiență renală [rată de filtrare glomerulară (eRFG) <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>], se află la un risc CV foarte înalt (risc de deces CV la 10 ani >10%). Pacienții cu DZ cu trei sau mai mulți factori de risc sau cu DZ cu o durată >20 de ani se află de asemenea la risc foarte înalt. În plus, cum s-a arătat și în secțiunea 5.1, DZT1 la pacienții cu vârstă de 40 de ani cu debut precoce (ex. 1-10 ani) și în particular la femei este asociat cu un risc foarte înalt.<sup>24</sup> Ceilalți pacienți cu DZ se află la risc înalt (risc de deces CV la 10 ani 5-10%), cu excepția pacienților tineri (vârsta <35 de ani) cu DZT1 de durată scurtă (<10 ani) și a pacienților cu DZT2 cu vârsta de <50 de ani și o durată a DZ de <10 ani și fără factori de risc majori, care se află la risc moderat. Clasificarea riscului aplicată în aceste Ghiduri sunt prezentate în tabelul 7. Când DZ este prezent, sexul feminin nu este protejat împotriva BCV precoce, cum este observată în populația generală.<sup>28,29</sup>

### 5.3 Stratificarea riscului cardiovascular în cadrul populației cu prediabet.

Subiecții fără BCV care prezintă pre-DZ nu sunt neapărat la risc CV înalt,<sup>23,30</sup> dar necesită calcularea riscului

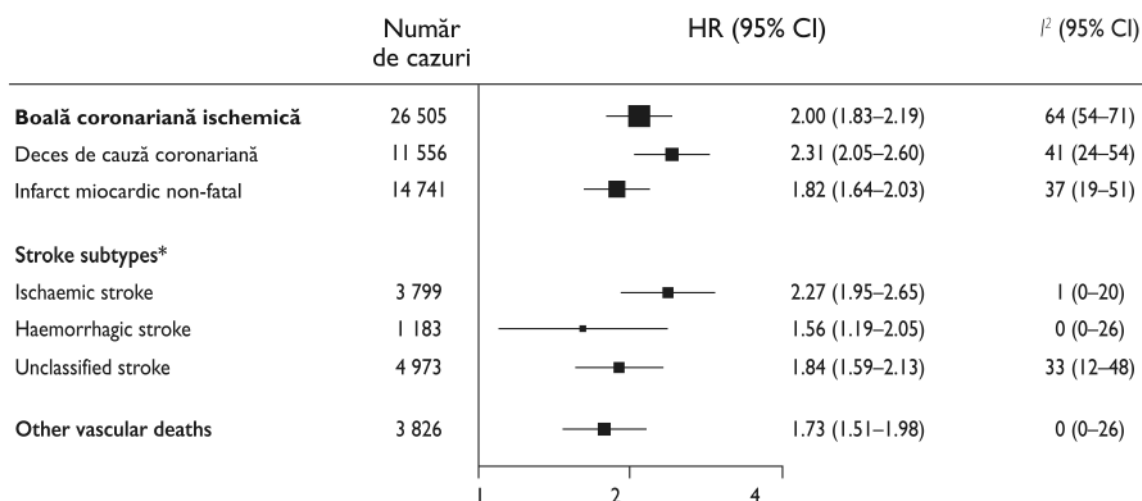
lui pentru BCV în același fel ca și populația generală.

## 5.4 Evaluarea clinică a afectării cardiovasculare

### 5.4.1 Biomarkeri

Adăugarea suplimentară a biomarkerilor circulanți în evaluarea riscului CV are o valoare limitată în practica clinică.<sup>27</sup> În cadrul pacienților cu DZ fără BCV cunoscută, determinarea proteinei C reactive sau a

fibrinogenului (markeri ai inflamației) aduc o valoare incrementală minoră în evaluarea curentă a riscului.<sup>31</sup> Troponina T înalt sensibilă (hsTnT) - Mortalitatea cardiovasculară estimată la 10 ani de Troponina cardiacă T înalt sensibilă (hsTnT) la pacienții cu nivele nedetectabile (<3 ng/L), ușor detectabile (3-14 ng/L) și crescute (≥14 ng/L) a fost de 4, 18 și respectiv 39%<sup>32</sup>. Totuși, adăugarea hsTnT la factorii de risc convenționali nu a demonstrat beneficii în acest grup<sup>22</sup>. La pacienții



**Figura 1.** Hazard ratio pentru rezultatele vasculare în cadrul persoanelor cu vs. fără diabet zaharat bazat pe analiza a 530 083 de pacienți. Reprodus cu permisiune<sup>23</sup>. Hazard ratio a fost ajustat la vârstă, status de fumător, indice de masă corporală și tensiunea arterială sistolică, și- unde a fost adecvat-stratificat pe sexe și braț al trialului. Cele 208 de boli cardiace coronariene ce au contribuit la total nu au contribuit la subtotalul deceselor de cauză coronariană sau infarct miocardic non-fatal deoarece au fost <11 subtipuri de cazuri de boală coronariană în unele studii. CI= interval de încredere; HR=hazard ratio. \*Include evenimente fatale și non-fatale.

Recomandări pentru diagnosticul tulburărilor de metabolism ale glucozei	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Recomandări		
Este recomandat ca screeningul pentru un posibil DZ2 la pacienții cu BCV să fie inițiat cu HbA1c și GB și ca TTGO să fie adăugat dacă HbA1c și GB sunt neconcludente. <sup>13-18</sup>	I	A
Se recomandă utilizarea unui TTGO pentru diagnosticul TAG. <sup>24,16-22</sup>	I	A
Se recomandă ca diagnosticul de DZ să se bazeze pe HbA1c și / sau GB sau pe un TTGO, dacă există încă îndoieli. <sup>1-4,9,10,16-22</sup>	I	B

BCV - boala cardiovasculară; DZ – diabet zaharat; GB = glucoză plasmatică bazală; HbA1c = haemoglobină A1c; TAG = toleranță la glucoză alterată; TTGO = test de toleranță orală la glucoză; DZT2 – diabet zaharat tip 2.  
<sup>a</sup>Clasă de recomandare. <sup>b</sup>Nivel de evidență.

cu DZTI, nivelul crescut al hsTnT a fost un predictor independent pentru afectarea renală și evenimente CV.<sup>33</sup> Valoarea prognostică a NT-proBNP într-o cohortă neselectată de pacienți cu DZ (inclusiv cei cu boală CV cunoscută) a demonstrat că pacienții cu nivele scăzute de NT-proBNP (<125 pg/ml) au un prognostic excelent pe termen scurt.<sup>34</sup> Valoarea NT-proBNP pentru identificarea pacienților cu DZ care

vor beneficia de controlul mai strict al factorilor de risc CV a fost demonstrată într-un studiu mic randomizat.<sup>21</sup> Prezența albuminuriei (30-299 mg/zi) este asociată cu un risc crescut de boală CV și boală renală cronică (BCR) la pacienții cu DZTI și DZT2.<sup>20,35-37</sup> Măsurarea albuminuriei ar putea prezice disfuncția renală și să necesite intervenții renoprotective.<sup>27</sup>

### 5.4.2 Electrocardiograma

Un EKG în repaus poate să detecteze un IM silențios la 4% din indivizii cu DZ,<sup>38</sup> ceea ce a fost asociat cu un risc crescut de boală CV și mortalitate de orice cauză la bărbați, dar nu și la femei.<sup>39</sup> În plus, intervalul QT corectat prelungit este asociat cu o rată crescută de mortalitate cardiovasculară la pacienții cu DZTI, pe când o frecvență cardiacă crescută în repaus este asociată cu riscul de a dezvolta boală CV la pacienții cu DZTI și DZT2.<sup>40,41</sup> Variabilitatea frecvenței cardiace joase (un marker al neuropatiei autonome diabetice cardiovasculare) a fost asociată cu un risc crescut de boală coronariană fatală și non-fatală.<sup>42,43</sup> În cohorte prospective, 20-40% din pacienții cu DZ au prezentat subdenivelare silențioasă de segment ST în timpul testului de efort.<sup>44-48</sup> Sensitivitatea și specificitatea testului de efort pentru diagnosticarea bolii coronariene ischemice la pacienții asimptomatici cu DZ au fost 47 respectiv 81%.<sup>49</sup> Combinarea testului de efort și a unei tehnici imagistice oferă nivele crescute de diagnostic și prognostic la pacienții cu DZ.<sup>50-52</sup>

### 5.4.3 Tehnici imagistice

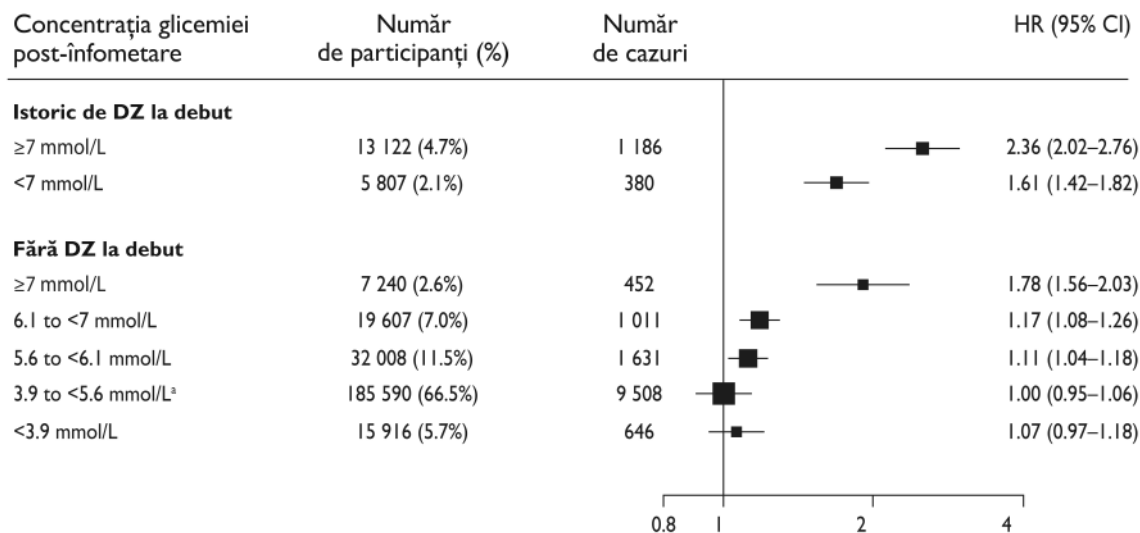
Ecocardiografia este metoda de primă intenție pentru evaluarea modificărilor structurale și funcționale asociate cu DZ. Masa miocardică crescută a VS, disfuncția diastolică și deformarea redusă VS au fost raportate la pacienții asimptomatici cu DZ și au fost asociate cu un prognostic mai rău.<sup>53-56</sup> O analiză cluster din două cohorte mari de pacienți asimptomatici

cu DZ a demonstrat că cei cu cele mai mici valori ale masei miocardice VS, cele mai mici atri stânga și cele mai mici presiuni de umplere (determinate ca E/e') au avut mai puține spitalizări de cauză CV sau decese, în comparație cu cei cu disfuncție sistolică și diastolică avansată de VS sau valori mai mari ale masei VS.<sup>53,57</sup> Tehnicile de caracterizare a țesutului miocardic prin rezonanță magnetică cardiovasculară au evidențiat că pacienții cu DZ fără boală coronariană prezintă fibroză miocardică difuză, ca mecanism al disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng. Cu toate acestea, importanța acestor tehnici imagistice avansate nu a fost încă demonstrată în practica clinică.

**Tabelul 7. Categoriile de risc cardiovascular la pacienții diabetici<sup>a</sup>**

<b>Risc foarte înalt</b>	Pacienții cu DZ și boală CV stabilită sau altă afectare de organ țintă <sup>b</sup> sau cel puțin 3 factori de risc majori <sup>c</sup> sau debut precoce al DZTI de durată prelungită (>20 de ani)
<b>Risc înalt</b>	Pacienții cu DZ de peste 10 ani fără afectare de organ plus orice alt factor de risc
<b>Risc moderat</b>	Pacienți tineri (DZTI cu vârstă <35 de ani sau DZT2 cu vârstă <50 de ani) cu durata DZ <10 ani fără alți factori de risc

CV=cardiovascular, DZ=diabet zaharat, DZTI diabet zaharat tip I, DZT2 diabet zaharat tip 2.  
<sup>a</sup> Modificat din Ghidul European de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare 2016.  
<sup>b</sup> Proteinurie, afectare renală definită ca RFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hipertrofie de ventricul stâng sau retinopatie.  
<sup>c</sup> Vârstă, hipertensiune, dislipidemie, fumat, obezitate.



**Figura 2.** Hazard ratios pentru boala cardiacă coronariană prin categoriile definite clinic de concentrație sanguină de glucoză a jeun. Reprodus cu permisiune.<sup>23</sup> Analizele s-au bazat pe 279290 participanți (14814 cazuri). Hazard ratios au fost ajustate conform descrierii din Figura 1. Hazard Ratio la cei cu glucoză a jeun 5.60-6.99 mmol/L a fost 1.12 (95% interval de încredere 1.06-1.18).

Screeningul pentru boala coronariană asimptomatică în rândul pacienților cu diabet zaharat rămâne controversată. Cu ajutorul tomografiei computerizate (CT), estimarea noninvazivă a încărcăturii aterosclerotice (bazată pe scorul de calciu), precum și identificarea plăcilor aterosclerotice ce cauzează stenoze coronariene semnificative [angiografia CT coronarian-CTCA] pot fi efectuate. Prezenta plăcilor aterosclerotice la nivelul arterelor carotide evidențiată la ultrasonografie doppler a fost asociată cu un risc CV crescut în rândul pacienților cu DZ<sup>60-62</sup>. În plus, pacienții cu DZ prezintă o prevalență mai crescută a calcificărilor coronariene, comparativ cu pacienți fără DZ de aceeași vârstă și sex<sup>63</sup>. Un scor de calciu coronarian egal cu 0 este asociat cu un prognostic favorabil în rândul pacienților diabetici asimptomatici, dar fiecare creștere a scorului (de la 1-99 la 100-399 și >400) este asociată cu o creștere de 25-33% a riscului relativ de mortalitate<sup>63</sup>. De menționat totuși este faptul că scorul de calciu coronarian nu se asociază întot-

deauna cu ischemia. Testarea de efort combinată cu imagistica de perfuzie miocardică sau ecocardiografia de stres permit diagnosticul ischemiei cardiace silențioase. Studiile observaționale și trialurile randomizate au raportat o prevalență de 22% a ischemiei miocardice silențioase în rândul pacienților asimptomatici cu DZ<sup>47,48,64</sup>. Trialurile randomizate ce evaluează impactul screeningului de rutină pentru boala coronariană în rândul pacienților diabetici asimptomatici și fără istoric de cardiopatie ischemică nu au arătat diferențe în mortalitatea de cauză cardiacă, respectiv angină instabilă în cadrul urmăririi pe termen lung la cei care au efectuat teste de stres sau CTCA, comparativ cu recomandările actuale.<sup>47,64-68</sup>

O metaanaliză a cinci trialuri randomizate mari (tabel 8) ce au inclus 3299 de pacienți cu DZ asimptomatici, a arătat ca imagistica non-invazivă pentru boala coronariană aterosclerotică nu a redus semnificativ rata evenimentelor de infarct miocardic non-fatal (risc relativ 0,65; p=0,062) respectiv spitalizare

**Tabelul 8. Prezentare generală a trialurilor randomizate controlate**

Studiu/Autor	Faglia et al. <sup>69</sup>	DIAD <sup>68</sup>	DYNAMIT <sup>64</sup>	FACTOR-64 <sup>67</sup>	DADDY-D <sup>70</sup>
Anul publicației	2005	2009	2011	2014	2015
Pacienți(n)	141 (+1) <sup>a</sup>	1123	615	899	521
Criterii de includere	DZT2 45-76 ani	DZT2 50-75ani	DZT2 50-75ani	DZT1 sau DZT2 ♂ ≥50 ani/ ♀ ≥55 ani, DM >3 ani	DZT2 50-75ani
	≥2 alți factori de risc cardiovascular		≥2 alți factori de risc cardiovasculari		Risc cardiovascular ≥10% Ritm sinusal Apt pentru efectuarea testului de efort EKG
Vârsta medie (ani)	60,1	60,8	63,9	61,5	61,9
Sex masculin (%)	55,6	53,5	54,5	52,2	80,0
Screening	EET și SE	MPI	EET sau MPI	CTCA și scorul CAC	EET
Test de screening pozitiv (%)	21,1	5,9 defecte moderate și severe	21,5 pozitive sau neconcludente	11,9 moderate; 10,7 severe	7,6
Tratament	ICA și urmărire ulterioară dacă oricare dintre teste a fost pozitiv	La decizia medicului curant	Conform deciziei medicului cardiolog	Recomandări conform severității stenozei sau scorului CAC	ICA dacă EET este pozitiv
ICA efectuată după teste pozitive (%)	93,3	15,2	55,9	47,3	85,0
Follow up (medie ani)	4,5	4,8	3,5	4,0	3,6
Rata anuală a evenimentelor cardiace majore (CEs%)	1,9	0,6	1,0	0,8	1,4
Rezultate	Semnificativ scăzut pentru evenimente cardiace majore sau oricare	Nesemnificativ scăzute pentru evenimente cardiace majore	Nesemnificativ scăzute pentru infarct miocardic; fără efect pe evenimente cardiovasculare mixte	Nesemnificativ scăzut pentru evenimente cardiace mixte	Nesemnificativ scăzut pentru evenimente cardiace majore dar semnificativ scăzut în rândul celor >60 de ani

Reprodus/Adaptat cu permisiune. ♂ = bărbat; ♀ = femeie; CAC = Scor de calciu; CE = eveniment cardiac (CE major = deces de cauză cardiacă sau IM); CTCA = AngioCT coronarian; CV = cardiovascular; CVRF = factor de risc cardiovascular; DADDY-D = Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?; DIAD = Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics; DYNAMIT = Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes; DM = diabet zaharat; EET = test de efort; FACTOR-64 = Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64; ICA = angiografie coronariana invazivă; ICA = angiografie coronariana invazivă; MI = infarct miocardic; MPI = imagistică prin perfuzie miocardică cu radionuclizi; RCT = trial randomizat controlat; SE = ecocardiografie de stres; DZT1 = DM tip 1; DZT2 = DM tip 2.

<sup>a</sup> Un pacient exclus pentru deces precoce de cauză non-cardiacă a fost reinclus.

pentru insuficiența cardiacă (risc relativ 0,61;  $p=0,1$ ). Studiul DIAD a arătat că nu există diferențe în ceea ce privește prevalența ischemiei silențioase între bărbați și femei (24 vs. 17% respectiv) și o rată semnificativ mai scăzută de evenimente cu IM non fatal și moarte cardiacă la femei comparativ cu bărbați (1,7 vs. 3.8%;  $P=0,047$ ). Rata redusă a evenimentelor din studiile randomizate controlate și diferențele din managementul rezultatelor screeningului (coronarografia și revascularizarea nu au fost efectuate sistematic) ar putea explica absența beneficiului strategiei de screening. Cu toate acestea, la pacienții asimptomatici cu DZ, screening-ul de rutină pentru boală coronariană ischemică nu este recomandat<sup>71</sup>. Cu toate acestea, testarea de efort sau angioCT-ul coronarian pot fi indicate la pacienții asimptomatici cu risc foarte crescut (cu boală arterială periferică (BAP), scor CAC ridicat, proteinurie sau insuficiență renală).

Grosimea intimă medie a fost asociată cu BCI<sup>73</sup>. La pacienții cu DZ, grosimea intimă-medie nu a avut o valoare predictivă suplimentară față de scorul de calciu în a prezice evenimente coronariene sau cardi-

ovascular. Pe de altă parte, evidențierea plăcii carotidiene a prezentat o valoare prognostică suplimentară față de grosimea intimă-medie în identificarea BCI la pacienții asimptomatici cu DZ. În plus, ecogenitatea și grosimea plăcii sunt predictorii independenți de evenimente CV (boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral ischemic și boală arterială periferică). Indicele gleznă-braț este asociat cu un risc crescut al mortalității de orice cauză și cauză CV la pacienții cu sau fără DZ (vezi mai multe detalii în secțiunea 10).

#### Lacune în evidență

- Valoarea prognostică a tehnicilor imagistice avansate, precum imagistica strain sau RM cardiac cu o caracterizare tisulară, necesită validare în studiile prospective.
- Subiecții asimptomatici cu o încărcătură aterosclerotică semnificativă (scor de calciu >400) ar putea avea indicație pentru teste de stres imagistice sau angioCT coronarian; totuși, identificarea prezenței unei stenoze coronariene semnificative nu s-a dovedit a fi mai bună decât tratamentul medicamentos agresiv pentru factorii de risc cardiovasculari.
- Diferențele pe sexe referitoare la diagnosticul bolii coronariene ischemice necesită investigații suplimentare.
- Decizia aprecierii riscului cardiovascular în diferite grupuri etnice necesită evaluare.

#### Recomandări privind utilizarea testelor de laborator, a electrocardiografei și a testelor imagistice în evaluarea riscului cardiovascular la pacienții diabetici asimptomatici

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Determinarea de rutină a microalbuminuriei este recomandată pentru identificarea pacienților cu risc de a dezvolta disfuncție renală sau cu risc înalt de BCV. <sup>27,38</sup>	I	B
Electrocardiograma de repaus este indicată la pacienții cu DZ diagnosticați cu hipertensiune sau cu suspiciune de BCV. <sup>38,39</sup>	I	C
Evaluarea ecografică a extensiei plăcii de la nivel carotidian sau femural ar trebui considerată modificator al riscului la pacienții asimptomatici cu DZ. <sup>60-62</sup>	IIa	B
Scorul de calciu prin CT poate fi considerat un modificator al riscului în evaluarea riscului CV la pacienții asimptomatici cu DZ aflați la risc moderat. <sup>c 63</sup>	IIb	B
AngioCT-ul coronarian sau testele imagistice de stres (scintigrafia miocardică de perfuzie, RMN de stres, ecocardiografia de stres cu efort sau agenți farmacologici) pot fi luate în considerare la pacienții asimptomatici cu DZ pentru screeningul bolii coronariene. <sup>47,48,64,65,67-70</sup>	IIb	B
Indicele gleznă-braț poate fi considerat un modificator al riscului în evaluarea riscului CV. <sup>76</sup>	IIb	B
Detectarea plăcii aterosclerotice la nivel carotidian sau femural prin CT, rezonanță magnetică, poate fi considerată un modificator al riscului la pacienții cu DZ cu risc CV moderat sau crescut. <sup>c 75,77</sup>	IIb	B
Nu este recomandată evaluarea riscului CV pe baza screeningului ecografic al grosimii intimă-medie. <sup>62,73,78</sup>	III	A
Nu este recomandată evaluarea de rutină a biomarkerilor circulanți pentru stratificarea riscului CV. <sup>27,31,35-37</sup>	III	B
Nu este recomandată evaluarea riscului CV la pacienții cu DZ pe baza scorurilor de risc folosite pentru populația generală.	III	C

IGB=indice gleznă-braț; CAC=scorul de calciu al arterelor coronare; CAD=boală coronariană; CT=tomografie computerizată; CTCA=angioCT coronarian; CV=cardiovascular; BCV=boală cardiovasculară; DZ=diabet zaharat; ECG=electrocardiograma. <sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Vezi Tabelul 7.

## 6. PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU DIABET ȘI PRE-DIABET

### 6.1 Stilul de viață

#### Mesaje cheie

- Schimbările stilului de viață sunt cheia pentru prevenirea DZ și a complicațiilor sale cardiovasculare.
- Reducerea aportului caloric este recomandată pentru scăderea greutateii corporale excesive în DZ.
- Dieta mediteraneană suplimentată cu ulei de măsline și/sau nuci reduce incidența evenimentelor majore CV.
- Activitatea fizică moderată până la viguroasă cu durată  $\geq 150$  min/săptămână este recomandată pentru prevenția și controlul DZ.

Ghidurile americane și europene susțin schimbările stilului de viață ca primă măsură pentru prevenirea și tratamentul DZ.<sup>27,79,81</sup> Chiar și o pierdere modestă în greutate întârzie progresia de la pre-DZ la DZ.<sup>82,83</sup> O meta-analiză recentă din 63 de studii (n=17 272, vârsta medie 49,7 ani), a arătat că fiecare scădere ponderală cu un kilogram se asociază cu o scădere de 43% a riscului de DZT2.<sup>84</sup> Studii relativ mici ca *Finnish Diabetes Prevention Study* și *Da Qing Diabetes Prevention Study* au arătat că în TAG intervențiile de schimbarea stilului de viață scad semnificativ riscul de dezvoltare a DZT2, cu diminuarea complicațiilor vasculare în cohorta chineză.<sup>85,86</sup> Aceste concluzii sunt consolidate de rezultatele de 30 de ani ale studiului *Da Qing*.<sup>87</sup> Rezultatele urmăririi pe termen lung din *Diabetes Prevention Program* susțin ideea că intervențiile de schimbare a stilului de viață sau tratamentul cu metformin reduc semnificativ dezvoltarea DZ pe 15 ani.<sup>88</sup>

În DZ, un aport caloric redus duce la o scădere a HbA1c și ameliorează calitatea vieții.<sup>83</sup> Menținerea scăderii ponderale pe 5 ani se asociază cu o îmbunătățire susținută a HbA1c și a nivelelor lipidice.<sup>89</sup> Pentru mulți pacienți obezi cu DZ este necesară o scădere ponderală  $>5\%$  pentru îmbunătățirea controlului glicemic, nivelelor lipidice și a tensiunii arteriale (TA) 90. Rezultatele la un an ale studiului *Action for Health in Diabetes* (Look AHEAD, care a investigat efectele scăderii ponderale asupra glicemiei și a prevenirii evenimentelor cardiovasculare (CV) la pacienții cu DZ, au arătat că o scădere ponderală în medie 8,6% s-a asociat cu o reducere semnificativă a HbA1c și a factorilor de risc cardiovasculari (FRCV). Deși aceste beneficii s-au menținut 4 ani, nu au fost diferențe între cele două grupe în privința evenimentelor CV.<sup>91</sup> *The Diabetes Remission Clinical Trial* (DiRECT)—un studiu deschis, randomizat pe grup—a desemnat cabinete medicale să ofere fie un program de management al greutății (intervenție) fie de îngrijire medicală bazată pe buna

practică medicală, conform ghidurilor (control). Rezultatele au arătat că, la 12 luni, aproape jumătate din participanți s-au remis la starea de non-diabet și erau fără medicamente hipoglicemice.<sup>92</sup> Recent, s-a confirmat remisia susținută la 24 de luni a peste o treime din pacienții cu DZT2.<sup>93</sup>

Chirurgia bariatrică determină o pierdere în greutate pe termen lung și reduce DZT2 și creșterile factorilor de risc, cu efecte superioare în comparație cu efectele produse de schimbările stilului de viață și ale managementului medical intensiv.<sup>94,95</sup>

#### 6.1.1 Regimul alimentar

Distribuția nutrienților ar trebui să se bazeze pe evaluarea individualizată a obiceiurilor alimentare, preferințelor și a țintelor metabolice.<sup>81,83</sup> În studiul *Prevencion con Dieta Mediterranea* (PREDIMED) la pacienții cu risc cardiovascular crescut (49% cu DZ) dieta mediteraneană suplimentată cu ulei de măsline sau nuci a scăzut incidența evenimentelor CV majore.<sup>96</sup>

##### 6.1.1.1 Carbohidrați

Rolul dietei cu conținut scăzut de carbohidrați la pacienții cu DZ rămâne neclar. O meta-analiză recentă bazată pe 10 studii clinice randomizate, incluzând 1376 de pacienți, a arătat că efectele hipoglicemice ale dietei cu conținut scăzut și înalt de carbohidrați sunt similare la 1 an și ulterior și nu au efect semnificativ asupra greutății sau a nivelurilor de colesterol LDL.

##### 6.1.1.2 Grăsimi

Cantitatea ideală de grăsimi alimentare pentru persoanele cu DZ este controversată. Câteva studii clinice randomizate care au inclus pacienți cu DZ au arătat că modelul alimentar în stil mediteranean,<sup>96,98,99</sup> bogat în grăsimi polinesaturate și mononesaturate, poate îmbunătăți atât controlul glicemic cât și cel al lipidelor plasmatice. Suplimentele cu acizi grași n-3 nu s-au dovedit utile în îmbunătățirea controlului glicemic la persoanele cu DZ,<sup>100</sup> iar studiile clinice randomizate nu susțin recomandarea suplimentelor n-3 în prevenția primară sau secundară a BCV.<sup>101,102</sup>

Studiul *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial* (REDUCE-IT)—utilizând o doză mai mare de acizi grași n-3 (4 g/zi) la pacienți cu nivel persistent crescut al trigliceridelor, și fie cu BCV sau DZ și cel puțin un alt FRCV—a arătat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), ca obiectiv primar.<sup>103</sup> Pacienții cu DZ trebuie să respecte ghidurile recomandate populației generale privind aportul de grăsimi satura-



te, colesterol și grăsimile trans. În general, grăsimile trans trebuie evitate.

#### 6.1.1.3 Proteine

Nu este indicată ajustarea aportului zilnic de proteine la pacienții cu DZ, cu excepția celor cu boală de rinichi, când se recomandă o cantitate mai mică de proteine.

#### 6.1.1.4 Legume, leguminoase, fructe și cereale integrale

Legumele, leguminoasele, fructele și cerealele trebuie să facă parte dintr-un regim alimentar sănătos.<sup>104</sup>

#### 6.1.1.5 Consumul de alcool

O meta-analiză recentă a arătat că, în timp ce consumul de alcool în cantități mici (<100 g/săptămână) a fost asociat cu un risc scăzut de infarct miocardic (IM), nu există un nivel prag clar sub care consumul redus de alcool nu se mai asociază cu un risc scăzut pentru alte rezultate CV ca hipertensiunea arterială, accidente vasculare cerebrale și insuficiența cardiacă. Consumul moderat de alcool nu trebuie promovat, ca un mijloc de protecție împotriva BCV.<sup>27,105</sup>

#### 6.1.1.6 Cafea și ceai

Consumul de cafea peste 4 cești pe zi a fost asociat cu un risc CV mai scăzut la pacienți finlandezi cu DZ.<sup>106</sup> Excepție face prepararea prin fierbere a cafelei măcinate, care crește nivelul de colesterol.<sup>107</sup> Într-o meta-analiză din 18 studii observaționale, creșterea consumului de cafea sau ceai pare să reducă riscul de DZ.<sup>108</sup>

#### 6.1.1.7 Vitaminele și micronutrienții

Nu se recomandă suplimentarea cu vitamine sau micronutrienți pentru reducerea riscului de DZ sau a BCV la pacienți cu DZ.<sup>96,97</sup>

### 6.1.2 Activitatea fizică

Activitatea fizică întârzie conversia toleranței scăzute la glucoză în DZT2 și îmbunătățește controlul glicemic și complicațiile CV.<sup>109</sup> Antrenamentul aerob și de rezistență crește acțiunea insulinei, ameliorează controlul glicemic, al nivelurilor lipidice și al TA.<sup>110</sup> Studiile clinice randomizate susțin necesitatea accentuării rolului efortului fizic de către personalul medical<sup>111</sup> și s-a demonstrat că exercițiile aerobe sau de rezistență structurate au scăzut HbA1c cu 0,6% la pacienții cu DZ.<sup>111</sup> Studii clinice la pacienți adulți cu DZ au dovedit valoarea antrenamentului de rezistență în scăderea HbA1c și un beneficiu aditiv al antrenamentului aerob și de rezistență combinat.<sup>112</sup> Pacienții cu pre-DZ și DZ ar trebui să participe la 2 sesiuni de exerciții de rezis-

tență pe săptămână, femeile gravide cu DZ ar trebui să se angajeze într-o activitate fizică regulată de intensitate moderată.<sup>113</sup> Încurajarea de a crește activitatea fizică cu orice grad aduce beneficii, chiar un număr suplimentar de 1000 de pași/zi ar fi avantajos și poate fi un bun început pentru mulți pacienți.

### 6.1.3 Fumatul

Fumatul crește riscul de DZ,<sup>114</sup> BCV, și moarte prematură<sup>115</sup> și trebuie evitat, inclusiv fumatul pasiv.<sup>116</sup> Dacă sfatul, încurajarea și motivarea nu sunt suficiente, trebuie luată în considerare introducerea timpurie a terapiei medicamentoase, incluzând terapia de înlocuire cu nicotină, urmată de bupropion sau vareniclină.<sup>117</sup> Peste tot în lume țigările electronice sunt o nouă posibilitate de a oferi sprijin în abandonarea fumatului, cu toate că nu s-a ajuns la consens în privința eficacității și a siguranței. Programele de renunțare la fumat au eficacitate redusă la 12 luni.<sup>118</sup>

Recomandări de schimbare a stilului de viață în DZ și pre-DZ		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Încetarea fumatului ghidată de sfaturi structurate este recomandată tuturor persoanelor cu DZ și pre-DZ. <sup>27,117</sup>	I	A
Intervenția asupra stilului de viață este recomandată pentru a întârzia sau împiedica conversia de la stadiul de pre-DZ, cum ar fi TAG, la DZT2. <sup>85,86</sup>	I	A
Un aport redus de calorii este recomandat pentru scăderea greutății corporale excesive la persoanele cu pre-DZ și DZ. <sup>c 82,83,89,90</sup>	I	A
Activitatea fizică moderată până la viguroasă, în special o combinație de exerciții de tip aerob și de rezistență, cu o durată ≥150 min/săptămână, este recomandată pentru prevenția și controlul DZ, cu excepția cazurilor în care aceasta este contraindicată, cum ar fi existența unor comorbidități severe asociate sau o speranță scăzută de viață. <sup>d 110,111-113,119</sup>	I	A
O dietă mediteraneană, bogată în grăsimi polinesaturate și mononesaturate, trebuie să fie luată în considerare pentru reducerea evenimentelor CV. <sup>96,97</sup>	IIa	B
Suplimente de vitamine sau micronutrienți pentru a reduce riscul de DZ sau de BCV la pacienții cu DZ nu sunt recomandate. <sup>79,120</sup>	III	B

CV= cardiovascular; BCV= boli cardiovasculare; DZ= diabet zaharat; TAG= toleranță alterată la glucoză; DZT2= diabet zaharat tip 2;  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.  
<sup>c</sup> Un obiectiv comun pentru pacienții obezi cu DZ este de a pierde 5% din greutatea inițială.  
<sup>d</sup> Se recomandă ca toți indivizii să reducă sedentarismul, prin alternarea perioadelor de activitate sedentară cu activitate fizică moderată până la viguroasă în pusee de ≥10 min (în general echivalent cu 1000 de pași).

### Lacune în evidență

- Aderența la schimbările stilului de viață.
- Etnicitatea și regimul alimentar.
- Efectele măsurilor legate de stilul de viață și rezultatele clinice.
- Sfaturile legate de stilul de viață în diferite stadii ale vieții de ex. pacienții fragili și vârstnici.
- Intervenții de exerciții fizice personalizate în diferite grupuri etnice și categorii de pacienți.

## 6.2 Glucoza

### Mesaje cheie

- Controlul glucozei cu atingerea unui nivel aproape normal al HbA1c (<7,0% sau <53 mmol/mol) va reduce complicațiile microvasculare la pacienții cu DZ.
- Un control mai strict al valorilor glicemice inițiat timpuriu la pacienții tineri cu DZ duce la reducerea evenimentelor CV pe o perioadă de 20 de ani.
- Țintele mai puțin riguroase trebuie luate în considerare la pacienții vârstnici în mod personalizat și la cei cu comorbidități severe sau cu BCV avansată.

### 6.2.1 Ținte glicemice

O meta-analiză a trei studii majore—*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)* și *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)*—sugerează că în DZT2 o reducere a HbA1c cu 1% se asociază cu o scădere de 15% a riscului relativ de IM non-fatal, fără efecte benefice asupra accidentelor vasculare cerebrale, CV sau mortalitatea generală<sup>121</sup> sau spitalizarea pentru IC.<sup>122</sup>

Controlul intensiv glicemic a fost benefic în privința evenimentelor CV la pacienți cu durată scurtă de DZ, valori de bază ale HbA1c mai reduse și fără BCV.<sup>122</sup> În plus, studiul *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC) (T1DM)* și *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* și *VADT (T2DM)* au arătat că este nevoie o urmărire pe termen lung (≤20 ani) pentru a demonstra efectele benefice asupra complicațiilor macrovasculare și că un control glicemic precoce se asociază cu beneficii CV pe termen lung (efect de moștenire).<sup>123</sup> O țintă a HbA1c sub <7% (<53 mmol/mol) reduce complicațiile micro-vasculare, în timp ce dovezile pentru o valoare țintă a HbA1c pentru reducerea riscului macrovascular sunt mai puțin convingătoare. Cu toate acestea, țintele HbA1c trebuie individualizate, cu obiective mai stricte în cazul pacienților tineri [6,0-6,5% (42-48 mmol/mol)] cu o durată scurtă a DZ și fără BCV, dacă se pot obține fără hipoglicemie semnificativă. Obiective mai puțin stricte [de ex. <8% (64 mmol/mol) sau <9% (75 mmol/mol)] ar fi adecvate pentru pacienții vârstnici cu DZ de lungă durată și speranță limitată de viață și fragili cu multiple comorbidități, inclusiv episoade hipoglicemice.

### 6.2.1.1 Ținte glicemice adiționale

Testarea glicemiei post-prandiale ar trebui recomandată pacienților care au valori ale glicemiei pre-prandiale la țintă, dar HbA1c peste țintă. Mai multe studii epidemiologice au arătat că valorile ridicate post-provocare (2 h TTGO) sau valorile glicemiei post-prandiale sunt asociate cu un risc CV mai mare, independent de GB.<sup>124,126</sup> Studiile intervenționale nu au reușit să susțină rolul glicemiei post-prandiale ca FRCV independent de HbA1c. Studiul *The Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (HEART2D)*, un studiu randomizat, care a repartizat pacienții cu DZ după un IM acut în ultimele 21 de zile la regimuri de insulină care vizau fie glicemia pre-prandială sau fie cea post-prandială, a găsit diferențe în GB, diferențe mai mici decât cele așteptate în glicemia post-prandială, nivele similare de HbA1c și nici o diferență în riscul evenimentelor CV viitoare.<sup>127</sup> Cu toate acestea, într-o analiză post-hoc, acest risc a fost semnificativ mai mic la pacienții mai în vârstă tratați cu un regim de insulină care ținea glicemia post-prandială.<sup>128</sup> Studiul *ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation)*, la pacienții chinezi cu boală coronariană și TAG, a arătat că acarboza nu a redus riscul de evenimentelor cardiovasculare majore, dar a redus incidența DM cu 18%.<sup>129</sup>

Variabilitatea GB este un predictor puternic al mortalității generale, dar și al cauzelor de mortalitate legate de BCV la pacienți cu DZ, sugerând că managementul variabilității glicemiei poate deveni o țintă adițională.<sup>130</sup> În brațul intensiv al studiului *ADVANCE*, o creștere a HbA1c și variabilitatea GB au fost asociate cu riscul de evenimente macro-vasculare.<sup>131</sup> În DZ tratat cu insulină, o asociere între variabilitatea GB și mortalitatea totală a fost de asemenea raportată la populația comună din studiul *Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE)*.<sup>132</sup> Variabilitatea glicemiei crește în prezența pre-DZ.<sup>133</sup> Cu toate acestea, rolul variabilității glicemiei în BCV este greu de disecat. La pacienții cu DZ, glicemia medie și HbA1c sunt mai puternic asociate cu factorii de risc CVD decât GB, nivelurile de glicemie post-prandiale sau determinări ale variabilității glicemiei folosind monitorizarea continuă a glicemiei.<sup>134</sup> Medicamentele care reduc excursiile post-prandiale ale glucozei, incluzând agonști ai receptorilor glucagon-like-peptid 1 (GLP1-RA), inhibitori ai dipeptidil-peptidazei-4 (DPP4) și ai co-transportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), par o moda-

litate atractivă de a reduce variabilitatea glucozei.<sup>135</sup>

### 6.2.2 Agenți de scădere a glucozei

Agenții terapeutici care gestionează hiperglicemia pot fi caracterizați în general ca aparținând unuia dintre cele cinci grupuri: (i) sensibilizatori ai insulinei (metformină și pioglitazonă); (ii) furnizorii de insulină (insulină, sulfoniluree și meglitinide); (iii) terapii pe bază de incretină (GLPI-RA și inhibitori DPP4); (iv) inhibitor al absorbției de glucoză gastro-intestinală (acarboză); și (v) inhibitori ai recaptării renale a glucozei (inhibitori SGLT2). Pentru detalii suplimentare, vezi secțiunile 7.1.1 și 7.1.2.

### 6.2.3 Considerații speciale

#### 6.2.3.1 Hipoglicemie

Deși studiile sugerează o asociere între hipoglicemie și evenimente CV, nu există dovezi clare de causalitate. Prevenirea hipoglicemiei rămâne critică, în special în cazul bolilor avansate sau al BCV (inclusiv IC), pentru a reduce riscul de aritmii și ischemie miocardică.<sup>136</sup> Câteva studii, inclusiv *Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 (DIGAMI 2)*,<sup>137</sup> *ADVANCE*,<sup>138</sup> și *Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN)* au indicat că hipoglicemia severă este asociată cu un risc crescut de deces și cu un prognostic CV mai prost<sup>139</sup>, în timp ce DEVOTE a raportat scăderea hipoglicemiilor, dar a eșuat a arăta o diferență în evenimentele cardiovasculare majore.<sup>140</sup>

#### 6.2.3.2 Monitorizarea glucozei

Auto-monitorizarea structurată a glicemiei și monitorizarea continuă a glucozei sunt instrumente valoroase pentru îmbunătățirea controlului glicemic.<sup>141</sup> S-a arătat că glicemia ambulatorie electronică<sup>142</sup> reduce timpul petrecut în hipoglicemie și crește perioada în care glicemia este în intervalul recomandat.<sup>142-144</sup>

Recomandări pentru controlul glicemic în DZ		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă controlul strict al glicemiei, cu atingerea unui nivel aproape normal al HbA1c (<7,0% sau <53 mmol/mol), pentru a reduce complicațiile microvasculare la indivizii cu DZ.	I	A
Se recomandă ca țintele HbA1c să fie individualizate în funcție de durata DZ, prezența comorbidităților și vârsta pacientului.	I	C
Evitarea hipoglicemiei este recomandată.	I	C
Auto-monitorizarea structurată și/sau monitorizarea continuă a glicemiei trebuie luate în considerare pentru a facilita un control glicemic optim.	IIa	A

O țintă a HbA1c <7,0% (sau <53 mmol /mol) ar trebui să fie luată în considerare pentru a preveni complicațiile macrovasculare la pacienții cu DZ.	IIa	C
DZ=diabet zaharat; HbA1c=hemoglobina A1c.		
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

### Lacune în evidență

- Sunt necesare mai multe cercetări pentru a defini o țintă „personalizată” pentru pacienții cu DZ.
- Rolul noilor tehnologii de monitorizare a glucozei (monitorizare continuă a glucozei și glucoză electronică ambulatorie) în controlul glicemiei post-prandiale și variabilitatea glucozei trebuie să fie definite.
- Rolul acestor noi tehnologii în prevenirea complicațiilor DM trebuie testat.

### 6.3 Tensiunea arterială

#### Mesaje cheie

- Obiectivul TA este să atingă o valoare sistolică (TAS) de 130 mmHg la pacienții cu DZ și <130 mmHg dacă aceasta este tolerată, dar nu <120 mmHg. La persoanele în vârstă (cu vârsta peste 65 de ani), obiectivul este de a menține TAS în intervalul 130 -139 mmHg.
- Ținta pentru TA diastolică (TAD) este <80 mmHg, dar nu <70 mmHg.
- Un control optim al TA reduce riscul complicațiilor micro- și macrovasculare.
- Informații în ceea ce privește schimbările stilului de viață trebuie furnizate tuturor pacienților cu DZ și hipertensiune arterială.
- Evidențele puternice bazate pe dovezi susțin includerea în schema terapeutică a acestor pacienți a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor de angiotensină (sartani) în cazul pacienților cu intoleranță la IECA.
- Adesea, controlul TA necesită terapie medicamentoasă multiplă, cu blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, blocant al canalelor de calciu și diuretic. Ca primă linie de tratament se recomandă dubla terapie.
- Combinația dintre IECA și sartani nu este recomandată.
- În pre-DZ, riscul de apariție a DZ este mai mic în cazul pacienților care urmează tratament cu blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, decât cu beta-blocante sau diuretice.
- Pacienții cu DZ care urmează tratament cu combinații de antihipertensive trebuie încurajați să își auto-monitorizeze TA.

Prevalența hipertensiunii arteriale este ridicată la pacienții cu DZ, ajungând la <67% după 30 de ani de DZT1<sup>152</sup> și >60% în DZT2. Mediatorii creșterii BP la pacienții cu DZ implică factori legați de obezitate, inclusiv hiperinsulinemia.<sup>153</sup>

#### 6.3.1 Ținte terapeutice

Studiile clinice randomizate au arătat beneficiile (reducerea accidentului vascular cerebral, evenimentelor coronariene și a bolii renale) scăderii TAS la <140 mmHg și a TAD la <90 mmHg la pacienții cu DZ. Într-o meta-analiză a 13 studii clinice randomizate care a inclus pacienți cu DZ sau pre-DZ, o reducere a TAS la 131-135 mmHg a redus riscul de mortalitate totală cu 13%, în timp ce controlul intensiv al TA (<130 mmHg) a fost asociat cu o mai mare reducere a AVC, dar nu a redus alte evenimente.<sup>154</sup> Într-o meta-analiză,

tratamentul antihipertensiv a redus semnificativ mortalitatea, boala coronariană, IC și accidentul vascular cerebral la o TAS medie de 138 mmHg, în timp ce doar accidentul vascular cerebral a fost redus semnificativ, la o TAS medie de 122 mmHg.<sup>155</sup> Reducerea TAS la <130 mmHg poate fi benefică la pacienții cu un risc deosebit de mare de evenimente cerebrovasculare, cum ar fi cei cu antecedente de accident vascular cerebral.<sup>154,157</sup> Studiul de urmărire după 10 ani de la UKPDS a raportat că nu există nici o persistență a beneficiilor perioadei precoce de control strâns al TA în ceea ce privește evenimentele macrovasculare, moartea și complicațiile microvasculare, în timp ce diferențele inițiale dintre grupurile de TA nu s-au menținut.<sup>149</sup> În studiul ADVANCE, combinația dintre perindopril și indapamidă a redus mortalitatea, iar beneficiul era încă prezent, dar atenuat, la sfârșitul celor 6 ani de urmărire după încheierea studiului, fără să existe vreo diferență între sexe.<sup>159</sup> Astfel, un control optim al TA este important în reducerea riscului de complicații micro și macrovasculare și trebuie menținut ca aceste beneficii să fie susținute.

La pacienții cu DZ care beneficiază de medicamente care scad TA, se recomandă ca TA la cabinet să fie ținută la TAS de 130 mmHg și mai mică dacă este tolerat. La pacienții mai în vârstă (> 65 de ani), intervalul

ținută de TAS trebuie să fie între 130-140 mmHg dacă este tolerat. La toți pacienții cu DZ, TAS nu trebuie scăzută la <120 mmHg și TAD nu trebuie coborâtă la <80 mmHg.<sup>160</sup>

### 6.3.2 Managementul hipertensiunii arteriale

#### 6.3.2.1 Efectele modificării stilului de viață și a scăderii ponderale

Reducerea aportului de sodiu (la <100 mmol/zi); diete bogate în zarzavaturi, fructe și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi și dietele mediteraneene au dovedit toate că îmbunătățesc controlul TA.<sup>161,163</sup> Ca urmare a intervenției de antrenament pe termen lung, se observă reduceri modeste, dar semnificative ale TA sistolice (cu -7 mmHg) și a celei diastolice (cu -5 mmHg). În mod ideal, o prescriere de exercițiu menită să scadă TA la indivizii cu TA normală sau hipertensiune arterială ar include o combinație între exercițiile preponderent aerobe și antrenament dinamic de rezistență.<sup>164</sup>

După o intervenție chirurgicală bariatrică a fost observată o îmbunătățire marcată a FRCV (hipertensiune arterială, dislipidemie, inflamație și DZ), asociată cu o pierdere marcată în greutate.<sup>165</sup> În studiul Look AHEAD, cei care au pierdut între 5 și <10% din greutatea corporală au avut șanse mari de a obține o scă-

Testul mesei înclinate		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Indicații</b>		
Testul Tilt ar trebui considerat în cazul pacienților cu sincopă reflexă, HO, STOP sau PSP. <sup>23,24,105-109,111-117</sup>	IIa	B
Testul Tilt ar putea fi utilizat pentru a educa pacienții să recunoască simptomele și să efectueze manevrele fizice de contracopresiune. <sup>119-121</sup>	IIb	B
<b>Criterii diagnostice</b>		
Sincopa reflexă, HO, STOP sau PSP ar trebui considerate probabile dacă testul Tilt reproduce simptomele împreună cu pattern-ul circulator caracteristic acestor condiții. <sup>23,24,105-109,111-117</sup>	IIa	B
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un răspuns negativ la testul mesei înclinate nu exclude diagnosticul de sincopă reflexă.</li> <li>• Deși sensibilitatea și specificitatea sunt la niveluri acceptabile la pacienții cu SVV sau la pacienții sănătoși de control, în determinările din sincopa de origine necunoscută, testul Tilt sugerează o susceptibilitate la hipotensiune, ce poate exista nu doar în sincopa reflexă, ci și în alte cauze de sincopă, inclusiv în unele forme de sincopă cardiacă. Conceptul de susceptibilitate la hipotensiune are utilitate clinică mai importantă decât diagnosticul în sine, deoarece prezența sau absența susceptibilității hipotensive joacă un rol major în ghidarea terapiei de stimulare cardiacă la pacienții afectați de sincopa reflexă și în managementul terapierilor hipotensive, care sunt frecvent prezente la pacienții vârstnici cu sincopă (vezi secțiunile 5.1 și 5.2).</li> <li>• Un răspuns pozitiv cardioinhibitor la testul Tilt prezice cu probabilitate înaltă o sincopă spontană cu asistolă, acest rezultat fiind relevant pentru implicațiile terapeutice când pacing-ul cardiac este luat în considerare (vezi secțiunea 5.2.6) În schimb, prezența unui răspuns pozitiv vasodpresor, răspuns mixt sau chiar un răspuns negativ, nu exclud prezența asistolei în timpul sincopei spontane.<sup>122,123</sup></li> <li>• Testul Tilt poate fi folositor în diferențierea sincopei de mișcările anormale din epilepsie.<sup>137</sup></li> <li>• Testul Tilt poate avea valoare în diferențierea sincopei de căderi.<sup>23</sup></li> <li>• Testul Tilt poate fi de ajutor în deosebirea sincopei de PSP. În suspiciunea de PSP, testul Tilt ar trebui efectuat preferabil împreună cu monitorizare EEG; o EEG normală ajută la confirmarea diagnosticului.<sup>116,117</sup> În absența unei EEG, o înregistrare video ar fi de ajutor pentru confirmarea diagnosticului.</li> <li>• Testul Tilt nu ar trebui folosit pentru evaluarea eficienței terapiei farmacologice.<sup>118</sup></li> </ul>		
EEG=electroencefalogramă; HO=hipotensiune ortostatică; STOP=sindromul de tahicardie posturală ortostatică; PSP =pseudosincopa psihogenă, SVV=sincopa vasovagală.		

dere de 5 mmHg în TAS și TAD.<sup>166</sup>

### 6.3.2.2 Tratamentul farmacologic

Dacă TAS măsurată în cabinet este  $\geq 140$  mmHg și/ sau TAD  $\geq 90$  mmHg, terapia medicamentoasă este necesară în combinație cu terapia non-farmacologică. Toate medicamentele antihipertensive disponibile (cu excepția beta-blocantelor) pot fi folosite, dar toate datele susțin utilizarea blocanților SRAA, în mod particular la pacienții cu afectarea organelor țintă (albuminurie sau HVS).<sup>167,170</sup> Controlul TA necesită frecvent terapie medicamentoasă combinată între un blocant al SRAA și un blocant al canalelor de calciu sau diuretic, în timp ce combinația IECA cu un BRA nu este recomandată.<sup>171</sup> O combinație între două sau mai multe medicamente în doză fixă într-o singură pastilă trebuie luată în considerare, pentru a îmbunătăți aderența. Combinația beta-blocant / diuretic favorizează dezvoltarea DZ și trebuie evitată în pre-DZ, cu excepția cazului în care are indicație din alte motive. Dintre beta-blocante, nebivololul a dovedit că nu afectează sensibilitatea la insulină la pacienții cu sindrom metabolic.<sup>172</sup>

O meta-analiză în care IEC sau BRA-uri au fost comparate cu placebo a arătat o incidență redusă a DZ cu debut nou [risc relativ 0,8, interval de încredere 95% (IC) 0,8-0,9; P <0,01] și mortalitate CV (risc relativ 0,9, IC 95% 0,8-1,0; P <0,01) pe terapia activă.<sup>173</sup> La pacienții cu pre-DZ, ramipril nu a redus semnificativ incidența DZ, dar a crescut semnificativ regresia la normoglicemie.<sup>174</sup> La pacienții cu TAG, valsartan a redus semnificativ incidența DZ cu debut nou.<sup>175</sup>

### 6.3.2.3 Modificările TA sub tratament hipoglicemiant

Studiile care au testat agoniștii receptorilor GLPI au demonstrat scădere ușoară, dar semnificativă a TA, datorată parțial pierderii în greutate. În studiul *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*, s-a observat o scădere susținută (TAS/TAD 1,2/0,6 mmHg), cu o ușoară creștere a frecvenței cardiace (3 b.p.m.).<sup>177</sup> Efectele de reducere a TA ale acestor medicamente trebuie luate în considerare în managementul TA.

### Lacune în evidență

- Nu sunt cunoscute țintele terapeutice optime pentru pacienții tineri cu DZ tip 1, DZ tip 2 recent depistat, respectiv DZ și cardiopatie ischemică.
- Rolul stabilizării sau reversibilității atingerilor de organ țintă (albuminuria, HVS și stiffnessul arterial), dincolo de controlul valorilor TA nu este cunoscută.
- Utilizarea GLPI-RA și a inhibitorilor SGLT2 afectează algoritmele curente de tratament al HTA?
- Nu cunoaștem cum afectează prognosticul cardiovascular interacțiunea GLPI-RA și inhibitorii SGLT2 cu tratamentul antihipertensiv.

## 6.4 Lipidele

### Mesaje cheie

- Statinele previn eficient incidența evenimentelor CV și reduc mortalitatea CV, iar utilizarea lor este asociată cu un număr limitat de efecte adverse. Din cauza profilului de risc ridicat al pacienților cu DZ, tratamentul intensiv cu statine trebuie utilizat în mod individualizat.
- În prezent, statinele rămân terapia de bază în tratamentul hipolipemiant la pacienții cu DZ.
- Ezetimib sau un inhibitor al propotein-convertazei subtilisină / kexină tip 9 (PCSK9) asociat unei statine - sau în monoterapie, în caz de intoleranță documentată la statine - contribuie la reducerea în continuare a LDL-C la pacienții cu DZ, îmbunătățind astfel prognosticul CV și reducând mortalitatea CV.

Un grup de anomalii ale lipidelor și apolipoproteinelor însoțește DZ. Cele două componente de bază sunt creșterea moderată a trigliceridelor preprandiale și postprandiale și scăderea HDL-colesterolului. Alte caracteristici cuprind creșterea lipoproteinelor bogate în trigliceride, incluzând chilomicronii și resturi de lipo-proteine cu densitate foarte mică și niveluri normale până la ușor ridicate de LDL-C, cu particule lipoproteice mici și dense. În DZ tip I bine controlat, nivelele HDL-C tind să fie normale (sau chiar ușor crescute), la fel ca și nivelele plasmatiche ale trigliceridelor.<sup>186</sup>

### 6.4.1 Medicamente hipolipemiente

#### 6.4.1.1 Statinele

Date elocvente au demonstrat eficacitatea statinelor în prevenirea evenimentelor CV și reducerea mortalității CV la pacienții cu DZ, cu eficiență similară la ambele sexe. O metaanaliză care a cuprins 18 686 de pacienți cu DZ a demonstrat că o reducere a LDL-C indusă de statină cu 1,0 mmol/l (40 mg/dL) a fost asociată cu o reducere de 9% a mortalității de toate cauzele și cu o reducere de 21% a incidenței evenimentelor CV majore.<sup>187</sup> Beneficii similare au fost observate atât în DZT1 cât și în DZT2. La pacienții cu sindrom coronarian acut, tratamentul intens cu statine a condus la o reducere a mortalității de toate cauzele și a mortalității CV și a contribuit la încetinirea

progresiei plăcii de ateroscleroză.<sup>188</sup> În DZTI și în DZT2 cu debut la tineri nu avem evidențe destule privind vârsta la care ar trebui să fie inițiată terapia cu statine. Ca abordare generală statinele nu sunt indicate în sarcină<sup>189,190</sup> și se vor evita la pacientele cu DZTI sau DZT2 care planifică o sarcină. În absența leziunilor vasculare și în particular a microalbuminuriei, pare rezonabilă începerea terapiei cu statine după vârsta de 30 de ani. Înainte de această vârstă terapia cu statine se va indica în mod individualizat luând în considerare prezența microalbuminuriei a leziunilor de organ țintă și nivelul LDL-C.

Statinele sunt sigure și, în general, bine tolerate. Evenimentele adverse, cu excepția simptomelor musculare, sunt rare. În majoritatea cazurilor de mioopatie sau rabdomioliză, există interacțiuni medicamentoase cu o doză mai mare decât cea standard de statină sau o combinație cu gemfibrozil.<sup>191,192</sup> Evidențele indică faptul că majoritatea pacienților care raportează intoleranță (70- 90%) vor putea beneficia de acest tratament după reintroducere.<sup>193-196</sup> Se va reîncerca introducerea aceleiași statine în cazul în care nu avem creșterea creatin kinazei. Evidențele arată o rată mai scăzută de evenimente adverse cu doze mici de rosuvastatină sau pravastatină.<sup>193-196</sup>

Tratamentul cu statine a fost asociat cu creșterea DZ nou depistat, pentru fiecare mmol/l de scădere (40 mg/dl) a LDL de către statine conversia la DZ crește cu 10%.<sup>197,198</sup> Riscul de DZ nou depistat crește cu vârsta și se limitează la cei care sunt deja la risc crescut de a dezvolta DZ.<sup>199</sup> Cu toate acestea, beneficiile în ceea ce privește reducerea evenimentelor CV depășesc cu mult riscurile terapiei cu statine, acest lucru a fost confirmat la pacienții cu risc CV scăzut.<sup>187</sup>

#### 6.4.1.2 Ezetimib

O intensificare suplimentară a scăderii LDL-C are loc prin asocierea ezetimibului cu o statină. În studiul *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)*, o reducere semnificativă a ratei evenimentelor primare (HR 0,85, 95% IC 0,78-0,94) pentru pacienții post-SCA cu DZ care au primit simvastatină plus ezetimib a fost raportată, cu un efect benefic mai puternic la pacienții diabetici decât la non-diabetici. Rezultatele acestui subgrup au fost determinate în principal de o scădere a incidenței IMA și a accidentului vascular cerebral ischemic.<sup>200,201</sup> Combinația de ezetimib+statină trebuie recomandată pacienților cu DZ cu SCA recent, în special atunci când statina singură nu este suficientă pentru a reduce valorile LDL-C la <1,4 mmol/L (55 mg/dL).

Recomandări pentru managementul hipertensiunii arteriale la pacienții cu pre-diabet și diabet		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Ținte terapeutice</b>		
Se recomandă medicație antihipertensivă pentru pacienții diabetici dacă TA de cabinet este >140/90 mmHg. <sup>155,178-180</sup>	I	A
Se recomandă tratament individualizat pentru pacientul diabetic și hipertensiv. TA țintă este de 130 mmHg și <130 mmHg dacă este tolerată, dar nu <120 mmHg. La vârstnici (>65 ani), TAS țintă este între 130 - 139 mmHg. <sup>155,159,160,181-183</sup>	I	A
Se recomandă TAD țintă <80 mmHg, dar nu sub <70 mmHg. <sup>160</sup>	I	C
TAS țintă sub <130 mmHg se poate lua în considerare la pacienți cu risc particular mai mare de accident cerebrovascular, ca de exemplu cei cu antecedente de AVC. <sup>154-157,173</sup>	IIb	C
<b>Tratament și reevaluare</b>		
Schimbarea stilului de viață [scădere ponderală la supraponderali, activitate fizică, limitarea consumului de alcool, restricție de sare, creșterea consumului de fructe (ex. 2,3 porții), legume (ex. 2,3 porții), lactate cu conținut scăzut de grăsimi] este recomandată la pacienții hipertensivi diabetici și pre-diabetici. <sup>161-163,166</sup>	I	A
Un blocant al sistemului RAAS (IECA sau sartan) se recomandă pentru tratamentul HTA la diabetici mai ales în prezența microalbuminuriei, albuminuriei, proteinuriei sau a hipertrofiei ventriculare stângi. <sup>167-170</sup>	I	A
Se recomandă ca tratamentul să fie inițiat cu o combinație între un blocant RAAS și un calciu blocant sau un diuretic tiazidic/tiazid-like. <sup>167-171</sup>	I	A
La pacienții cu GBM sau TAG, blocantele SRAA se vor prefera în fața betablocanților și diureticilor pentru a reduce riscul diabetului zaharat la debut. <sup>173-175</sup>	IIa	A
Se va lua în considerare efectul antihipertensiv al GLPI-RA și a inhibitorilor SGLT2.	IIa	C
Auto-monitorizarea la domiciliu a TA se va considera la pacienții diabetici sub tratament antihipertensiv pentru a testa controlul adecvat al valorilor TA. <sup>184</sup>	IIa	C
Monitorizarea pe 24 ore a valorilor TA (ABPM) se va considera pentru depistarea patternurilor anormale de variabilitate și pentru ajustarea medicației antihipertensive. <sup>185</sup>	IIa	C
<small>ABPM = monitorizare ambulatorie pe 24 ore a valorilor tensionale; IEC = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; GLPI-RA = agonist al receptorului glucagon-like peptide-1; GBM = glicemie bazală modificată; TAG = toleranță alterată la glucoză; SRAA = sistem renină angiotensină aldosteron; TAS = tensiune arterială sistolică; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2.</small>		
<small><sup>a</sup> Clasa de recomandare <sup>b</sup> Nivel de evidență.</small>		

#### 6.4.1.3 Inhibitorii proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9

O terapie inovatoare hipolipemiantă sunt inhibitorii PCSK9, care reduc LDL-C într-o măsură fără precedent. În studiul ODYSSEY DM-INSULIN (eficacitatea și siguranța Alirocumab la persoanele tratate cu insulină cu diabet zaharat de tip 1 sau de tip 2 și risc cardiovascular înalt), alirocumab, comparativ cu placebo, a redus LDL-C cu 50% la pacienții cu DZ după 24 de săptămâni de tratament.<sup>202</sup> În studiul FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), pacienții cu boli cardiovasculare constituite aflați sub tratament cu statine au fost randomizați la o doză fixă de evolocumab sau placebo. Rezultatele au demonstrat că end-pointul principal compozit (moarte CV, IM, accident vascular cerebral, spitalizare pentru angină instabilă sau revascularizare coronariană) a fost semnificativ redus.<sup>203,204</sup> Rezultate similare au fost obținute din studiul ODYSSEY (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), care a randomizat pacienți cu CVD și LDL-C >1,8 mmol/l (70 mg/dL) în pofida tratamentului intensificat cu statine, pentru tratament cu alirocumab sau placebo, cu titrarea dozei substanței active urmărind un nivel LDL-C țintă de 0,6-1,3 mmol/L (25-50 mg/dL). Alirocumab a redus semnificativ riscul de end-point compozit primar (moarte CV, IM, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru angină instabilă) comparativ cu placebo, cu cel mai mare beneficiu absolut observat la pacienții cu niveluri inițiale de LDL-C >2,6 mmol/l (100 mg/dL).<sup>205</sup> Într-o analiză de subgrup a studiului ODYSSEY OUTCOMES, pacienții cu DZ (n = 5444) au înregistrat o reducere dublă a riscului absolut față de cei cu pre-diabet (n = 8246) și non-DZ (n = 5234) (2,3% versus 1,2%).<sup>206</sup> În prezent, aceste rezultate ar trebui considerate ca rezultate exploratorii.

#### 6.4.1.4 Fibratii

La pacienții cu nivel ridicat de trigliceride [ $>2,3$  mmol/L (200 mg/dL)], schimbarea stilului de viață (cu accent pe reducerea greutății și consumului de alcool, dacă este necesar) și îmbunătățirea controlului glicemic sunt principalele ținte. Atât studiul FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) cât și studiul ACCORD au demonstrat că administrarea de fenofibrat în asocieră cu statine a redus semnificativ evenimentele CV, dar numai la pacienții care au avut atât trigliceride crescute, cât și nivel scăzut de HDL-C.<sup>191,207</sup> Gemfibrozil trebuie evitat din cauza riscului de

miopatie. O meta-analiză a studiilor cu fibratii a raportat o reducere semnificativă a IM-ului non-fatal, fără efect asupra mortalității.<sup>208</sup> Fibratii pot fi administrați la pacienții cu DZ care sunt intoleranți la statină și au un nivel ridicat de trigliceride. Dacă trigliceridele nu sunt controlate cu statine sau fibratii, se pot utiliza acizi grași omega-3 în doză mare (4 g/zi de acid icosa-pent-etic).<sup>209,103</sup>

#### Lacune în evidență

- Ținta optimă de LDL va trebui stabilită.
- Efectul fibratilor asupra evenimentelor CV la pacienții cu trigliceride peste  $>2,3$  mmol/L sunt necunoscute.
- Rolul inhibitorilor PCSK9 la pacienții cu DZ rămâne de elucidat în continuare.

### 6.5 Antiagregantele plachetare

#### Mesaje cheie

- Pacienții cu DZ și boală CV simptomatică vor fi tratați în același mod ca pacienții fără DZ.
- La pacienții cu DZ și risc CV moderat nu se recomandă tratament cu aspirină pentru prevenție primară.
- La pacienții cu DZ și risc CV înalt/foarte înalt aspirina poate fi considerată pentru prevenție primară.

Au fost descrise mai multe anomalii cu privire la funcția plachetară *in vivo* și *ex vivo*, respectiv activarea plachetară crescută la pacienții cu DZ. Hiperglicemia,<sup>216</sup> inflamația de grad scăzut<sup>217</sup> și oxidarea crescută pot contribui la activarea trombocitelor *in vivo* și la reacția modificată la medicamentele antitrombotice la pacienții cu DZ. Cu toate acestea, au fost descrise anomalii ale trombocitelor și o slabă acțiune a medicamentelor antiplachetare la pacienții cu DZ cu un control metabolic adecvat.<sup>218-220</sup> Dismegakaryopoieza poate caracteriza DZ, ceea ce duce la creșterea masei plachetare,<sup>221</sup> un raport modificat între numărul de trombocite și volumul acestora,<sup>221,222</sup> aneuploidia megacariocitelor<sup>223</sup> și creșterea numărului trombocitelor reticulate în sângele periferic.<sup>219</sup> Adicional, generarea trombinei plachetare apare îmbunătățită, tipul de cheag pare a fi modificat, iar fibrinoliza redusă la pacienții cu DZ.<sup>224</sup>

#### 6.5.1 Aspirina

Aspirina este un inhibitor permanent al ciclooxigenazei I și a agregării plachetare dependente de tromboxan A<sub>2</sub>.<sup>225</sup> Studii mici de confirmare a conceptului de bază, farmacodinamice randomizate au arătat consistent că aspirina în doză redusă administrată odată pe zi nu e suficientă pentru inhibarea activității plachetare dependentă de ciclooxigenaza I la pacienții cu DZ<sup>218-220,226</sup> și turnover plachetar crescut.<sup>219</sup> Aceasta ar susține testarea unor regimuri diferite [de ex. b.i.d.

(de două ori pe zi)] de aspirină în doze mici la pacienții cu DZ în studii clinice randomizate controlate.

### 6.5.1.1 Prevenție primară

Cu toate că aspirina are beneficii incontestabile în prevenția secundară a BCV (vezi secțiunea 6.5.1.2), situația este mai puțin clară în prevenție primară. În 2009, the Antithrombotic Trialists' Collaboration a publicat o meta-analiză a unor studii de prevenție primară cuprinzând 95000 de pacienți cu risc scăzut.<sup>227</sup> Au raportat o scădere cu 12% a evenimentelor cardiovasculare cu aspirină, dar cu creșterea semnificativă a sângerărilor majore, care pun la îndoială utilizarea aspirinei în aceste circumstanțe. Alte studii au raportat reducere similară, mai mică sau nici o reducere a evenimentelor cardiovasculare, însă toate au raportat creșterea consistentă a riscului de sângerări majore.<sup>228,229</sup> Studiile au arătat un risc similar de hemoragii la ambele sexe și o reducere similară a evenimentelor cardiovasculare de 12%, care a fost dată de scăderea semnificativă a AVC la femei, respectiv a IM la bărbați.<sup>229</sup> Studii mari recente la pacienți cu risc moderat care au exclus pacienții cu DZ<sup>230</sup> respectiv altele care au recrutat specific numai pacienți cu DZ,<sup>231</sup> au fost incapabili să demonstreze beneficiul utilizării aspirinei în prevenție primară. Studiul ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) a randomizat 15 480 pacienți cu DZ fără boală cardiovasculară evidentă

pentru aspirină 100 mg odată pe zi sau placebo.<sup>231</sup> Criteriul primar de eficiență (IM, AVC, AIT sau mortalitate de orice cauză) a intervenit la 658 pacienți (8,5%) tratați cu aspirină vs. 743 (9,6%) cu placebo (rate ratio 0,88, 95% IC 0,79-0,97; p=0,01). Sângerarea majoră a apărut la 314 (4,1%) pacienți pe aspirină vs. 245 (3,2%) pe placebo (rate ratio 1,29, 95% IC 1,09-1,52; p=0,003). Nu au fost diferențe în hemoragiile fatale și în hemoragiile intracraniene, respectiv o proporție semnificativă (25%) a hemoragiilor majore definite în studiul ASCEND au fost localizate la nivelul tractului digestiv superior. Raportul number needed to treat/number needed to harm a fost de 0,8. O meta-analiză recentă a demonstrat că inhibitorii de pompă de proton asigură protecție substanțială față de sângerările gastrointestinale cu un risc relativ de 0,2.<sup>232</sup> Trebuie menționat că numai unul din patru pacienți în studiul ASCEND a fost tratat cu IPP și o utilizare la scară mai largă ar putea amplifica beneficiile aspirinei în prevenție primară.

S-a sugerat recent că greutatea corporală crescută<sup>233</sup> poate reduce sensibilitatea la aspirină, precum și la clopidogrel, necesitând doze zilnice mai mari.<sup>234</sup> Datele farmacocinetice sugerează un grad mai mic de inhibare a trombocitelor, în special la pacienții cu obezitate moderată sau severă.<sup>234</sup> Cu toate acestea, rămâne de stabilit beneficiul regimurilor antiplachetare intensificate la pacienții obezi cu DZ.

Recomendări pentru managementul dislipidemiei cu medicație hipolipemiantă		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Ținte terapeutice</b>		
La pacienții cu DZ tip 2 și risc CV moderat, <sup>c</sup> se recomandă o țintă LDL sub <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) <sup>210-212</sup>	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 și risc CV înalt, <sup>c</sup> se recomandă o țintă LDL sub <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și o reducere LDL de cel puțin 50% față de valoarea inițială. <sup>d,210-212</sup>	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 și risc CV foarte înalt, <sup>c</sup> se recomandă o țintă LDL de sub <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și o reducere LDL de cel puțin 50% față de valoarea inițială. <sup>d,200,201,210</sup>	I	B
La pacienții cu DZ tip 2, se recomandă o țintă secundară de colesterol non-HDL <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) la pacienții cu risc CV foarte înalt, respectiv <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) la pacienții cu risc CV- înalt. <sup>d,213,214</sup>	I	B
<b>Tratament</b>		
Statinele sunt recomandate ca terapie hipolipemiantă la pacienții cu DZ și nivel crescut de LDL: administrarea de statine va fi definită pe baza profilului de risc CV al pacientului și pe baza țintelor de LDL (sau non-HDL) corespunzătoare. <sup>187</sup>	I	A
Dacă nivelul țintă de LDL nu este atins se recomandă terapie combinată cu ezetimib. <sup>200,201</sup>	I	B
La pacienții cu risc CV foarte înalt cu valori persistente crescute de LDL în pofida tratamentului cu doza maximă tolerată de statină combinată cu ezetimib sau la pacienții intoleranți la statine, se recomandă un inhibitor PCSK9 <sup>203-206</sup>	I	A
Schimbarea stilului de viață (cu accent pe reducerea greutateii, reducerea consumului de carbohidrați cu absorbție rapidă și alcool) respectiv fibraziții trebuie luați în considerare la pacienții cu HDL scăzut și nivel ridicat de trigliceride. <sup>191,207</sup>	IIa	B
Intensificarea terapiei cu statine se recomandă înaintea introducerii terapiei combinate.	IIa	C
Statinele se vor considera la pacienții cu DZ tip I și risc cardiovascular înalt, <sup>c</sup> indiferent de nivelul inițial de LDL. <sup>187,215</sup>	IIa	A
Statinele se pot considera la pacienții asimptomatici cu DZ tip I după vârsta de 30 de ani.	IIb	C
Statinele nu sunt recomandate la femei cu potențial fertil. <sup>189,190</sup>	III	A
CV = cardiovascular; DZ = diabet zaharat; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; HDL = high-density lipoprotein colesterol; LDL-C = low-density lipoprotein colesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9;		
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivel de evidență.		
<sup>d</sup> Vezi ghidul ESC/EAS 2019 pentru managementul dislipidemiilor pentru țintele non-HDL-C și apolipoproteina B.		



### 6.5.1.2 Prevenție secundară

Cele mai bune dovezi disponibile pentru aspirină în prevenția secundară rămân cele discutate în Ghidul ESC 2013 privind DZ, pre-diabet și BCV, elaborate în colaborare cu EASD72 (vezi secțiunea 7.1).

Recomandări pentru terapia antiplachetară în prevenție primară la pacienții cu diabet zaharat		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu DZ aflați la risc înalt/foarte înalt, <sup>c</sup> Aspirina (75-100 mg/zi) poate fi luată în considerare în prevenția primară în absența contraindicațiilor clare. <sup>d</sup>	IIb	A
La pacienții cu DZ aflați la risc CV moderat, <sup>c</sup> aspirina nu este recomandată în prevenția primară.	III	B
Protecția gastrică		
Când se utilizează aspirina în doză mică, inhibitorii pompei de protoni ar trebui luați în considerare pentru a preveni sângerarea gastrointestinală.	IIa	A

CV= cardiovascular; DZ= diabet zaharat.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.  
<sup>c</sup> Vezi Tabel 4.  
<sup>d</sup> Sângerări gastrointestinale, ulcer peptic în ultimele 6 luni, boală hepatică activă sau istoric de alergii la aspirină

#### Lacune în evidență

- Sunt necesare mai multe date pentru prevenția cardiovasculară din DZTI, unde s-a demonstrat o activare plachetară *in vivo*<sup>236</sup>.
- Este necesară abordarea efectului greutății corporale, mai ales a obezității moderate și severe asupra răspunsului și a eficienței tratamentului antiagregant la pacienți cu DZ, inclusiv testarea unor strategii de creștere a dozelor.
- Este necesară studierea efectelor strategiilor preventive antitrombotice la pacienți cu prediabet și DZ.

## 6.6 Abordarea multifactorială

#### Mesaje cheie

- Reducerea combinată a HbA1c, TAS și a lipidelor plasmatice scade riscul evenimentelor cardiovasculare cu 75%.
- Tratamentul multifactorial este încă subutilizat.

### 6.6.1 Principiile managementului multifactorial

Pacienții cu tulburări ale metabolismului glucidic pot beneficia de identificarea și tratamentul precoce a comorbidităților și a factorilor care cresc riscul CV global.<sup>237</sup> Cu toate acestea, mulți pacienți nu ating țintele stabilite pentru prevenția bolilor cardiovasculare a factorilor de risc (Tabelul 9). În studiul EUROASPIRE IV, ținta TA de sub <140/90 mmHg a fost atinsă de 68% dintre pacienții cu BC non-diabetici, în 61% dintre pacienții cu DZ nou depistat și în 54% dintre pacienții cu DZ cunoscut. Ținta LDL de sub <1,8 mmol/L a fost atinsă la 16, 18, respectiv 28% la aceste grupe de pacienți. Utilizarea combinată a celor patru medicamente cardioprotectoare (antiagregante, beta-

blocante, blocante SRAA și statine) în aceste grupe a fost de numai 53, 55, respectiv 60%.<sup>238</sup>

În registrul național de diabet din Suedia riscul în exces a scăzut prin controlul până la valoarea țintă a fiecărui factor de risc (HbA1c, LDL, albuminuria, fumatul, și TAS). În cazul pacienților cu DZT2 cu toți factorii de risc controlați până la valori țintă, riscul relativ de mortalitate de toate cauzele a fost de 1,06 (95% IC 1,00-1,12), pentru infarctul miocardic acut de 0,84 (95% IC 0,75-0,93), respectiv pentru AVC de 0,95 (95% IC 0,84-1,07). Riscul spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost constant mai crescut la pacienții cu DZ față de grupul control (HR 1,45, 95% IC 1,34-1,57).<sup>239</sup>

Tratamentul intensificat și multifactorial pentru DZ aplicat timpuriu în evoluția bolii la nivel de medicină de familie a fost evaluat în studiul ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care).<sup>240</sup> Urmărirea (la 1 și 5 ani) nu a arătat reduceri semnificative în frecvența evenimentelor microvasculare<sup>241</sup> sau macrovasculare.<sup>242</sup> În mod interesant, riscul cardiovascular extrapolat la 10 ani calculat cu modelul de risc UKPDS a fost mai mic în grupul de tratament intensiv după ajustarea riscului CV inițial (2,0, 95% IC 3,1 până la 0,9).<sup>243</sup>

Efectul benefic al intervenției multifactoriale la pacienții cu DZ asociată cu microalbuminurie a fost demonstrat de studiul Steno-2 în care 160 pacienți diabetici cu risc foarte înalt au fost randomizați pentru tratament intensiv orientat de ținte multifactoriale sau terapie convențională. Țintele stabilite pentru grupul de tratament intensiv au fost HbA1c <6,5% (48 mmol/mol), colesterol total <4,5 mmol/L (175 mg/dL) și TA <130/80 mmHg. Toți pacienții din acest grup au primit blocanți SRAA și aspirină în doză antiagregantă. Această abordare a condus la reducerea evenimentelor microvasculare și macrovasculare cu 50% după 7,8 ani de urmărire. Urmărirea pe termen lung (21 de ani) a demonstrat că tratamentul intensiv a redus semnificativ apariția bolii renale avansate și a mortalității: HR 0,53 (95% IC 0,35-0,8) și a asigurat o creștere a supraviețuirii libere de un eveniment cardiovascular incident cu 7,9- ani.<sup>37,244</sup> Acest studiu a arătat de asemenea scăderea riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă cu 70%.<sup>45</sup>

Studiul J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) a studiat efectul unei intervenții intensive multifactoriale cu obiective stricte la pacienți japonezi cu DZ în vârstă de 45-69 ani cu factori de risc. Rezultatele au arătat îmbunătățirea semnificativă a HbA1c,

Factor de risc	Țintă
TA	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAS 130 mmHg la majoritatea adulților, &lt;130 mmHg dacă este tolerată însă nu &lt;120 mmHg</li> <li>Ținte mai puțin severe, TAS 130-139 la pacienții mai în vârstă (&gt;65 ani)</li> </ul>
Control glicemic HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>Țintă HbA1c la majoritatea adulților &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol)</li> <li>Ținte mai riguroase ale HbA1c de &lt;6,5% (48 mmol/mol) ar putea fi indicate personalizat dacă acestea pot fi atinse fără hipoglicemie semnificativă sau alte efecte adverse</li> <li>Ținte mai puțin stricte &lt;8% (64 mmol/mol) sau până la 9% (75 mmol/mol) ar putea fi adecvate la pacienții în vârstă</li> </ul>
Profil lipidic LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> <li>La pacienții cu DZ aflați la risc CV foarte înaltă ținta LDL-C la &lt;1,4 mmol/L (&lt;55 mg/dL).</li> <li>La pacienții cu DZ aflați la risc CV înaltă ținta LDL-C la &lt;1,8 mmol/L (&lt;70 mg/dL).</li> <li>La pacienții cu DZ și risc moderată ținta LDL-C este &lt;2,5 mmol/L (&lt;100 mg/dl).</li> </ul>
Antiagregarea plachetară	La pacienții cu DZ și risc CV înalt/foarte înalt
Fumat	Oprirea este obligatorie
Activitate fizică	Moderată spre viguroasă, ≥150 min/săptămână, exerciții combinate aerobe și de rezistență.
Greutate	Tintiți spre o stabilizare a greutateii la pacienții supraponderali sau obezi cu DZT2, bazată pe o balanță calorică și scăderea greutateii la subiecții cu TAG, pentru a preveni dezvoltarea DZ.
Obiceiuri alimentare	Reducerea aportului de calorii este recomandată la pacienții obezi cu DZT2 pentru a scădea greutatea corporală; nu există un procentaj ideal de calorii din carbohidrați, proteine și grăsimi pentru toate persoanele cu DZ.

CV = cardiovascular; DZ = diabet zaharat; DZT2 = diabet zaharat tip II; HbA1c = hemoglobină A1c; LDL-C = lipoproteine cu densitate scăzută colesterol; TAS = tensiune arterială sistolică.  
\* Vezi Tabelul 4.

TAS, TAD și LDL în comparație cu terapia convențională. A existat o tendință nesemnificativă de reducere a end-pointului compozit primar, IM non-fatal, AVC, revascularizare sau mortalitate de de orice cauză (HR 0,81, IC 95% 0,63-1,04; p=0,094). Analiza post-hoc a arătat că evenimentele cerebrovasculare au fost reduse în grupul de terapie intensivă (HR 0,42, IC 95% 0,24-0,74; p=0,002), în timp ce nu s-au observat diferențe pentru mortalitatea de orice cauză și evenimentele coronariene.<sup>246</sup>

Dintre 1425 de pacienți cu DZ și boală cardiovasculară manifestă care au participat la *Euro Heart Survey*, 44% au primit o combinație de aspirină, beta-blocant, blocant SRAA și statină. Pacienții care au primit această combinație au avut o mortalitate de orice cauză semnificativ mai scăzută (3,5 față de 7,7%; p=0,001) și mai puține evenimente cardiovasculare combinate (11,6 vs. 14,7%; p=0,05) după un an de urmărire.<sup>247</sup>

Recomandări privind managementul multifactorial al pacienților cu diabet		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
O abordare multifactorială a managementului DZ cu atingerea țintelor terapeutice, listate în tabelul 9, ar trebui luat în considerare la pacienții cu DZ și BCV <sup>238,239,245-248</sup>	IIa	B

BCV=boală cardiovasculară; DZ=diabet zaharat.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

#### Lacune în evidență

- Strategia optimă pentru tratamentul multifactorial în intervenția primară și secundară nu a fost stabilit.
- Nu au fost evaluate diferențele între sexe în privința intervenției multifactoriale.

## 7. MANAGEMENTUL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

### Mesaje cheie

- DZT2 și prediabetul sunt frecvente la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) și sindroame coronariene cronice (SCC) și sunt asociate cu un prognostic rezervat.
- La pacienții cu boală coronariană (BC) trebuie evaluat sistematic statusul glicemic.
- Controlul glicemic intensiv ar putea avea efecte cardiovasculare (CV) mai favorabile când este inițiat precoce în DZ.
- Empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții cu DZ și BCV respectiv la cei cu risc CV înalt sau foarte înalt.
- Liraglutide, semaglutide și duraglutide reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții cu DZ și BCV sau la cei cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt.
- La pacienții cu DZ și BC se recomandă prevenție secundară intensivă.
- Medicația antiplachetară este piatra de temelie în prevenția secundară cardiovasculară.
- La pacienți cu risc CV înalt combinația aspirină cu doze mici de rivaroxaban poate fi benefică pentru BC.
- Aspirina asociat cu doze reduse de ticagrelol trebuie luat în considerare în primii 3 ani post infarct miocardic.
- Terapia antitrombotică pentru revascularizare nu diferă în funcție de statusul DZ.
- La pacienții cu DZ și BC cu afectare multivasculară, cu anatomie coronariană potrivită pentru revascularizare și mortalitatea predictibilă chirurgicală redusă, by-pass-ul aorto-coronarian este superior intervenției coronariene percutane.

### 7.1 Tratament medicamentos

Tulburările metabolismului glucidic sunt frecvente la pacienții cu BC acută și sindrom coronarian cronic și sunt asociate cu un prognostic rezervat.<sup>16,18,249</sup> Aproximativ 20-30% din pacienții cu BC au diabet cunoscut, iar la restul pacienților prin efectuarea TTGO (test de

toleranță orală la glucoză) la aproximativ 70% se depistează diabet sau toleranță scăzută la glucide.<sup>9,250,251</sup> Statusul glicemic trebuie evaluat la toți pacienții cu boală coronariană, care nu au antecedente de diabet sau prediabet, conform secțiunilor 4 și 5.

Este important să recunoaștem, că recomandările pentru prevenția secundară a BC la pacienții cu DZ se bazează mai ales pe evidențe obținute din analize de subgrupe de pacienți din trialuri care au înrolat pacienți cu sau fără diabet.<sup>72</sup> Având în vedere rata evenimentelor CV mai crescută la pacienții diabetici, beneficiul absolut este frecvent mai amplificat în timp ce riscul relativ rămâne similar.<sup>238,247</sup> Recomandările generale pentru pacienții cu SCC sau SCA sunt conturate în alte ghiduri ESC.<sup>252-255</sup> Sunt evidențe, că un control glicemic bun poate reduce progresia și (în unele circumstanțe) poate parțial inversa markerii complicațiilor microvasculare la pacienții cu DZ. Astfel, un control glicemic efectiv, precoce și susținut este recomandat de toate ghidurile de diabet, pentru a reduce riscurile hiperglicemiilor. Obținerea unui control glicemic adecvat cu beneficii CV este o provocare mai ales în alegerea tratamentului antidiabetic.

### **7.1.1 Efectele unui control glicemic intensificat**

#### **7.1.1.1 UKDPS**

În studiul UKDPS au fost înrolați 5102 pacienți cu DZ nou diagnosticat, care au fost supuși unui control glicemic intensiv prin utilizarea de sulfonuree sau insulină, respectiv prin control glicemic prin regim alimentar. Studiul a durat în medie 10,7 ani. Deși a fost evidentă reducerea complicațiilor microvasculare, reducerea evenimentelor coronariene a fost de numai 16% ( $p=0,052$ ).<sup>145</sup> În faza de prelungire a studiului reducerea riscului de infarct miocardic a stagnat la 15%, devenind semnificativă având în vedere că numărul de cazuri a crescut.<sup>149</sup> În plus, efectele benefice au persistat pentru orice obiectiv legat de DZ, infarctul miocardic (IM) și decesul de orice cauză a fost redus cu 13%. Trebuie precizat că acest studiu a fost efectuat atunci când aspectele moderne ale managementului multifactorial (scăderea lipidelor și a tensiunii arteriale) au fost indisponibile.

#### **7.1.1.2 ACCORD, ADVANCE și VADT**

Trei trialuri au raportat efectele cardiovasculare ale unui control glicemic intensiv vs. control glicemic standard la pacienți cu DZ la risc CV înalt.<sup>138,256-258</sup> Aceste studii au inclus peste 23000 pacienți tratați 3-5 ani și nu au arătat beneficii CV ale controlului glicemic intensiv. După o urmărire medie de 3,5 ani, studiul ACCORD a fost oprit din cauza mortalității mai mari

în brațul cu tratament intensiv (14/1000 vs 11/1000 decese/an), mortalitatea fiind mai pronunțată la cei cu multipli factori de risc cardiovascular și determinată în principal de mortalitatea cardiovasculară. Analiza ulterioară a relevat că mortalitatea mai mare poate fi rezultatul unui control slab al glicemiei, în ciuda tratamentului agresiv de scădere a acesteia.<sup>259</sup>

#### **7.1.1.3 DIGAMI 1 și 2**

DIGAMI 1<sup>260</sup> a raportat reducerea mortalității la pacienții cu DZ și IM acut prin control intensiv al glicemiei cu insulină (mortalitatea după 3,4 ani a fost de 33 % vs 44% în grupul de control,  $p=0,011$ ).<sup>261</sup> Efectul controlului glicemic intensiv a persistat 8 ani după înrolare, crescând supraviețuirea cu 2,3 ani.<sup>262</sup> Aceste rezultate nu au fost reproduse în DIGAMI 2, studiul a fost oprit prematur din cauza înrolării lente a pacienților.<sup>263</sup> Conform datelor cumulate, perfuzia cu insulină-glucoză nu a redus mortalitatea în IM acut la pacienții diabetici.<sup>264</sup> Dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu SCA trebuie avute în vedere riscurile hipoglicemiei, hipoglicemia fiind asociată cu un prognostic nefavorabil.<sup>265,266</sup> Strategia modulării metabolice cu perfuzii glucoză-insulină-potasiu care se bazează pe stabilizarea miocitelor, ameliorarea producției de energie, a fost studiată în numeroase studii randomizate controlate, care nu au reușit să demonstreze beneficii în ceea ce privește mortalitatea și morbiditatea în rândul pacienților diabetici.<sup>267,268</sup>

La pacienții diabetici care sunt supuși intervențiilor chirurgicale pe cord, controlul glicemic trebuie avut în vedere.<sup>269</sup> Date observaționale la pacienții supuși la by-pass aorto-coronarian sugerează că utilizarea de perfuzie intravenoasă continuă cu insulină, pentru a obține un control glicemic moderat, este asociată independent cu o mortalitate mai mică și mai puține complicații majore decât cele observate după regimuri mai stricte.<sup>270</sup> În studiul BARI2D, administrarea de insulină a fost asociată cu mai multe evenimente cardiovasculare decât medicamentele insulino-sensibilizatoare.<sup>271</sup>

Țintele terapeutice pentru pacienții cu BC și grupele de medicamente pentru DZ preferate sunt prezentate în secțiunea 6.2.

### **7.1.2 Agenții de scădere a glucozei: evidențe noi pe baza unor studii cardiovasculare**

#### **7.1.2.1 Tratament oral consacrat pentru scăderea glicemiei**

Efectele cardiovasculare ale antidiabeticelor orale consacrate nu au fost evaluate în studii mari randomizate.

#### 7.1.2.1.1 Metformin

Într-un substudiu din UKPDS s-a studiat efectul metforminului la 753 de pacienți supraponderali, fără afectare CV și cu DZ tip 2 nou depistat. Pe durata a 10,7 ani s-a obținut o reducere a IM cu 39%, a decesului cardiovascular cu 50% respectiv a AVC cu 41%.<sup>146</sup> Metformin a redus apariția IM și a ameliorat supraviețuirea și după prelungirea duratei studiului cu încă 8-10 ani de terapie intensificată, în care s-a suplimentat tratamentul și cu alte medicamente.<sup>149</sup> Studiile observaționale și meta-analizele sugerează că utilizarea îndelungată de metformin ameliorează prognosticul CV.<sup>272,273</sup> Totuși nu există studii mari randomizate cu metformin privind efectul CV benefic.

#### 7.1.4.1.2 Sulfonilureice și meglinide

Utilizarea sulfonilureei a redus mai eficient riscul cardiovascular decât prin intervenție doar asupra schimbării stilului de viață, dar rezultatele au fost inferioare metforminului.<sup>145,146,274-276</sup> Sulfonilureicele au ca risc hipoglicemiile, încă din anii 60 sunt discuții privind siguranța CV a acestor medicamente. Cu toate acestea, studiul CAROLINA (CARDIOVASCULAR Outcome Study of LINAGLIPTIN Versus GLIMEPIRIDE in Type 2 Diabetes) comparând efectul inhibitorului DPP4 linagliptin, cu un medicament din grupa sulfoniluree –glimiperide la pacienții cu DZ tip 2 pe o perioadă de 6,2 ani, a arătat că siguranța CV a celor două medicamente este comparabilă.<sup>277</sup> În studiul NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcome Research), studiu prospectiv de 5 ani, care a cuprins pacienți cu afectare CV sau cu risc CV înalt și toleranță scăzută la glucoză, metaglinide nu a redus evenimentele CV majore.<sup>278</sup>

#### 7.1.2.1.3 Inhibitori de alfa glucozidază

În studiul prospectiv ACE de 5 ani, acarboza nu a agravat evenimentele CV majore la pacienți cu afectare CV și cu toleranță scăzută la glucoză.<sup>129</sup>

#### 7.1.2.1.4 Tiazolidindione

În studiul PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROActive), rezultatele au fost netre din punct de vedere al end-point-urilor primare (HR 0,90, 95% IC 0,80-1,02; p=0,095).<sup>279</sup> Din acest motiv end-point-urile secundare pot fi considerate doar ca generatoare de ipoteze. Acestea includ o reducere semnificativă a end-point-urilor compozite secundare cu 16% (HR 0,84, 95% IC 0,72-0,98; p=0,027),<sup>279</sup> riscul IM și AVC recurent cu 16 și 47%<sup>280,281</sup>, respectiv o reducere a riscului de AVC ischemic recurent la pacienți

nediabetici.<sup>282</sup> În studiul ProActive în brațul cu pioglitazone apariția fibrilației atriale a fost semnificativ mai crescută decât în brațul placebo, dar fără o creștere a mortalității.<sup>283</sup> TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial) a fost un studiu care a comparat efectul pioglitazonei cu sulfoniluree, asociate tratamentului cu metformin. Studiul a fost oprit prematur fiind considerat inutil. End-pointurile compozite, respectiv componentele individuale ale acestora au fost similare în cele două grupe.<sup>281</sup> În studiul IRIS cu o durată medie de urmărire de 4,8 ani, la pacienți cu insulinorezistență, fără DZ, pioglitazona a redus end-point-ul combinat de AVC recurent și IM cu 24% versus placebo.<sup>282</sup> Ca rezultat al unei meta-analize privind evenimentele CV asociate utilizării de rosiglitazone<sup>285</sup> (grupa tiazolidinedione), în 2008 s-a schimbat radical punctul de vedere privind medicamentele antidiabetice,<sup>286</sup> pentru a fi aprobate a devenit important ca să se dovedească siguranța din punct de vedere CV. Datorită acestui fapt a crescut numărul trialurilor care au evaluat end-point-urile CV ale acestor medicamente.<sup>287,288</sup> Majoritatea studiilor au fost concepute pentru a demonstra non-inferioritatea terapilor experimentale față de placebo.

#### 7.1.2.1.5 Insulina

În studiul ORIGIN, 12537 pacienți cu vârsta medie de 63,5 ani, cu risc CV înalt - cu DZ, TAG sau GB - au fost randomizați pe insulină cu durată de acțiune lungă-glargine [având ținta GB de 5,3 mmol/l ( $\leq 95$  mg/dL)], respectiv pe tratament standard. După o durată medie de monitorizare de 6,2 ani obiectivele CV au fost similare în cele două grupe.<sup>289</sup> DEVOTE a fost un studiu dublu orb care a comparat degludec odată pe zi (n=3818) – o insulină cu efect ultra lung - cu insulina glargine U 100 (n=3819) pe o perioadă de 1,8 ani la pacienți cu DZ cu risc cardiovascular înalt. Nu s-au observat diferențe între cele două tipuri de insulină din punct de vedere al evenimentelor CV majore (deces cardiovascular, IM non fatal, AVC non fatal).<sup>290</sup> În bațul degludec s-a constatat o reducere semnificativă a episoadelor de hipoglicemie.<sup>290</sup>

#### 7.1.2.2 Medicamente hipoglicemizante noi

##### 7.1.2.2.1 Inhibitori al dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)

Efectele cardiovasculare ale inhibitorilor DPP-4 au fost studiate la pacienți cu DZ tip 2 având riscuri CV diferite (Tabelul 10) în cinci studii prospective mari: saxagliptin [Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus thrombolysis in myocardial infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)],<sup>291</sup> alogliptin [Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin

versus Standard of Care (EXAMINE)],<sup>292</sup> sitagliptin [Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)]<sup>293</sup> și linagliptin [Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [CARMELINA]<sup>294</sup> and CAROLINA<sup>277</sup>]. Patru din aceste studii au confirmat non-inferioritate versus placebo (care a inclus pentru obținerea controlului glicemic tratament hipoglicemiant alternativ) privind endpointurile compozite primare. Nici unul din inhibitorii DPP 4 nu a adus beneficii CV semnificative la pacienții înrolați în studii, pacienți cu un istoric lung de DZ și BCV sau pacienți având mai mulți factori de risc CV cumulați. În studiul SAVOR-TIMI 53, saxagliptin a fost asociat cu creșterea riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă.<sup>291</sup> Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă a crescut numeric, dar creșterea a fost ne semnificativă în studiul EXAMINE cu alogliptin.<sup>292</sup> Studiul TECOS<sup>293</sup> cu sitagliptin, respectiv studiul CARMELINA<sup>294,295</sup> cu linagliptin, nu au raportat cazuri de insuficiență cardiacă. Analiza de subgrup a studiului SAVOR-TIMI 53 a sugerat că nivelele inițiale crescute de NT-proBNP, insuficiența cardiacă preexistentă sau boala renală cronică conferă un risc mai crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții tratați cu saxagliptin. Doar studiul CAROLINA a comparat linagliptin cu glimeperide, demonstrând siguranța cardiovasculară comparabilă a ambelor medicamente.<sup>277</sup>

#### 7.1.2.2.2 Agoniștii de receptori peptide glucagon-like (GLP-IRAs)

Șapte studii au examinat efectele GLP-IRAs asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu DZ și risc CV înalt. În studiul *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)*, lixisenatide în doza de 10 sau 20 μg nu a fost inferior față de placebo, dar nu a influențat semnificativ evenimentele CV majore la pacienți cu DZ post SCA.<sup>297</sup> Trialul *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)* a înrolat pacienți diabetici la care 73% au prezentat în antecedente evenimente cardiovasculare. Exenatide, administrat în doză de 2 mg săptămânal, a demonstrat non-inferioritate față de placebo și a redus numeric, dar ne semnificativ statistic, primele trei endpointuri cardiovasculare majore cu 14%<sup>158</sup> Din analiza intenției de a trata s-a constatat o reducere semnificativă de 14% (p=0,016) a mortalității generale cu exenatide dar acest rezultat trebuie considerat explorator având în vedere testele statistice ierarhice. S-a observat o reducere cu 10% a riscului relativ de evenimente CV majore în subgrupul pacienților cu BCV cunoscută și tratați cu exenatide (HR 0,90, 95% IC 0,816-0,999; nominal p=0,047).

În studiul LEADER 9430 pacienți diabetici cu risc CV înalt (81% cu antecedente de BCV) au fost randomizați pe liraglutide 0,6-1,8 mg/zi versus placebo asociat unui tratament hipoglicemiant. Toți pacienții au avut DZ de mai mulți ani iar factorii de risc cardiovasculari au fost bine controlați. După o perioadă de studiu de 3,1 ani liraglutida a redus semnificativ cu 13% endpointurile primare (deces cardiovascular, IM non-fatal, AVC non-fatal), de asemenea liraglutide a redus semnificativ decesul cardiovascular (cu 22%) respectiv mortalitatea generală (cu 15%). De asemenea, s-a obținut o reducere numerică, dar ne semnificativă statistic a IM non-fatal și AVC non-fatal.<sup>176</sup> Analize ulterioare au evidențiat o scădere în apariția și progresia bolii renale cronice în subgrupa liraglutide în comparați cu placebo.<sup>298</sup> Studiul SUSTAIN-6 a fost un studiu de faza a III –a care a urmărit efectele CV ale semaglutidei la 3297 pacienți diabetici cu risc CV înalt (73% cu BCV). S-a administrat semaglutide 0,5-1 mg, o doză pe săptămână, respectiv placebo, iar după 2,1 ani semaglutide a redus semnificativ evenimentele CV majore cu 26%, reducerea AVC non-fatal fiind cea mai pronunțată (39%). Cu semaglutide s-a obținut o reducere numerică, dar statistic ne semnificativă a IM non-fatal. În ce privește endpointul secundar, semaglutide a redus apariția, respectiv agravarea nefropatiei.<sup>299</sup> Trialul *Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER)-6* a fost de asemenea un studiu de fază III, de 16 luni, cu semaglutide (doză țintă 14 mg) la pacienți diabetici cu risc cardiovascular înalt. Studiul a demonstrat non-inferioritate privind siguranța cardiovasculară a semaglutidei față de placebo (HR 0,79 p<0,001). Semaglutide a redus semnificativ riscul de deces cardiovascular, 15 (0,9%) evenimente cu semaglutide față de 30 (1,9%) cu placebo (HR 0,49, p=0,03)<sup>300</sup>. De asemenea, a redus decesele de toate cauzele, 23 (1,4%) evenimente în grupa cu semaglutide versus 45 (2,8%) cu placebo (HR 0,51, p=0,008).<sup>300</sup> S-a observat o creștere semnificativă a retinopatiei și a complicațiilor acesteia –hemoragii în corpul vitros, orbire, necesitate de tratament prin fotocoagulare - fiind necesară continuarea investigațiilor. În studiul Harmony Outcomes administrarea de albiglutide a redus semnificativ cu 22% evenimentele cardiovasculare majore comparativ cu placebo la pacienți diabetici cu BCV cunoscută. De asemenea, în grupa cu albiglutide s-a obținut o reducere a IM cu 25%<sup>301</sup>. O metaanaliză recentă a 5 trialuri sugerează că GLP-IRAs reduc evenimentele cardiovasculare majore în trei direcții cu 12% (HR 0,88, 95% IC 0,84-0,94; p <0,001)<sup>302</sup> Trialul REWIND (*Researching Cardiovascular Events With*

a *Weekly Incretin in Diabetes*) a studiat efectul dulaglutide, administrat subcutan săptămânal în doză de 1,5 mg, versus placebo, privind reducerea MACE în trei direcții, la 9901 pacienți diabetici cu BCV sau cu factori de risc cardiovasculari. Pe o durată medie de 5,4 ani de urmărire, endpointuri compozite primare s-au constatat la 594 (12%) participanți în grupa dulaglutide, iar la 663 (13,4%) în grupa placebo (HR 0,88, 95% IC 0,79-0,99;  $p=0,026$ ).<sup>303</sup>

Deși nu se cunoaște mecanismul prin care o parte din GLP-RA-s reduc evenimentele CV, este posibil că efectul lor retard oferă un beneficiu. GLP-IRAs îmbunătățesc o parte din parametrii cardiovasculari (reduc tensiunea arterială sistolică, reduc greutatea) și au efecte vasculare și cardiace directe.<sup>304</sup> Beneficiul observat la GLP-IRAs este cel mai probabil derivat din reducerea evenimentelor legate de ateroscleroză.

#### 7.1.2.2.3 Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză SGLT2

Au fost raportate patru trialuri cu inhibitori SGLT2 - *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose* (EMPA-REG OUTCOME), *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) Program, *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction* (DECLARE-TIMI 58) și *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE) trial. În EMPA-REG OUTCOME 7020 pacienți diabetici (57% cu diabet de peste 10ani) cu BCV au fost randomizați pe empagliflozin 10 sau 25 mg pe zi sau placebo, pe o perioadă medie de 3,1 ani.<sup>305</sup> Managementul factorilor de risc a fost corespunzător (TA medie 135/77 mm Hg și media de LDL colesterol 2,2 mmol). Empagliflozin a redus semnificativ end-pointul primar compozit în trei direcții (deces cardiovascular, IM non-fatal sau AVC non-fatal) cu 14%. Reducerea a rezultat în primul rând din scăderea cu 38% a decesului cardiovascular ( $p<0,0001$ ), efectele favorabile ale empagliflozinei au fost evidente încă din luna a 2-a de tratament. A fost o reducere ne semnificativă de 13% a IM non-fatal ( $p=0,30$ ) și o creștere ne semnificativă de 24% a ACV non-fatal.<sup>306</sup> Într-o analiză secundară, empagliflozin a fost asociat cu o reducere cu 35% a spitalizării pentru insuficiență cardiacă ( $p<0,0002$ ), cu separarea grupelor empagliflozin și placebo evidențiată aproape imediat după inițierea tratamentului, sugerând un efect foarte rapid asupra factorilor de risc ai insuficienței cardiace. Empagliflozin a redus totodată mortalitatea globală cu 32%, ceea ce s-a tradus printr-un număr

necesar-de-a-fi-tratat de 39 timp de 3 ani pentru a preveni un deces. Aceste rezultate au fost consistente în toate subgrupele. Analiza studiului EMPA-REG OUTCOME a sugerat ca beneficiile cardiovasculare au fost independente de prezența sau absența (10% din pacienți) insuficienței cardiace la înrolare în studiu.<sup>307</sup>

Programul CANVAS a integrat datele a două trialuri (CANVAS și CANVAS-R), a cuprins 10142 pacienți diabetici cu risc CV înalt, la care s-a administrat canagliflozin 100-300 mg sau placebo.<sup>308</sup> După 3,1 ani, canagliflozin a redus semnificativ MACE în trei direcții cu 14% ( $p=0,02$ ) dar nu a influențat semnificativ decesul cardiovascular sau general.<sup>309</sup> Similar studiului EMPA-REG OUTCOME, canagliflozin a redus semnificativ spitalizările pentru insuficiență cardiacă. Canagliflozin a fost asociat cu o creștere a incidenței fracturilor ale membrelor inferioare și a amputațiilor, neconfirmate ulterior de un trial recent.<sup>310</sup> Trialul DECLARE-TIMI 58 a examinat efectul dapagliflozin 10 mg versus placebo la 17160 pacienți cu DZ și BCV sau factori de risc cardiovasculari multipli, 10186 pacienți fiind fără boală cardiovasculară ischemică.<sup>311</sup> După o durată medie de monitorizare de 4,2 ani dapagliflozin a întrunit criteriile de non-inferioritate față de placebo privind endpointuri compozite MACE. Dapagliflozin nu a redus semnificativ MACE, dar a redus endpointurile combinate de deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă (4,9 vs 5,8%; HR 0,83, 95% IC 0,73-0,95;  $p=0,005$ ). Aceasta a condus la o reducere a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (HR 0,73, 95% IC 0,61-0,88), dar nu la diferențe în decesul cardiovascular între cele două grupe (HR 0,98, 95% CI 0,82-1,17). Beneficiile dapagliflozinei privind decesul cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă fost similare atât la pacienții cu BCV cât și la cei cu factori de risc multipli. Meta-analiza celor trei studii a sugerat beneficiile reducerii spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau deces cardiovascular, respectiv reducerea progresiei afectării renale, indiferent de istoricul de ateroscleroză coronariană sau insuficiență cardiacă. Aparent reducerea MACE s-a obținut doar la pacienții cu antecedente de BCV.<sup>312</sup> Trialul CREDENCE<sup>313</sup> a studiat efectul canagliflozinei versus placebo la 4401 pacienți cu DZT2 care au prezentat boală renală cronică cu albuminurie (eGFR 30 to  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) și a obținut o reducere relativă a end-pointului renal cu 30% cu canagliflozin după o perioadă de urmărire de 2,6 ani. În plus, canagliflozin a redus semnificativ evenimentele CV secundare în cele trei direcții (HR 0,80, 95% IC

0,67-0,95;  $p=0,01$ ) respectiv spitalizările pentru insuficiență cardiacă (HR 0,61, 95% IC 0,47-0,80;  $p<0,001$ ) comparativ cu placebo, la acest grup de pacienți cu risc CV foarte înalt (vezi secțiunea 11).<sup>313</sup>

Beneficiile CV ale inhibitorilor SGLT2 sunt în mare parte nelegate de amplitudinea de scădere a glicemiei și apar mult mai precoce pentru a fi rezultatul unei scăderi în greutate. Separarea rapidă a brațelor placebo și activ în cele patru studii indică faptul că efectele benefice obținute privind reducerea spitalizărilor datorate insuficienței cardiace par mai mult a fi rezultatul reducerii evenimentelor asociate insuficienței cardiace. Acestea ar putea cuprinde efecte asupra parametrilor hemodinamici, ca de exemplu reducerea volumului plasmatic, efecte directe asupra metabolismului și a funcției cardiace sau alte efecte cardiovasculare.<sup>314-317</sup>

#### 7.1.2.3 Implicațiile trialurilor cardiovasculare recente

Pentru prima oară în istoricul diabetului zaharat, avem date din mai multe studii care arată beneficii cardiovasculare în urma utilizării medicamentelor de reducere a glucozei la pacienții cu boală cardiovasculară sau cu risc cardiovascular foarte înalt/înalt. Rezultatele obținute din aceste trialuri care au utilizat atât GLP-IRAs (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6), cât și inhibitorii SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE) sugerează puternic faptul că aceste medicamente trebuie recomandate la pacienții cu diabet cu boală cardiovasculară prezentă sau cu risc cardiovascular foarte înalt/înalt, precum și la cei cu leziune de organe țintă sau multipli factori de risc cardiovasculari (vezi Tabelul 7), fie că nu au tratament sau sunt deja pe metformin. În plus, pe baza beneficiilor asupra mortalității observate în LEADER și EMPA-REG OUTCOME, liraglutide este recomandat la pacienții cu boală cardiovasculară sau cu risc cardiovascular foarte crescut/crescut, iar empagliflozin este recomandat la pacienții cu boală cardiovasculară prezentă, pentru reducerea riscului de deces. Utilizarea de empagliflozin este susținută de o meta-analiză recentă care a constatat o heterogenitate între studii privind reducerea mortalității<sup>312</sup>. Beneficiul observat la GLP-IRAs este cel mai probabil derivat din reducerea evenimentelor legate de ateroscleroză, în timp ce inhibitorii de SGLT2 par să reducă endpoint-urile legate de insuficiența cardiacă. Astfel, inhibitorii de SGLT2 au un beneficiu potențial în special la pacienții cu risc crescut de insuficiență cardiacă. La pacienți cu diabet nou depistat fără boală cardiovasculară și la risc

cardiovascular moderat rezultatele trialului UKPDS sugerează efectul benefic al metforminei în profilaxie primară. Deși evidențele din UKPDS privind utilizarea în monoterapie a metforminului nu sunt atât de puternice ca și evidențele trialurilor cu medicamente antidiabetice noi, efectele benefice ale metforminului sunt susținute de o perioadă lungă de utilizare în practica zilnică. Totodată metforminul a fost utilizat în mod similar, atât în grupa activă, cât și grupa placebo și este puțin probabil să explice efectele benefice ale noilor medicamente testate. Astfel, alegerea medicației de reducere a riscului evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu DZT2 ar trebui prioritizată în funcție de prezența bolii cardiovasculare și riscului cardiovascular (Figura 3).

### 7.1.3 Tratamente specifice cardiovasculare

#### 7.1.3.1 Beta-blocantele

În sindromul coronarian cronic (SCC), beta-blocantele sunt eficiente în reducerea anginei provocată de efort și episoadelor ischemice asimptomatice, în timp ce îmbunătățesc capacitatea de efort.<sup>254</sup> Impactul lor favorabil asupra prognosticului este discutabil și nu a fost confirmat prin metoda scorurilor de propensiune la pacienții incluși într-un studiu observațional mare.<sup>320</sup> Administrarea beta-blocantelor pe termen lung la pacienții cu DZ a fost contestată recent printr-un studiu observațional prospectiv, precum și de o analiză post-hoc din studiul ACCORD, sugerând o creștere a decesului de orice cauză la pacienții cu DZ tratați cu beta-blocante.<sup>321,322</sup> Evaluarea ulterioară este necesară în viitor.

În schimb, beneficiul administrării pe termen lung a beta-blocantelor orale în faza post-IM este stabilit la pacienții cu IC și FEVS <40%, așa cum este prezentată în secțiunea 8.4.2.<sup>252,323</sup> Carvedilolul și nebivololul pot fi preferate din cauza capacității lor de a îmbunătăți sensibilitatea la insulină, fără efecte negative asupra controlului glicemiei<sup>324,325</sup>

#### 7.1.3.2 Blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Tratamentul cu IECA este recomandat pentru a preveni evenimentele CV majore și IC la toți pacienții cu SCC sau SCA și disfuncție sistolică de VS, bazat pe o revizuire sistemică de trialuri clinice randomizate.<sup>326</sup> Un BRA ar trebui administrat la pacienții cu intoleranță la IECA. În final, antagoniștii receptorilor mineralcorticoizi (ARM) sunt recomandați la pacienții cu disfuncție sistolică de VS sau în IC după IM<sup>252,327</sup>

### 7.1.3.3 Hipolipemiante

Detaliile hipolipemiantelor sunt prezentate în secțiunea 6.4.1.

### 7.1.3.4 Nitrații și blocantele canalelor de calciu

Nitrații (de preferință cu acțiune scurtă) și blocantele canalelor de calciu sunt indicate pentru ameliorarea simptomelor anginoase<sup>255</sup> și sunt frecvent utilizate când beta-blocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate sau în asociație cu beta-blocante dacă pacienții rămân simptomatici, dar nu oferă beneficiu de prognostic.<sup>255</sup>

### 7.1.3.5 Alte medicamente antiischemice

Ranolazina este un inhibitor selectiv al curentului tardiv de sodiu, eficient în tratamentul anginei cronice.<sup>255</sup> Când se adaugă la una sau mai multe medicamente antiischemice la pacienții cu DZ, ranolazina a redus și mai mult numărul episoadelor ischemice și utilizarea nitraților în comparație cu placebo.<sup>328</sup> Ranolazina are de asemenea efecte metabolice și poate scădea nivelurile de HbA1c la pacienții cu DZ.<sup>329</sup> Trimetazidina este un modulator metabolic antiischemic care îmbunătățește controlul glicemiei și funcția cardiacă la pacienții cu DZ<sup>330,331</sup>, precum și ischemia miocardică indusă de efort la pacienții cu SCC.<sup>332,333</sup> Medicamentul a fost revizuit de Agenția Europeană pentru Medicamente în 2012 și este contraindicat în boala Parkinson și în tulburări de mișcare.<sup>334</sup> Ivabradina inhibă curentul If –modulatorul principal al depolarizării diastolice spontane în nodul sinusal ducând la

scăderea frecvenței cardiace și la efecte antianginoase. Aceste medicamente ar trebui considerate ca fiind a doua linie de tratament.<sup>255,335</sup>

### 7.1.3.6 Terapia antiplachetară și antitrombotică

În prezent, nu există dovezi care să susțină diferite strategii antiplachetare la pacienții cu SCA sau SCC cu vs fără DZ (vezi de asemenea secțiunea 6.5).<sup>72,252,253,336</sup>

#### 7.1.3.6.1 Aspirina

În prevenția secundară, doze mici de aspirină (75-160 mg), singur sau în combinație (vezi secțiunea 7.1.3.6.2 de mai jos), rămâne medicamentul recomandat la pacienții cu DZ.<sup>72</sup>

#### 7.1.3.6.2 Blocantele receptorilor P2Y12

Clopidogrelul oferă o alternativă pentru pacienții intoleranți la aspirină și este combinat cu aspirină în doze mici ca terapie antiplachetară dublă (DAPT) (clopidogrel 75 mg și aspirină 75-160 mg odată pe zi) la pacienții cu SCA și la cei care sunt supuși la angioplastiei percutanată, cu dovezi nemonificate din Ghidul din 2013.<sup>72</sup> O analiză post-hoc al studiului CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) a sugerat că clopidogrelul, adăugat aspirinei de fond, poate crește decesul global și CV la pacienții cu DZ și cu microalbuminurie ( $\geq 30\mu\text{g/ml}$ ).<sup>337</sup> La pacienții cu SCA, terapia duală antiplachetară cu prasugrel<sup>338</sup> sau ticagrelor<sup>339</sup> adăugate aspirinei de fond în doze mici a fost supe-

Recomandări de tratament hipoglicemiant la pacienții cu DZ		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Inhibitori ai SGLT2</b>		
Empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZT2 și cu BCV sau la pacienții cu risc CV foarte crescut/crescut pentru reducerea evenimentelor CV. <sup>306,308,309,311</sup>	I	A
Empagliflozin este recomandat la pacienții cu DZT2 și BCV pentru reducerea riscului de deces. <sup>306</sup>	I	B
<b>GLPI-RA</b>		
Liraglutide, semaglutide sau dulaglutide sunt recomandate la pacienții cu DZT2 și BCV sau la pacienții cu risc CV foarte crescut/crescut pentru reducerea evenimentelor CV. <sup>176,299-300,302-303</sup>	I	A
Liraglutide este recomandat la pacienții cu DZT2 și BCV sau la pacienții cu risc CV foarte crescut/crescut pentru reducerea riscului de deces. <sup>176</sup>	I	B
<b>Biguanidele</b>		
Metforminul ar trebui luat în considerare la pacienții supraponderali cu DZT2 fără BCV și la pacienții cu risc CV moderat. <sup>146,149</sup>	IIa	C
<b>Insulina</b>		
Controlul glicemic bazat pe insulină ar trebui luat în considerare la pacienții cu SCA care au hiperglicemie semnificativă (>10 mmol/L sau 180 mg/dl), cu ținta adaptată în funcție de comorbidități. <sup>260-262</sup>	IIa	C
<b>Tiazolidindionele</b>		
Tiazolidindionele nu sunt recomandate la pacienții cu IC.	III	A
<b>Inhibitorii DPP4</b>		
Saxagliptin nu este recomandat la pacienții cu DZT2 și risc crescut de IC. <sup>291</sup>	III	B
SCA = sindrom coronarian acut; CV = cardiovascular; BCV= boală cardiovasculară; DZ= diabet zaharat; DPP4 = dipeptidil peptidază-4; AR-GLPI = agonist de receptor GLP-1; IC = insuficiență cardiacă; SGLT2 = co-transportor 2 de sodiu-glucoză; DZT2 = diabet zaharat tip 2.		
<sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Vezi Tabelul 7.		



rioară terapiei duale antiplachetare cu clopidogrel în subgrupa DZ, cu un beneficiu similar celui din populație fără DZ. Pacienții cu DZ tind să aibă o reducere mai mare a evenimentelor ischemice cu prasugrel decât cu clopidogrel,<sup>338</sup> fără o creștere a sângerărilor majore. Studiul PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54*) a comparat adăugarea ticagrelor 60 sau 90 mg b.i.d. vs. placebo cu aspirina de fond în doze mici la pacienții care au suferit un IM cu 1-3 ani înainte de recrutarea studiului.<sup>340</sup> Reducerea relativă a riscului de MACE cu ticagrelor a fost și milară în cohortele de DZ și non-DZ (HR 0,84, IC 95% 0,72-0,99, respectiv HR 0,84, 95% IC 0,74-0,96). Ticagrelor a fost asociat cu o creștere a sângerărilor majore, care a fost similară în cele două grupuri (HR 2,54, 95% IC 1,52-4,33, respectiv HR 2,47, 95% IC 1,73-3,53 în DZ vs non-DZ).<sup>340</sup>

### 7.1.3.6.3 Noile anticoagulante orale

În studiul ATLAS-ACSTMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51*), la pacienții cu SCA recent (32%) o doză mică de rivaroxaban, blocantul factorului activat de Xa (2,5 mg b.i.d.) adăugat la DAPT, a redus semnificativ decesul CV, IM sau accidentul vascular cerebral, comparativ cu placebo (9,1 vs 10,7%; HR 0,84, 95% CI 0,72-0,97; p=0,02).<sup>341</sup> Acest beneficiu a fost asociat cu o creștere semnificativă a sângerărilor majore, legat de sângerări de non-CABG (1,8 vs 0,6%) și hemoragia intracraniană (0,4 vs 0,2) în brațul cu rivaroxaban, fără nicio diferență în sângerarea fatală.<sup>341</sup> Studiul COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) a recrutat 27 395 pacienți cu boală aterosclerotică stabilă și a arătat că aspirina în doze mici (100 mg o.d.) combinată cu o doză mică de rivaroxaban (2,5 mg b.i.d.) a fost superioară aspirinei singure în prevenirea IM, accidentului vascular cerebral sau decesului CV (4,1 versus 5,4%; HR 0,76, 95% CI 0,66-0,86; p<0,001).<sup>342</sup>

Sângerarea majoră, dar nu și sângerarea fatală sau intracraniană, a fost crescută (HR 1,7, 95% CI 1,7-2,05; p<0,001). Beneficiul clinic net a favorizat combinația (HR 0,80, IC 95% 0,70-0,91; p<0,001 vs aspirină singură). Aproximativ 38% din totalul populației COMPASS avea DZ, și profilul proporțional beneficiu-risc al combinației aspirină/rivaroxaban față de aspirina singură a fost similar în ambele populații.<sup>343</sup>

O importanță majoră posibilă a fost constatarea că la pacienții cu boala arterială a membrelor inferioare (LEAD), evenimente adverse plus amputări majore au fost reduse cu 46% (vezi secțiunea 10.2.3). Dintre pacienții înscriși în studiul COMPASS, 24 824 au fost diagnosticați în mod special cu BC stabilă (SCC).

### 7.1.3.6.4 Alte strategii anticoagulante

O varietate de strategii antiplachetare și antitrombotice au fost utilizate la pacienții cu SCA supuși PCI. Acestea includ inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa, heparină nefracționată și bivalirudină. Indicațiile pentru utilizarea lor sunt discutate în Ghidul privind revascularizarea miocardică al ESC/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) din 2018.<sup>344</sup>

Recomandări pentru managementul pacienților cu DZ și boală coronariană acută sau cronică		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
IECA sau BRA sunt indicați la pacienții cu BAC pentru a reduce riscul evenimentelor CV. <sup>326,345-347</sup>	I	A
Terapia cu statine este indicată la pacienții cu DZ și BAC pentru a reduce riscul evenimentelor CV. <sup>211,348</sup>	I	A
Aspirina în doză de 75-160 mg/zi este recomandată în prevenția secundară la pacienții cu DZ. <sup>349</sup>	I	A
Tratamentul cu inhibitori de receptori P2Y12, ticagrelor sau prasugrel este recomandat la pacienții cu DZ și SCA timp de 1 an împreună cu aspirina, precum și la cei care au urmat PCI sau CABG. <sup>350,351</sup>	I	A
Utilizarea concomitentă a unui inhibitor al pompei de protoni este recomandată la pacienții care primesc DAPT sau anticoagulant oral în monoterapie, care au risc crescut de sângerare gastrointestinală. <sup>253,336,352</sup>	I	A
Clopidogrelul este recomandat ca terapie antiplachetară alternativă în caz de intoleranță la aspirină. <sup>353</sup>	I	B
Prelungirea DAPT peste 12 luni ar trebui luată în considerare timp de până la 3 ani, la pacienții cu DZ care au tolerat DAPT fără complicații hemoragice majore. <sup>341,342,354-356</sup>	IIa	A
Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic la aspirină, în prevenția secundară pe termen lung ar trebui luată în considerare la pacienții fără risc crescut de sângerare. <sup>341,342,354-356</sup>	IIa	A
Beta-blocantele pot fi luate în considerare la pacienții cu DZ și BAC. <sup>320-322</sup>	IIb	B

Recomandările pentru țintele glicemice sunt precizate în secțiunea 6.2.1.  
Recomandările pentru medicația hipoglicemiantă în DZ sunt precizate în secțiunea 7.1.2.  
IECA = inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei; SCA = sindrom coronarian acut; BRA = blocanți ai receptorilor angiotensinei; b.i.d. = de două ori pe zi (bis in die); CABG = by-pass aorto-coronarian; BAC = boala arterială coronariană; SCC = sindrom coronarian cronic; CV = cardiovascular; DAPT = dublă antiagregare plachetară; DZ = diabet zaharat; eRFG = rată estimată de filtrare glomerulară estimată; PCI = intervenție coronariană percutană.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare; <sup>b</sup> Nivel de evidență; <sup>c</sup> Clopidogrel în doză completă sau ticagrelor în doză redusă (60 mg b.i.d.); <sup>d</sup> Riscul crescut de sângerare este definit ca istoric de hemoragie cerebrală sau accident vascular cerebral ischemic sau altă patologie intracraniană, hemoragie gastrointestinală recentă sau anemie datorată unei posibile sângerări gastrointestinale, insuficiență hepatică, diateză hemoragică sau coagulopatie, vârstă înaintată sau fragilitate, insuficiență renală care necesită dializă sau cu eRFG <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabelul 10. Caracteristicile pacienților din studiile de siguranță cardiovasculară cu agenți hipoglicemianți**

Studiu	Inhibitorii SGLT2				GLPI-RA's			
	EMPA-REG OUTCOME <sup>306</sup>	CANVAS <sup>309</sup>	DECLARE-TIMI 58 <sup>311</sup>	CREDESCENCE <sup>313</sup>	ELIXA <sup>297</sup>	LEADER <sup>176</sup>	SUSTAIN-6 <sup>299</sup>	EXSCEL <sup>158</sup>
Baseline	Empagliflozin vs. placebo	Canagliflozin vs. placebo	Dapagliflozin vs. placebo	Canagliflozin vs. placebo	Lixisenatide vs. placebo	Liraglutide vs. placebo	Semaglutide vs. placebo	Exenatide vs. placebo
n	7020	10 142	17160	4401	6068	9340	3297	14 752
Vârsta (ani)	63	63	63	63	60	64	64	62
DZ (ani)	57% >10	13,5	11,8	15,8	9,3	12,8	13,9	12,0
Indice de masă corporală (kg/m <sup>2</sup> )	30,6	32,0	32,1	31,3	30,1	32,5	32,8	31,8
Insulină (%)	48	50	~40	65	39	44	58	46
HbA1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,7	8,7	8,7	8,0
BCV în antecedente (%)	99	65	40	50,4	100	~81	~83	73
Riscul CV criteriilor de includere	IM, BAC, BCV sau BAP	IM, BAC, BCV sau BAP	BCV sau cel puțin un FRCV	BRC	SCA <180 zile	Vârsta ≤50 ani și BCV <sup>b</sup> sau BRC sau vârstă ≤60 ani și cel puțin un FRCV		BAC, BCV sau BAP27% fără eveniment CV
Hipertensiune arterială (%)	94	89	89	96,8	76	92	92	90
Urmărire (ani)	3,1	2,4	4,5	2,6	2,1	3,8	2,1	3,2

SCA = sindrom coronarian acut; CANVAS = Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CARMELINA = Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; CAROLINA = Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes; BAC = boală arterială coronariană; BRC = boală renală cronică > stadiul 3; CREDESCENCE = Canagliflozin and renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial; CV = cardiovascular; BCV = boală cardiovasculară; FRC = factor de risc cardiovascular; DECLARE TIMI 58 = Dapagliflozin Effect on cardiovascular Events Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 trial; DZ = diabet zaharat; DPP4 = dipeptidil peptidază 4; ELIXA = Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome; EMPA-REG OUTCOME = Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose; EXAMINE = Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus standard of Care; EXSCEL = Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering;

## 7.2 Revascularizarea

Anatomia vaselor în BC la pacienții cu DZ influențează prognosticul și răspunsul la revascularizare. Studii angiografice au demonstrat că pacienții cu DZ au mai multe șanse să aibă BC de trunchi și BC multivasculară și acea patologie coronariană este mai frecvent difuză cu implicarea vaselor mici.<sup>357</sup> În plus, DZ se asociază frecvent cu co-morbidități, cum ar fi BRC, boli cerebrovasculare și BAP, care afectează negativ rezultatele după revascularizarea coronariană. Indicațiile pentru revascularizarea miocardică, atât din motive simptomatice și cât și prognostice, sunt aceleași la pacienții cu sau fără DZ și au fost rezumate în ghidul din 2018 ESC/EACTS de revascularizare miocardică.<sup>344</sup> În studiul BARI 2D, pacienții cu DZ și BAC stabilă au fost randomizați pentru terapie medicamentoasă optimă singură sau pentru revascularizare (fie să fie PCI sau CABG) plus terapie medicamentoasă optimă.<sup>358</sup> După cinci ani, nu s-au observat diferențe semnificative în

obiectivul combinat de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral între cele două grupuri. În paralel cu observația la pacienții non-diabetici, impactul negativ al revascularizării incomplete a fost observat și la pacienții diabetici.<sup>359</sup> În dezvoltarea IC cronică de origine ischemică, doar un singur studiu RCT (1212 pacienți) a comparat revascularizarea (cu CABG) plus terapia medicamentoasă optimă vs terapie medicamentoasă optimă singură la pacienții cu FEVS ≤35% și a găsit un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții alocați revascularizării la o medie de urmărire de 9,8 ani.<sup>360</sup> Beneficiul observat în rândul pacienților cu DZ a fost de același nivel, dar nu a atins semnificația statistică. În SCA fără supradenivelare de segment ST, o meta-analiză din nouă studii clinice randomizate, care a inclus 9904 pacienți, a sugerat un beneficiu asemănător la 12 luni din punctul de vedere al decesului, al IM non-fatal sau al spitalizării pentru SCA cu strategie invazivă precoce, comparativ

GLPI-RAș			Inhibitorii DPP4				
Harmony Outcomes <sup>301</sup>	REWIND <sup>303</sup>	PIONEER 6 <sup>300</sup>	SAVOR2 TIMI 53 <sup>291</sup>	EXAMINE <sup>292</sup>	TECOS <sup>293</sup>	CARMELINA <sup>294</sup>	CAROLINA <sup>277</sup>
Albiglutide vs. placebo	Dulaglutide vs. placebo	Semaglutide oral vs. placebo	Saxagliptin vs. placebo	Alogliptin vs. placebo	Sitagliptin vs. placebo	Linagliptin vs. placebo	Linagliptin vs. glimeperide
9463	9901	3182	16 492	5400	14 671	6979	6033
64	66	66	65	61	66	65	64
14,1	10,5	14,9	10	7,2	9,4	14,7	6,2
32	32,3	32,3	31	29	30	31,3	30,1
60	24	61	41	30	23	58	0
8,7	7,2	8,2	8,0	8,0	7,3	7,9	7,2
100	31	35	78	100	100	57	42
IM, BAC, BCV, sau BAP	Vârștă ≤50 ani și BCV sau FRCV	Vârștă ≤50 ani și BCV sau BRC sau vârstă ≤60 ani și FRCV	Vârștă ≤40 ani și BCV (BAC, BCV, sau BAP) sau vârstă ≤55 ani și cel puțin un FRCV	SCA <90 zile	BAC, BCV sau BAP	BCV și/sau BRC	BCV sau dovezi de afectare de organ țintă legat etiologie vasculară sau vârstă ≤70 ani sau cel puțin doi FRCV
86	93	94	81	83	86	95	90
1,6	5,4	1,3	2,1	1,5	2,8	2,2	6,3

AR GLPI = agonist de receptor de glucagon-like peptid-1; Harmony Outcomes = Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease; HbA1C = hemoglobină glicolizată; IC = insuficiență cardiacă (Clasa New York Heart Association II sau III); LEADER = Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; IM = infarct miocardic; PIONEER 6 = A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With type 2 Diabetes; BAP = boală arterială periferică; REWIND = Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes; SAVOR-TIMI 53 = Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53; SGLT 2 = sodiu-glucoză co-transportor 2; SUSTAIN-6 = Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. Urmărirea este ani median. <sup>a</sup> Modificat după.<sup>318</sup> BCV în LEADER și SUSTAIN-6 includ BAC, BCV, BAP, și IC.

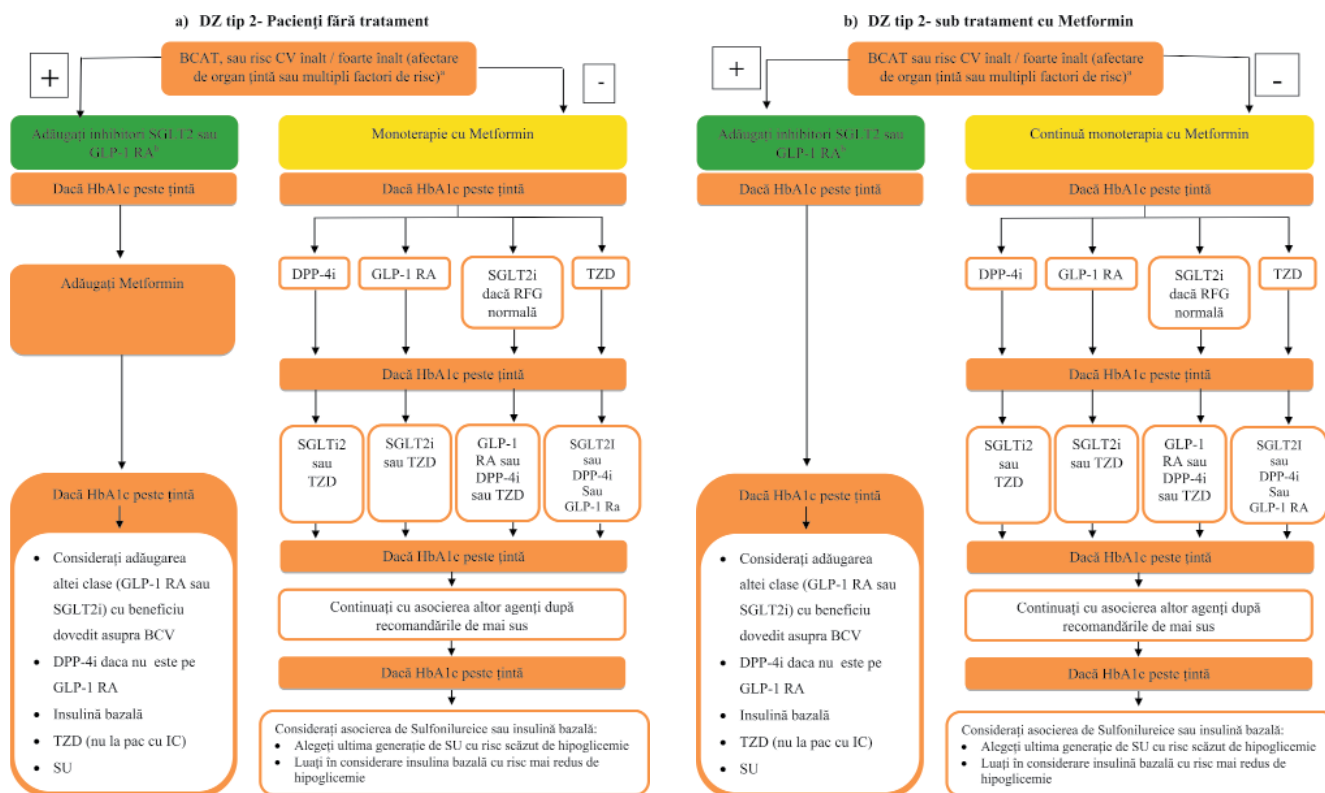
cu strategia conservativă la pacienții cu sau fără DZ.<sup>361</sup> Totuși, din cauza riscului inițial mai mare, reducerea absolută a riscului a fost mai accentuată la cei cu DZ. O meta-analiză recentă a datelor individuale ale pacienților (n=5324) a sugerat că la o urmărire medie de 6 luni, o strategie invazivă precoce comparativ cu o strategie întârziată a fost asociată cu reducerea mortalității la pacienții cu DZ (HR 0,67, 95% IC 0,45-0,99) în absența unei reduceri al IM recurent.<sup>362</sup>

### 7.2.1 Angioplastie coronariană percutană vs by-pass aorto coronarian

DZ trebuie considerat ca o entitate de boală distinctă pentru care este esențială alegerea strategiilor de revascularizare miocardică în boala multivasculară.

Trei studii clinice randomizate au comparat cele două modalități de revascularizare la pacienții cu DZ, mai ales în BC stabilă utilizând în principal stenturi farmacologic active de primă generație, dar unul dintre acestea a fost încheiat prematur și neconcludent.<sup>363</sup>

În studiul CARDia (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*), 510 pacienți cu BC multivasculară sau complex monovasculară au fost randomizați pe CABG sau PCI, cu stent metalic simplu (BMS) sau cu stent farmacologic activ de primă generație.<sup>364</sup> Nu au fost diferențe între grupuri în ceea ce privește obiectivul principal la un an de deces, IM sau accident vascular cerebral, dar acest studiu a fost de asemenea fără putere statistică. Revascularizarea repetată a fost mai frecventă cu PCI (P<0.001). Studiul FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus*) a randomizat 1900 pacienți cu BC multivasculară, dar fără stenoză de trunchi, la CABG sau PCI cu DES de prima generație electivă.<sup>365</sup> Obiectivul principal privind decesul de orice cauză, IM non-fatal sau accidentul vascular cerebral la cinci ani au apărut la 26,6% dintre pacienții din grupul PCI și 18,7% dintre pacienții din grupul CABG (p=0,005). Incidența decesului (16,3% vs 10,9%; p=0,049) și IM (13,9% vs



**Figura 3.** Algoritm de tratament la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boala cardiovasculară aterosclerotică, sau cu risc CV înalt/foarte înalt Algoritm de tratament pentru pacienții cu diabet zaharat (A) naivi la tratament și (B) tratați cu metformină.

ASCVD = boală cardiovasculară aterosclerotică; CV = cardiovascular; BCV = boală cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; DPP-4i = inhibitor de dipeptidil peptidază 4; eRFG = rată estimată de filtrare glomerulară; GLP1-RA= agonist al peptidului I glucagon-like; HbA1c = hemoglobină glicolizată; IC = insuficiență cardiacă; SGLT2i = inhibitor de co-transportor 2 de sodiu-glucoză; SU = sulfoniluree; DZT2 = diabet zaharat tip 2; TZD = tiazolidindione.

<sup>a</sup> Vezi Tabelul 7. <sup>b</sup> Folosiți medicamente cu beneficii BCV dovedite.

6,0%;  $p < 0,001$ ) au fost mai mari în grupul PCI, în timp ce incidența accidentului vascular cerebral a fost mai mică (2,4% vs 5,2%;  $p = 0,03$ ). În timp ce pacienții cu insulină au avut rate mai mari de evenimente, nu a fost observată interacțiune semnificativă pentru obiectivul principal între statusul insulinei și efectul tratamentului.<sup>366</sup> În plus, nu a fost observată nicio interacțiune între efectul tratamentului și gradul de complexitate coronariană, așa cum a fost evaluată de scorul SYNTAX (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery*).

În subgrupul de DZ ( $n = 452$ ) înrolat în studiul SYNTAX, nu s-au observat diferențe între PCI cu DES de primă generație și CABG privind obiectivul principal combinat de deces, accident vascular cerebral sau IM la cinci ani. Cu toate acestea, ratele de efectele adverse CV și cerebrovasculare majore (MACE) (PCI 46,5% vs CABG 29,0%;  $p < 0,001$ ) și nevoia de revascularizare

repetată (HR 2,75;  $p < 0,001$ ) au fost mai mari în grupul PCI.<sup>367</sup>

În general, meta-analiza a 3052 de pacienți cu DZ randomizați pe PCI mai ales cu DES de primă generație față de CABG a declarat un risc mai mare de deces sau IM cu PCI (risc relativ 1,51;  $p = 0,01$ ).<sup>368</sup> O analiză de sensibilitate a arătat că superioritatea CABG față de PCI privind MACCE a fost mai pronunțată cu BAC complexă (scor SYNTAX ridicat). Cea mai recentă meta-analiză a II RCT, care include II 518 pacienți alocați pentru PCI cu stent (BMS sau DES) sau CABG, a arătat că mortalitatea de orice cauză la cinci ani a fost de 11,2% după PCI și 9,2% după CABG (HR 1,20, 95% CI 1,06-1,37;  $p = 0,0038$ ).<sup>369</sup> Printre pacienții cu DZ (38% din cohortă), ratele de mortalitate corespunzătoare au fost 15,7% și 10,1% (HR 1,44, IC 95% 1,20-1,74;  $p = 0,0001$ ), respectiv, în timp ce nu a fost observată nicio diferență la pacienții fără DZ

( $p=0,0077$ ). Aceste rezultate susțin un beneficiu pentru pacienți cu DZ în favoarea operației în comparație cu PCI.

În ceea ce privește DES de generație mai nouă, o meta-analiză a RCT care a inclus 8095 de pacienți cu DZ a arătat o scădere semnificativă a IM, trombozei de stent și MACE la pacienții alocați pentru stenturi farmacologic active de generație mai nouă cu everolimus în comparație cu cele care primesc DES de primă generație.<sup>370</sup> Cu toate acestea, în subșetul de pacienți cu DZ ( $n=363$ ) înrolat în studiul BEST (*Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease*), rata obiectivului principal de deces, IM, sau revascularizarea vaselor țintă (TVR) la doi ani a fost semnificativ mai mare în brațul cu PCI decât în brațul CABG (19,2 vs 9,1%;  $p=0,007$ ).<sup>371</sup> În final, printre cei 505 pacienți cu DZ în studiul EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*), obiectivul primar de deces, IM sau accident vascular cerebral la 3 ani a fost întâlnit la 21,1% dintre pacienții din brațul PCI și la 19,4% în brațul CABG (HR 1,04, IC 95% 0,70-1,55).<sup>372</sup> Rămâne a se determina dacă utilizarea generației mai noi DES va reduce, măcar parțial, diferența în privința evoluției mai bune după CABG la pacienții cu DZ și BC multivasculară și dacă urmărirea extinsă în trialul EXCEL va arăta din nou lipsa unei diferențe semnificative între PCI și CABG pentru boala de left main. În SCA fără supradenivelare ST sunt puține date disponibile care compară PCI și CABG. Într-un registru cu 2947 pacienți cu DZ și ACS stabilizat, s-a comparat CABG cu PCI cu DES.<sup>373</sup> Obiectivul primar al studiului l-a constituit evenimentul compozit de deces, IM și accident vascular cerebral non-fatal. Beneficiul CABG comparativ cu PCI a fost semnificativ la 30 zile (HR 0,49, 95% IC 0,34-0,71) și la intervalul median de urmărire de 3,3 ani (HR 0,67, 95% IC 0,55-0,81). Un studiu observațional recent a investigat evoluția după PCI și CABG pentru BC multivasculară și disfuncție VS la 1738 pacienți cu DZ. CABG s-a asociat cu riscuri semnificativ mai mici de MACE (evenimente CV majore) și mortalitate, după o urmărire de 5,5 ani, comparativ cu PCI.<sup>374</sup> Avantajul în ce privește supraviețuirea după CABG a fost observat la pacienți cu FEVS 35 - 49%, ca și la cei cu FEVS <35%.<sup>365,374,375</sup>

Cea mai bună strategie de revascularizare chirurgicală coronariană și de selecție a grafturilor la pacienții cu DZ este încă un subiect de dezbateră. Utilizarea

bilaterală de arteră mamară internă ar reprezenta cea mai logică și benefică strategie datorită superiorității patenței arterei mamare interne și a impactului asupra supraviețuirii atunci când este folosită pentru grefarea arterei descendente anterioare (ADA).<sup>376</sup> Cu toate acestea, în ceea ce privește mortalitatea, superioritatea grafturilor bilaterale a arterelor mamare interne (BIMA) față de utilizarea unică a graftului de arteră mamară internă (SIMA), a fost confirmată doar prin studii observaționale, respectiv prin meta-analize.<sup>377</sup> Factorii care nu au legătură cu patența grafturilor, precum statusul general al pacientului și alți cofactori nemăsurabili, ar putea contribui la beneficiile supraviețuirii pentru grafturile BIMA în studiile observaționale.<sup>378</sup> Studiul revascularizării arteriale (ART) a comparat utilizarea BIMA cu SIMA și a venelor adiționale la 1544 de pacienți și nu a arătat diferențe semnificative la 10 ani privind rata de mortalitate sau a rezultatului compus din mortalitate, infarct miocardic sau accident vascular cerebral.<sup>379,380</sup> Artera radială reprezintă o alternativă pentru un al doilea graft arterial, având în vedere patența mai bună pe termen lung comparativ cu vena safenă, însă sunt necesare studii ulterioare<sup>381</sup> (vezi *Ghidul privind revascularizarea miocardică ESC/EACTS 2018* pentru informații suplimentare<sup>344</sup>).

Alegerea celei mai bune opțiuni privind metoda de revascularizare la pacienții diabetici ar trebui discutată de „echipa inimii”, care ar trebui să ia în considerare atât caracteristicile individuale cardiace și extracardiace, cât și opțiunea pacientului bine informat. Datele curente indică faptul că la pacienții stabili, cu anatomie coronariană ce permite ambele metode de revascularizare și cu risc chirurgical scăzut, CABG este superior față de PCI în reducerea riscului compus din mortalitate, IM sau accident vascular cerebral, precum și a decesului. Cu toate acestea, la pacienții diabetici cu complexitate scăzută a anatomiei coronariene (scor SYNTAX  $\leq 22$ ), PCI a obținut aceleași rezultate ca și CABG în ceea ce privește decesul și a riscului compus din mortalitate, IM sau accident vascular cerebral. Mai mult, PCI poate reprezenta o alternativă pentru CABG pentru pacienții cu complexitate scăzută a anatomiei coronariene, în timp ce CABG poate fi recomandată pentru pacienții cu o complexitate anatomică intermediară până la crescută (scor SYNTAX >22).

### 7.2.2 Farmacoterapia adjuvantă

Ca regulă generală, în ceea ce privește farmacoterapia adjuvantă la pacienții cu revascularizare miocar-

dică, nu există diferențe la pacienții diabetici și non-diabetici (vezi secțiunea 7.1.3.6 pentru terapia antitrombotică și secțiunea 7.1.2 pentru scăderea nivelului glucozei). Nu există suficiente date pentru a susține oprirea metforminului cu 24-48 h înainte de angiografie sau PCI, din moment ce riscul pentru acidoza lactică este neglijabil. În cazul pacienților cu BRC, metforminul ar trebui întrerupt înainte de procedură. Funcția renală ar trebui atent monitorizată după PCI la toți pacienții cu afectare renală inițială sau la cei aflați sub tratament cu metformin. În cazul în care funcția renală se deteriorează la pacienții aflați sub tratament cu metformin și care urmează angiografie coronariană/PCI, metforminul ar trebui întrerupt pentru 48 h sau până când funcția renală revine la valoarea inițială.

Recomandări pentru revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet zaharat		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu sau fără DZ se recomandă aceleași tehnici de revascularizare (ex. utilizarea DES și a abordului radial pentru PCI și utilizarea grafurilor de arteră mamară internă stângă pentru CABG). <sup>344</sup>	I	A
Se recomandă verificarea funcției renale dacă pacientul și-a administrat metformin imediat anterior angiografiei, cu sistarea acestuia în cazul în care funcția renală se deteriorează.	I	C
Terapia medicamentoasă optimă este considerată tratamentul de elecție la pacienții cu SCC și DZ, dacă nu există simptome ischemice necontrolate, arii extinse de ischemie sau leziuni semnificative la nivelul trunchiului comun stâng sau proximal ADA. <sup>358</sup>	IIa	B

Pentru detalii vezi Ghidul privind revascularizarea miocardică ESC/EACTS 2018.<sup>344</sup>  
CAGB=intervenție de bypass aortocoronarian; SCC=sindroame coronariene cronice; DES=stent farmacologic activ; DZ=diabet zaharat; EACTS=Societatea Europeană pentru Chirurgia Cardio-Toracică; ESC=Societatea Europeană de Cardiologie; ADA=artera descendentă anterioară; PCI=intervenție coronariană percutană.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

Lacune în evidență
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mecanismele fiziopatologice ce stau la baza dezvoltării de CAD și a prognosticului negativ la pacienții diabetici sunt neelucidate.</li> <li>Efectele secundare ale măsurilor de prevenție a CAD și a DZ se bazează în principal pe analizele subgrupurilor trialurilor clinice ce au inclus atât pacienți diabetici cât și non-diabetici.</li> <li>Studiile ce compară diferitele strategii antitrombotice la pacienții cu DZ și CAD lipsesc.</li> <li>Controlul optim glicemic pentru complicațiile SCA și a BC stabile cât și după revascularizarea coronariană încă nu a fost stabilit.</li> <li>Mecanismele de reducere a evenimentelor CV cu ajutorul noilor terapii necesită determinări ulterioare.</li> <li>Rolul hipoglicemiei în apariția evenimentelor/mortalității CV necesită studii ulterioare.</li> <li>După revascularizare, rata evenimentelor adverse rămâne în continuare mare la pacienții cu DZ vs. cei fără DZ; terapiile specifice de prevenție ar trebui investigate.</li> <li>În ciuda faptului că noile generații de DES au îmbunătățit rezultatele la pacienții cu DZ, sunt necesare studii clinice randomizate pentru a determina diferența între rezultatele între CABG și PCI.</li> </ul>

## 8. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI DIABETUL

### Mesaje cheie

- Pacienții pre-DZ și cu DZ au un risc crescut de a dezvolta IC.
- Pacienții cu DZ au un risc mai mare de IC cu fracție de ejeecție redusă (ICFER) sau IC cu fracție de ejeecție păstrată (ICFEP); invers, IC crește riscul de DZ.
- Coexistența DZ și a IC duce la un risc crescut de spitalizare a IC, mortalitate CV și de orice cauză.
- Terapiile medicale și cât și dispozitivele terapeutice recomandate de ghiduri sunt la fel de eficiente la pacienții cu sau fără DZ; deoarece disfuncția renală și hiperpotasemia au o prevalență mai mare la pacienții cu DZ, se recomandă ajustarea dozelor pentru unele medicații din IC (ex. blocanții SRAA).
- Tratamentul de primă linie la pacienții cu DZ și IC ar trebui să includă metforminul și inhibitorii SGLT2; invers, la pacienții cu DZ și IC, saxagliptina, pioglitazonele și rosiglitazonele nu sunt recomandate.

DZ este un factor de risc important pentru IC.<sup>405-407</sup> În trialurile clinice cu privire la medicația hipoglicemică, IC a fost observată la 4-30% dintre participanți.<sup>292,299,306,408</sup> IC nedagnosticată este de asemenea frecventă la pacienții cu DZ: datele observaționale indică faptul că IC este prezentă la 28% dintre pacienți (~25% ICFER și ~75% ICFEP).<sup>409</sup> Pacienții cu DZ fără IC la momentul diagnosticării au un risc de ~2-5 ori mai mare să dezvolte IC.<sup>410,411</sup> Riscul pentru IC este de asemenea crescut la pacienții cu un nivel al HbA1c la stadiul de prediabet (≥5,5-6,4%) și au un risc de 20-40% mai mare de a dezvolta IC.<sup>412</sup>

IC însăși este asociată cu o prevalență crescută a DZ și a altor stări disglucemice și este considerată un factor de risc pentru dezvoltarea DZ, cel mai probabil legat de statusul de insulino-rezistență.<sup>413-416</sup> Datele disponibile indică faptul că prevalența DZ în IC sunt similare, indiferent de categoria FEVS [ICFER, IC cu fracție de ejeecție intermediară (ICFEi) și ICFER (vezi Tabelul 11)].<sup>417-419</sup> Într-adevăr, trialurile clinice au demonstrat faptul că ~30-40% dintre pacienții cu IC au pre-DZ sau DZ. Rezultatele din registrul pan-European indică faptul că ~36% dintre pacienții din ambulator diagnosticăți cu IC stabilă au DZ, în timp ce la pacienții spitalizați pentru IC acută, DZ era prezent la ≤50% din cazuri.<sup>427</sup> Important este faptul că pacienții cu IC fără DZ au un risc crescut de a dezvolta DZ<sup>413,428</sup> și riscul crește odată cu agravarea IC și utilizarea de diuretice de ansă<sup>428</sup>.

### 8.1 Implicații prognostice ale diabetului zaharat în insuficiența cardiacă

Există o asociere semnificativă între DZ și evenimentele adverse în IC, cea mai puternică valoare predictivă a DZ fiind pentru evenimente adverse la pacienții cu ICFER.<sup>421,423,426,429-432</sup> Mortalitatea CV ce include

<b>Recomandări privind metodele de revascularizare la pacienții diabetici cu boală coronariană ischemică stabilă cu anatomie coronariană ce permite tratamentul prin ambele metode și risc chirurgical scăzut</b>				
<b>Recomandări în funcție de extinderea BCI</b>	<b>CABG</b>		<b>PCI</b>	
	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
<b>Leziuni uniconaronariene</b>				
Fără stenoză ADA proximală	IIb	C	I	C
Cu stenoză ADA proximală <sup>382-389</sup>	I	A	I	A
<b>Leziuni bicoronariene</b>				
Fără stenoză ADA proximală	IIb	C	I	C
Cu stenoză ADA proximală	I	B	I	C
<b>Leziuni tricoronariene</b>				
Boală cu complexitate scăzută (scor SYNTAX 0-22) <sup>363-365,367-369,371,392-398</sup>	I	A	IIb	A
Boală cu complexitate intermediară sau crescută (scor SYNTAX >22) <sup>363-365,367-369,371-392-398</sup>	I	A	III	A
<b>BC de trunchi comun stâng</b>				
Boală cu complexitate scăzută (scor SYNTAX 0-22) <sup>369,397,399-404</sup>	I	A	I	A
Boală cu complexitate intermediară (scor SYNTAX 23-32) <sup>369,397,399-404</sup>	I	A	IIa	A
Boală cu complexitate crescută (scor SYNTAX ≥33) <sup>369,397,399-404</sup>	I	A	III	B

Pentru detalii vezi *Ghidul privind revascularizarea miocardică ESC/EACTS 2018*  
 CABG=intervenție de bypass aortocoronarian; BC=boală coronariană; DZ=diabet zaharat; ADA=artera descendentă anterioară; PCI= intervenție coronariană percutană; SYNTAX= Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.  
<sup>c</sup> Scor SYNTAX calculat la <http://www.syntaxscore.com>

decesul cauzat de agravarea IC este de asemenea cu ~ 0-90% mai mare la pacienții cu IC și DZ, indiferent de fenotipul IC.<sup>421,432-434</sup> Două trialuri clinice au arătat faptul că pacienții cu IC și pre-DZ sau DZ nediagnosticat prezintă un risc mai mare de deces și complicații.<sup>421,431,435</sup> Mai mult, pacienții cu ICFer agravată, ce sunt recent diagnosticați cu pre-DZ, asociază independent un risc crescut de mortalitate pe termen lung de cauză CV și de orice cauză, fapt ce subliniază importanța screening-ului pentru pre-DZ în populația generală.<sup>436</sup> În cazul IC acute, DZ crește riscul de deces intraspitalicesc,<sup>427</sup> mortalitatea de orice cauză la 1 an<sup>437</sup> și respitalizare a IC la 1 an.<sup>427</sup>

## 8.2 Mecanismele disfuncției ventriculare stângi în diabetul zaharat

Cauzele majore de IC la pacienții cu DZ sunt reprezentate de BC, BCR (vezi secțiunea 11), hipertensiunea arterială și de efectele directe ale rezistenței la insulină/hiperglicemiei asupra miocardului.<sup>438</sup> BC este deseori accelerată, severă, difuză și silențioasă și crește riscul de IM, precum și de disfuncție ischemică miocardică.<sup>411,439-441</sup> Control valorilor tensiunii arteriale este asociat cu un risc mai scăzut de dezvoltare a IC.<sup>439</sup> Datele observate în trialurile clinice au identificat următorii factori predictivi de dezvoltare a IC la pacienții cu DZ: BAMI, o evoluție îndelungată a DZ, vârsta, indicele de masă corporală crescut și BRC.<sup>411,439-441</sup> Mecanisme fiziopatologice complexe par a fi responsabile de dezvoltarea disfuncției mio-

cardice, chiar și în absența BC sau a hipertensiunii.<sup>442</sup> Prezența cardiomiopatiei diabetice nu a fost confirmată.<sup>438,443</sup> Majoritatea datelor clinice legate de cardiomiopatia diabetică provin din studii observaționale experimentale și restrânse.<sup>438,444-448</sup>

## 8.3 Fenotipurile disfuncției ventriculare stângi în diabetul zaharat


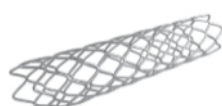
Tipurile de disfuncție ventriculară stângă prezente la pacienții cu DZ sunt reprezentate de ICFep, IC-FEi, ICFer (Tabel II). Disfuncția diastolică ventriculară stângă este frecventă atât în pre-DZ cât și în DZ complicat și severitatea se corelează cu rezistența la insulină și cu gradul de dereglare a glicemiei.<sup>449-453</sup> DZ și ICFep sunt frecvent întâlnite la pacienții vârstnici, hipertensivi și la femeile cu DZ.<sup>454</sup>

## 8.4 Tratamentul insuficienței cardiace în diabetul zaharat

Tratamentul IC presupune măsuri farmacologice precum și dispozitive medicale cu beneficii confirmate prin studii clinice randomizate ce au inclus ~30-40% de pacienți cu DZ. Efectele terapilor sunt evidente atât la cei cu DZ și la cei fără DZ, cu excepția aliskirenilui care nu este recomandat în cazul pacienților cu DZ, datorită efectelor adverse importante.<sup>455,456</sup>

### 8.4.1 Sistemul renină-angiotensină-aldosteron și inhibitorii de neprilizin

Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei și antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II au

CABG	PCI
	
BC cu leziune uni-fără leziune	sau bi-coronariană, proximală ADA
BC cu leziune uni-cu leziune proximală ADA	
BC cu leziune triconariană	
Complexitate scăzută	
Complexitate intermediară sau complexitate crescută	
BC de trunchi comun stâng	
Complexitate scăzută	
Complexitate intermediară	
Complexitate crescută	

**Figura 4.** Recomandări pentru revascularizarea coronariană. Scor SYNTAX calculat la <http://www.syntaxscore.com>. CABG= intervenție de bypass aortocoronarian; BC=boală coronariană aterosclerotică; Complexitate crescută = scor SYNTAX ≥33; Complexitate intermediară = scor SYNTAX 23-32; ADA = artera descendentă anterioară; Complexitate scăzută = scor SYNTAX 0-22; PCI = intervenție coronariană percutană; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

efecte terapeutice similare la pacienții cu ICFEr cu sau fără DZ.<sup>457-462</sup> Terapia cu SRAA ar trebui începută cu doză mică și titrată până la doza maximă tolerată.<sup>459,463</sup> Există dovezi clinice cu privire efectele pozitive ale IECA și ale BRACu privire la prevenția DZ. ARM reduc riscul de mortalitate și spitalizare a IC pentru pacienții cu ICFEr.<sup>465,466</sup> Având în vedere faptul că blocanții SRAA cresc riscul de alterare a funcției renale și de hiperpotasemie la pacienții cu DZ, se recomandă monitorizarea de rutină a nivelului seric de creatinină și a concentrației plasmatică a potasiului.<sup>467-470</sup> S-a demonstrat faptul că la pacienții cu ICFEr,

inhibitorii de receptor de angiotensină și neprilizină sacubutril/valsartan au o eficacitate superioară comparativ cu enalaprilul în reducerea mortalității CV și spitalizărilor IC. Cu toate acestea, efectul terapeutic a fost mai puțin evident în cazul pacienților cu DZ la limită.<sup>421</sup> Efectul benefic al sacubutril/valsartanului în comparație cu enalapril este consistent de-a lungul spectrului de bază a HbA1c.<sup>421,471</sup> Tratamentul cu sacubutril/valsartan la pacienții cu DZ reduce semnificativ nivelul seric al HbA1c și întârzie inițierea terapiei cu insulină la 3 ani în comparație cu pacienții diabetici tratați cu enalapril.<sup>472</sup>

#### 8.4.2 Beta-blocantele

Beta-blocantele sunt eficiente în reducerea mortalității de orice cauză și a spitalizărilor pentru ICFEr la pacienții cu DZ.<sup>473-476</sup> Beneficiile tratamentului cu beta-blocante sunt recunoscute la pacienții cu DZ și ICFEr.

#### 8.4.3 Ivabradina

Ivabradina îmbunătățește terapia pacienților cu ICFEr în ritm sinus, în special prin reducerea spitalizărilor pentru IC și ameliorarea funcției VS.<sup>335</sup>

#### 8.4.4 Digoxin

La pacienții cu ICFEr tratați cu IECA, digoxinul poate reduce riscul spitalizărilor pentru IC.<sup>477</sup>

#### 8.4.5 Diureticele

În ciuda lipsei de dovezi asupra eficienței diureticelor tiazidice sau de ansă în reducerea complicațiilor CV la pacienții cu IC, diureticele previn și tratează semnele și simptomele de retenție lichidiană pacienții cu IC.<sup>478</sup>

#### 8.4.6 Dispozitive terapeutice și chirurgia

Dispozitivele terapeutice [defibrilatoarele cardiace implantabile (ICD), terapia de resincronizare cardiacă (CRT) și CRT cu defibrilator implantabil (CRT-D)] au beneficii și riscuri similare la pacienții cu și fără DZ.<sup>479-</sup>

**Tabelul 11.** Fenotipurile insuficienței cardiace<sup>323</sup>

	ICFEp	ICFEi	ICFEr
<b>Criteriul 1</b>	Semne și/sau simptome <sup>a</sup>	Semne și/sau simptome <sup>a</sup>	Semne și/sau simptome <sup>a</sup>
<b>Criteriul 2</b>	FE ≥50%	FE 40-49%	FE <40%
<b>Criteriul 3</b>	1. ANvel crescut al peptidelor natriuretice <sup>b</sup> 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a) Afectare structurală cardiacă (HVS și/ sau HAS) b) Disfuncție diastolică <sup>c</sup>	1. Nivel crescut al peptidelor natriuretice <sup>b</sup> 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a) Afectare structurală cardiacă (HVS și/ sau HAS) b) Disfuncție diastolică <sup>c</sup>	Niciunul

IC= insuficiență cardiacă; ICFEp=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; ICFEi=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară; ICFEr=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; HAS=hipertrofie atrială stângă; HVS=hipertrofie ventriculară stângă; FE= fracție de ejecție;

<sup>a</sup> Semnele pot să fie absente în stadiile incipiente ale bolii sau în cazul pacienților tratați cu diuretice.

<sup>b</sup> nivel crescut al peptidului natriuretic tip B ≥35 pg/ml și/sau NT-proBNP ≥125 pg/ml.

<sup>c</sup> de exemplu, E/e'≥13 și media e' septal și a peretelui atrial <9 cm/s pe ecocardiografie



<sup>481</sup> Aceste metode terapeutice ar trebui luate în considerare conform indicațiilor de ghid în populația generală. Într-un studiu clinic legat de CABG în IC cu BC bi sau trivasculară, nu s-a obiectivat nicio diferență în ceea ce privește eficiența revascularizării chirurgicale la pacienții cu sau fără DZ.<sup>482</sup> Transplantul cardiac ar trebui luat în considerare în stadiul terminal al IC, însă datele dintr-un studiu clinic prospectiv asupra pacienților cu transplant au indicat o scădere a speranței de viață la pacienții cu DZ cu 10 ani.<sup>483</sup>

## 8.5 Efectele agenților hipoglicemianți în insuficiența cardiacă

### 8.5.1 Metforminul

Metforminul este sigur în toate stadiile de IC cu funcție renală păstrată sau moderat-redușă (ex. eGFR >30 ml/min), reducând riscul de mortalitate și spitalizare a IC comparativ cu insulina și sulfonilureele.<sup>484,485</sup> Motivele de îngrijoare cu privire la acidoza lactică nu sunt susținute.<sup>486</sup>

### 8.5.2 Sulfonilureicele

Datele referitoare la terapia cu sulfonilureice la pacienții cu IC nu sunt consistente. Un semnal privitor la profilul advers de siguranță a arătat o rată de mortalitate mai mare de aproximativ 20-60% și un risc crescut cu aproximativ 20-30% comparativ cu metforminul.<sup>487,488</sup> Asocierea terapiei cu sulfonilureice la metformin se asociază cu un risc mai mare de efecte adverse și de deces, comparativ cu asocierea dintre metformin și inhibitorii DPP4.<sup>489</sup> Cu toate acestea, în studiile UKPDS, NAVIGATOR și ADOPT nu există o creștere a numărului de pacienți cu IC.<sup>145,278,490</sup>

### 8.5.3 Tiazolindionele

Tiazolindionele nu sunt recomandate la pacienții cu DZ și IC simptomatică.<sup>279,491-494</sup>

### 8.5.4 Inhibitorii dipeptidil peptidaza-4

Saxagliptin crește semnificativ riscul spitalizărilor pentru IC<sup>291</sup>, motiv pentru care nu este recomandată la pacienții cu DZ și IC. Alogliptinul este asociat cu un trend nesemnificativ al spitalizărilor pentru IC.<sup>292</sup> Sitagliptinul și linagliptinul au efecte neutre.<sup>292,294</sup> Vil-dagliptinul nu are efecte semnificative asupra FEVS, dar poate crește volumul VS.<sup>495</sup>

### 8.5.5 Agoniștii receptorilor glucagon like peptid-1

Toți GLPI-RA au efecte neutre asupra spitalizărilor pentru IC în trialurile clinice randomizate cu efect placebo-controlat, ceea ce sugerează faptul că aceștia pot fi utilizați la pacienții cu IC și DZ.<sup>272-274</sup>

### 8.5.6 Inhibitorii sodiu-glucoză co-transportor 2

Empagliflozinul reduce riscul spitalizărilor pentru IC cu 35% la pacienții cu sau fără antecedente de IC, în timp ce pacienții spitalizați pentru IC au un risc mai mic de mortalitate.<sup>306</sup> Canagliflozinul reduce semnificativ riscul de spitalizate pentru IC cu 32%.<sup>496</sup> Da-pagliflozinul reduce semnificativ endpoint-ul combinat de deces CV și spitalizarea pentru IC, rezultat indus în principal de rata scăzută de spitalizare pentru IC. Inhibitorii SGLT2 sunt recomandați pacienților cu DZ cu risc ridicat de IC. Vezi secțiunea 7.1.2.2.3

Recomandări pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
IECA și beta blocantele sunt indicate la pacienții simptomatici cu ICFer și DZ pentru a reduce riscul spitalizărilor pentru IC și a mortalității. <sup>458,461,473-476,497</sup>	I	A
ARM sunt indicați la pacienții cu ICFer și DZ cu simptome persistente în ciuda tratamentului cu IECA și beta-blocante pentru a reduce spitalizările pentru IC și de deces. <sup>465,466</sup>	I	A
ICD, CRT sau CRT-D sunt recomandate pacienților cu DZ la fel ca și în populația generală cu IC. <sup>479,481</sup>	I	A
BRA sunt indicați la pacienții simptomatici cu ICFer și DZ care nu tolerează IECA pentru a reduce riscul spitalizărilor pentru IC și a mortalității. <sup>457,459,460</sup>	I	B
Sacubutril/valsartan este indicat în locul IECA pentru a reduce riscul spitalizărilor pentru IC și a mortalității la pacienții cu ICFer și DZ ce rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu IECA, beta blocant și ARM. <sup>421,471</sup>	I	B
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu ICFer, ICFEi sau ICFEp cu semne și/sau simptome de retenție lichidiană pentru a ameliora simptomatologia. <sup>478</sup>	I	B
Revascularizarea cardiacă cu CABG are beneficii similare de reducere a riscului pe termen lung a mortalității la pacienții cu ICFer cu sau fără DZ și este recomandată în cazul BC cu leziuni bi- sau trivascularare, inclusiv în cazul stenozelor semnificative ADA. <sup>482</sup>	I	B
Ivabradina ar trebui luată în considerare pentru reducerea riscului spitalizărilor pentru IC și a mortalității la pacienții cu ICFer și DZ în ritm sinus, cu o frecvență cardiacă $\geq 70$ b.p.m., ce rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu beta blocante (doza maximă tolerată), IECA/BRA și ARM. <sup>335</sup>	IIa	B
Aliskirenul (inhibitor direct al reninei) nu este recomandat la pacienții cu ICFer și DZ datorită riscului de hipotensiune arterială, alterării funcției renale, hiperpotasemiei și a accidentului vascular cerebral.	III	B

IECA=inhibitor de conversie a angiotensinei, BRA=blocanți ai receptorilor de angiotensină, b.p.m=bătăi pe minut; CAGB= intervenție de bypass aortocoronarian; BC= boală coronariană; CRT= terapia de resincronizare cardiacă; CRT-D= terapia de resincronizare cardiacă cu defibrilator implantabil; DZ=diabet zaharat; IC=insuficiență cardiacă; ICFer=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; ICFep=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ICFEi=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară; ICD= defibrilator implantabil; ADA=artera descendentă anterioară; ARM=antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi;  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

Recomandări pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat pentru a reduce riscul de insuficiență cardiacă		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin) sunt recomandați pentru a reduce riscul de spitalizări pentru IC la pacienții cu DZ. <sup>306,311,496</sup>	I	A
Terapia cu metformin ar trebui luată în considerare pentru tratamentul pacienților cu IC dacă eGFR este stabilă și >30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . <sup>484,485</sup>	IIa	C
GLPI-RA (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida și dulaglutida) are efecte neutre asupra riscului de spitalizări pentru IC și poate fi luată în considerare pentru tratamentul DZ la pacienții cu IC. <sup>158,176,297,299,300,303,498,499</sup>	IIb	A
Inhibitorii DPP4 sitagliptin și linagliptin au efecte neutre asupra riscului de spitalizări pentru IC și pot fi luați în considerare pentru tratamentul DZ la pacienții cu IC. <sup>293,294</sup>	IIb	B
Insulina poate fi luată în considerare la pacienții cu ICFer sistolică avansată. <sup>500</sup>	IIb	C
Tiazolidindionele (pioglitazona și rosiglitazona) sunt asociate cu un risc crescut de evenimente de IC la pacienții cu DZ și nu sunt recomandați pentru tratamentul pacienților cu DZ cu risc de IC (sau cu antecedente de IC). <sup>279,491-493</sup>	III	A
Inhibitorii DPP4 saxagliptin sunt asociați cu un risc crescut de spitalizări pentru IC și nu sunt recomandați pentru tratamentul DZ la pacienții cu risc de IC (sau cu antecedente de IC). <sup>291</sup>	III	B

DZ=diabet zaharat, DPP4=dipeptidil peptidaza-4; eGFR= rata de filtrare glomerulară estimată; GLPI-RA=agoniști ai receptorilor glucagon like peptid-1; IC= insuficiență cardiacă; ICFer= insuficiență cardiacă cu FE redusă; SGLT2=sodiu-glucoză co-transportor-2; T2DM=diabet zaharat tip 2.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

### Lacune în evidență

- Sunt necesare studii pentru a înțelege relația bidimensională dintre DZ și IC; inclusiv mecanismele fiziopatologice ale cardiomiopatiei diabetice.
- Având în vedere evidențele divergente dintre asocierea inhibitorilor DPP4 și a riscului de IC, sunt necesare studii ulterioare pentru a înțelege această asociere.
- Cum îmbunătățesc inhibitorii SGLT2 complicațiile IC?
- Sunt necesare studii ulterioare pentru a confirma dacă inhibitorii SGLT2 scad riscul de IC la pacienții non diabetici (IC și pre-DZ).
- Este posibil ca asocierea dintre inhibitorii SGLT2 și sacubutril/valsartan să ducă la hipotensiune arterială/diureză excesivă?
- Studiile ulterioare ar trebuie să analizeze riscul de polimedicație, aderență, reacții adverse și interacțiuni, în special în cazul pacienților vulnerabili cu IC și DZ, cum este cazul pacienților vârstnici și/sau fragili cu multiple comorbidități.

## 9. ARITMIILE: FIBRILAȚIA ATRIALĂ, ARITMIILE VENTRICULARE ȘI MOARTE CARDIACĂ SUBITĂ

### Mesaje cheie

- Fibrilația atrială (FiA) este frecvent întâlnită la pacienții diabetici, crescând riscul de morbiditate și mortalitate.
- Screeningul pentru FiA se recomandă pentru pacienții cu DZ cu vârstă >65 ani prin palparea pulsului și înregistrări Holter. FiA trebuie confirmată întotdeauna cu ajutorul EKG.
- Anticoagularea se recomandă la toți pacienții diabetici cu FiA.
- Moartea subită cardiacă este mai frecventă în rândul pacienților diabetici, în special la femei.
- La pacienții diabetici cu IC, durata complexului QRS și FEVS ar trebui măsurate regulat pentru a stabili eligibilitatea pentru CRT ± ICD.

### 9.1 Fibrilația atrială

Un studiu recent a raportat faptul că DZ este un factor de risc independent pentru FiA, în special la pacienții tineri.<sup>501</sup> O serie de factori, printre care se numără autonomia, electromecanica, remodelarea structurală și fluctuațiile glicemice par să fie implicați în fiziopatologia FiA la pacienții diabetici.<sup>502</sup> Aritmia extrasistolică atrială este de asemenea frecvent întâlnită la pacienții cu DZ și poate predispuce la apariția FiA. Pacienții cu DZ au un risc crescut de IC acută la momentul instalării FiA, ca rezultat a pierderii contracției atriale și a umplerii VS.<sup>427</sup>

Atunci când FiA și DZ coexistă, există un risc substanțial mai mare de mortalitate de orice cauză, mortalitate de cauză CV, accident vascular cerebral și IC.<sup>502</sup> Aceste constatări sugerează faptul că prezența FiA îi identifică pe acei pacienți cu DZ care ar putea obține beneficii mai mari în urma managementului agresiv al tuturor factorilor de risc cardiovasculari. Având în vedere faptul că FiA este asimptomatică sau doar ușor simptomatică într-o proporție substanțială de pacienți, screeningul pentru FiA poate fi recomandat la pacienții diabetici și FiA trebuie confirmată cu ajutorul EKG în 12 derivații, înregistrări Holter sau evenimente înregistrate cu o durată >30 s.

#### 9.1.1 Diabetul și riscul de accident vascular cerebral în fibrilația atrială

DZ crește riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu FiA paroxistică sau permanentă. Ghidurile curente recomandă să fie luată în considerare terapia anticoagulantă orală cu antagoniști non-vitamina K (NOAC; dabigatran, apixaban, rivaroxaban sau endoxaban) sau antagoniști ai vitaminei K (AVK).<sup>503</sup> Funcția renală ar trebui atent evaluată la pacienții cu DZ atunci când se prescriu NOAC pentru a preveni supradozarea datorită reducerii eliminării medicamentelor.<sup>503</sup>

## 9.2 Aritmia ventriculară și moartea subită cardiacă

### 9.2.1 Aritmia extrasistolică ventriculară și tahicardia paroxistică ventriculară

Palpitațiile, aritmia extrasistolică ventriculară și tahicardia ventriculară nesuținută (TV) sunt frecvent întâlnite la pacienții diabetici. Algoritmii de diagnostic și tratament al aritmiilor ventriculare nu diferă la pacienții cu DZ față de cei non-DZ.<sup>504</sup> La pacienții DZ cu aritmie extrasistolică ventriculară simptomatică sau cu episoade de tahicardie ventriculară nesuținută, prezența unei boli cardiace structurale ar trebui evaluată prin testare de efort, ecocardiografie, angiografie coronariană sau imagistică prin rezonanță magnetică. Riscul de evenimente cardiace este de obicei dictat de boala cardiacă structurală decât de extrasistole. La pacienții înalt simptomatici cu aritmie extrasistolică ventriculară sau cu TV nesuținută pot fi utilizate beta-blocantele, blocanții de canale de calciu, antiaritmicele de clasă Ic (flecainida sau propafenona) sau ablația cateter pentru suprimarea aritmiei.<sup>505</sup>

### 9.2.2 Aritmia ventriculară susținută

Diagnosticul și tratamentul TV susținute sau resuscitarea fibrilației ventriculare sunt similare la pacienții cu sau fără DZ.<sup>504</sup> În cazul în care nu sunt identificați factori declanșatori precum dezechilibrul electrolic sau infarct acut, pentru diagnosticul bolii cardiace structurale sunt necesare metode imagistice sau angiografia coronariană. Majoritatea pacienților cu TV susținută sau stop cardiac resuscitat fără un factor declanșator cunoscut necesită ICD pentru prevenirea morții subite.<sup>504,505</sup>

### 9.2.3 Moartea subită cardiacă în diabet

Studiile epidemiologice au arătat faptul că pacienții cu DZ sau pre-DZ au un risc crescut de moarte cardiacă subită.<sup>507-509</sup> Femeile de orice vârstă au un risc mai mic de moarte subită cardiacă comparativ cu bărbații, dar în prezența DZ, riscul de moarte subită cardiacă atât la femei cât și la bărbați este de patru ori mai mare.<sup>510</sup> În programul de studiu *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM), DZ a reprezentat un predictor independent al mortalității, inclusiv de moarte subită cardiacă, la pacienții cu IC independent de FEVS.<sup>432</sup> La pacienții post infarct miocardic, incidența morții subite cardiace a fost mai mare pentru pacienții cu DZ.<sup>511</sup> Incidența morții subite cardiace a fost substanțial crescută la pacienții cu DZ și FEVS <35%.<sup>511</sup> După IM acut, FEVS ar trebui evaluată indiferent de prezen-

ța DZ pentru a identifica candidații pentru implantarea de ICD. La pacienții diabetici cu IC ar trebui determinată durata complexului QRS și FEVS pentru a identifica candidații pentru CRT ± ICD.<sup>505</sup> La pacienții cu ICFer sunt recomandate beta blocantele, blocanții SRAA (inclusiv sacubutril/valsartan) și ARM pentru a reduce riscul de moarte subită cardiacă.

Cauzele care stau la baza vulnerabilității crescute la instabilitate electrică la pacienții cu DZ sunt neclare și sunt cel mai probabil determinate de mai mulți factori. Monitorizarea simultană a glicemiei și a EKG ambulatorie a arătat faptul că bradicardia, aritmia extrasistolică atrială și ventriculară sunt mai frecvente în timpul hipoglicemiei nocturne la pacienții cu DZ.<sup>512</sup> Aceste observații sugerează un mecanism posibil pentru rata crescută a mortalității la pacienții cu un control glicemic intensiv (sindromul „mort în pat”).

Nefropatia, neuropatia autonomă, intervalul QTc prelungit, hipoglicemia și comorbiditățile datorate DZ pot duce la creșterea riscului de moarte subită cardiacă. Pe baza dovezilor disponibile, se pare că intoleranța la glucoză, chiar și pre-DZ sunt asociate cu o dezvoltare progresivă a unor varietăți de anomalii care afectează negativ supraviețuirea și predispun la moarte subită cardiacă. În afară de măsurarea FEVS, identificarea predictorilor independenți la pacienții cu DZ nu a progresat până la nivelul unde ar fi posibilă elaborarea unei scheme de stratificare a riscului pentru prevenție.

Recomandări pentru managementul aritmiilor la pacienții cu diabet		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Anticoagularea orală cu NOAC este preferată față de AVK și se recomandă la pacienții cu DZ cu vârstă >65 ani cu FA și scor CHA2-DS2-VASc ≥2, dacă nu există contraindicații. <sup>503</sup>	I	A
i. Terapia ICD este recomandată la pacienții cu DZ cu IC simptomatică ( <i>New York Heart Association</i> clasă II sau III) și FEVS ≤35% după 3 luni de terapie optimă farmacologică, cu o speranță de supraviețuire de cel puțin I an cu un status funcțional bun. ii. Terapia ICD este recomandată la pacienții cu DZ cu fibrilație ventriculară documentată sau TV instabilă hemodinamic în absența unei cauze reversibile sau în primele 48 h după IM. <sup>506</sup>	I	A
Beta blocașele sunt recomandate pacienților cu DZ și IC după IM acut cu FEVS <40% pentru a preveni moartea subită cardiacă. <sup>512</sup>	I	A
Screeningul FiA prin palparea pulsului ar trebui luat în considerare la pacienții >65 ani cu DZ și confirmată cu ajutorul ECG dacă există suspiciunea de FiA deoarece, la pacienții cu DZ, FiA crește riscul de morbiditate și mortalitate. <sup>501,513-517</sup>	IIa	C
Anticoagularea orală ar trebui luată în considerare la pacienții cu vârstă <65 ani cu DZ și FiA fără alți factori de risc trombo-embolici (scor CHA2-DS2-VASc <2). <sup>503</sup>	IIa	C
Evaluarea riscului de sângerare (ex. scorul HAS-BLED) ar trebui luată în considerare atunci când se prescrie terapia antitrombotică la pacienții cu DZ și FiA. <sup>503</sup>	IIa	C
Screeningul factorilor de risc pentru moartea subită cardiacă, în special măsurarea FEVS ar trebui luat în considerare la pacienții cu DZ și antecedente de IM sau IC.	IIa	C
Excluderea bolii cardiace structurale ar trebui luată în considerare la pacienții cu DZ și frecvente extrasistole ventriculare. <sup>504</sup>	IIa	C
Hipoglicemia ar trebui evitată, având în vedere faptul că aceasta reprezintă un factor declanșator pentru aritmii. <sup>512,518</sup>	IIa	C

FiA=fibrilație atrială; CHA2-DS2-VASc=Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârstă ≥75 ani (dublu), Diabet zaharat; Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu(dublu), Afecțiuni vasculare, Vârsta 65-74 ani, Gen; ECG=electrocardiogramă; HAS-BLED=Hipertensiune arterială, Disfuncție renală/hepatică, Accident vascular cerebral, Istoric sau predispoziție de sângerare, INR labil, vârstnici (>65 ani), Medicamente/alcool concomitent; IC=insuficiență cardiacă; ICD=defibrilator implantabil; FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM=infarct miocardic; NOAC= anticoagulante orală cu antagoniști non-vitamină K; AVK=antagoniști vitamină K; TV=tahicardie ventriculară;  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

#### Lacune în evidență

- Rolul noilor gadget-uri portabile nu este bine stabilit în diagnosticul FiA la domiciliu și ar trebui testate prin trialuri clinice bine detaliate.
- Rolul noilor markeri de risc non-invasivi de moarte cardiacă subită - precum variabilitatea frecvenței cardiace, intervalul QTc, albuminuria, hipoglicemia, etc - nu este suficient stabilit pentru a fi utilizate în luarea deciziilor clinice pentru prevenția morții subite.
- Impactul noilor antidiabetice orale asupra morții subite cardiace nu este cunoscut.
- Terapia profilactică ICD la pacienții cu DZ nu este stabilită suficient.

## 10. BOALA AORTICĂ ȘI BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

### Mesaje cheie

- BAMI este o complicație frecventă a DZ, cu o prevalență crescută ca durată și/sau coexistența altor factori de risc cardiovasculari.
- În orice stadiu al BAMI, coexistența DZ este asociată cu un prognostic negativ.
- Pacienții cu DZ au un risc mai mare de ischemie cronică critică a membrelor (ICCM) ca primă manifestare clinică a BAMI, ceea ce susține screeningul regulat cu ajutorul determinării IGB pentru un diagnostic precoce.
- Managementul și indicațiile pentru diferitele strategii de tratament sunt similare la pacienții cu BAMI cu sau fără DZ, chiar dacă opțiunile pentru revascularizare sunt mai slabe datorită leziunilor distale și difuze.
- Managementul bolii arterelor carotidiene este similar la pacienții diabetici sau non-diabetici.

### 10.1 Boala aortică

O serie de studii au arătat un risc scăzut de anevrism aortic abdominal la pacienții diabetici, din rațiuni ne-explicate.<sup>519</sup> În schimb, prognosticul pe termen scurt și lung după repararea anevrismul aortic abdominal este mai nefavorabil la pacienții cu DZ.<sup>520</sup> Totuși, în absența unui studiu specific asupra screeningului și managementului anevrismului aortic abdominal la pacienții cu DZ, recomandările de screening în populație pentru anevrismul aortic abdominal propuse de ghidul din 2014 pentru diagnosticul și managementul bolilor aortice rămâne valabil la pacienții diabetici.

### 10.2 Boala arterială a membrelor inferioare

Conform ghidului ESC din 2017 pentru diagnosticul și tratamentul BAP, acest termen include afectarea tuturor arterelor cu excepția aortei, coronarelor și a arterelor intracraniene.

#### 10.2.1 Epidemiologie și istoric natural

BAMI reprezintă o complicație vasculară frecventă a DZ, o treime din pacienții spitalizați pentru BAMI având DZ.<sup>523</sup> Durata crescută a DZ, controlul glicemic suboptimal, coexistența altor factori de risc cardiovasculari și/sau afectarea de organ țintă (ex. proteinuria) cresc prevalența pentru BAMI.<sup>523</sup> BAMI în pre-DZ nu este frecventă în absența altor factori de risc.<sup>524</sup> La pacienții cu DZ, BAMI afectează frecvent arterele aflate mai jos de genunchi; ca o consecință opțiunile de revascularizare, la fel ca și șansele de succes sunt mai mici.<sup>523</sup> La pacienții cu DZ, BAMI este frecvent diagnosticată în stadiile tardive (ex. ulcere nevindicabile), datorită neuropatiei concomitente cu sensibilitatea dureroasă scăzută. Toți acești factori cresc riscul de infecție a membrului.<sup>525</sup>

Din punct de vedere clinic, pacienții cu DZ au frecvent forme atipice de durere la efort ce nu întrunesc

criteriile tipice pentru claudicația intermitentă.<sup>526</sup> ICCM reprezintă forma clinică pentru boala avansată, caracterizată de durerea ischemică de repaus, ce poate fi absentă la pacienții diabetici. Aproximativ 50-70% din totalul pacienților cu ICCM au DZ. Conform ghidului din 2017 pentru diagnostic și management al BAP, stratificarea riscului de amputație și stabilirea potențialelor beneficii ale revascularizării se fac în funcție de prezența leziunilor, a ischemiei și a infecției membrului (Tabel 12).<sup>522</sup>

### 10.2.2 Screening și diagnostic

Screeningul și diagnosticul precoce au o importanță majoră la pacienții cu DZ. Evaluarea clinică include istoricul medical, evaluarea simptomelor și examinarea neuropatiei și ar trebui efectuată anual. Determinarea IGB reprezintă metoda curentă pentru screeningul BAMl. O valoare a IGB <0,90 este sugestivă pentru BAMl, cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 95% în toate populațiile.<sup>523</sup> Cu toate acestea, acuratețea IGB este mai mică la pacienții cu DZ (vezi mai jos).<sup>527</sup> Pe lângă BAMl, un IGB <0,90 (sau >1,40) este asociat cu un risc crescut de mortalitate și de evenimente cardiovasculare (Figura 5).<sup>528</sup>

Dacă simptomele sugerează BAMl dar valoarea IGB este normală, sensibilitatea poate fi crescută de determinarea IGB post exercițiu fizic sau a indexului haluce-braț (IHB) de repaus.<sup>522,529</sup> În cazul claudicației intermitente, testul de efort pe covor rulant este util pentru evaluarea distanței de mers. Valori ale IGB > 1,40 indică mediocalcoză și se asociază cu BAMl în 50% din cazuri.<sup>530</sup> Alte teste utile pentru diagnosticul BAMl în prezența mediocalcozei sunt reprezentate de analiza Doppler a undei de puls a arterelor de la nivelul gleznei sau IHB, deoarece mediocalcoza determină în foarte puține cazuri afectarea arterelor digitale. Un IGB <0,70 este diagnostic pentru BAMl.<sup>529</sup>

Valoarea ultrasonografiei duplex ca primă metodă imagistică pentru confirmarea BAMl,<sup>522</sup> angiografia CT și/sau prin rezonanță magnetică și alte metode imagistice sunt detaliate în ghidul ESC 2017 pentru diagnosticul și management BAP.<sup>522</sup>

### 10.2.3 Management-ul bolii arteriale a membrilor inferioare în diabetul zaharat

Management-ul medical al BAMl la pacienții cu DZ nu diferă semnificativ de recomandările pentru pacienții cu BCV în general (vezi secțiunile 5 și 6). Principalele rezultate ale trialului COMPASS raportează beneficiile (i) rivaroxabanului 2,5 mg b.i.d. plus aspirină 100 mg o.d. comparativ (ii) cu rivaroxaban 5 mg b.i.d. sau (iii) aspirină 100 mg o.d. pe un lot de 27 395

pacienți cu boală vasculară aterosclerotică stabilă, indicând o scădere semnificativă a deceselor de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral sau IM, fapt care a dus la oprirea precoce a trialului.<sup>342</sup> Într-un substudiu ce a inclus 7240 pacienți cu boală coronariană sau BAMl cu o perioadă medie de urmărire de 23 luni (44% cu DZ), evenimentele adverse majore privitoare la membrele inferioare, incluzând amputația, au fost semnificativ mai rare sub tratamentul combinat (HR 0,54; P=0,0037).<sup>531</sup> Aceste beneficii s-au constatat în contextul unui risc major de sângerare (HR 1,61; P=0,0089). Reducerea semnificativă a evenimentelor majore ale membrilor inferioare în acest substudiu COMPASS ridică posibilitatea unui nou regim terapeutic la pacienții cu risc vascular crescut pentru a ameliora complicațiile BAMl.<sup>532,533</sup>

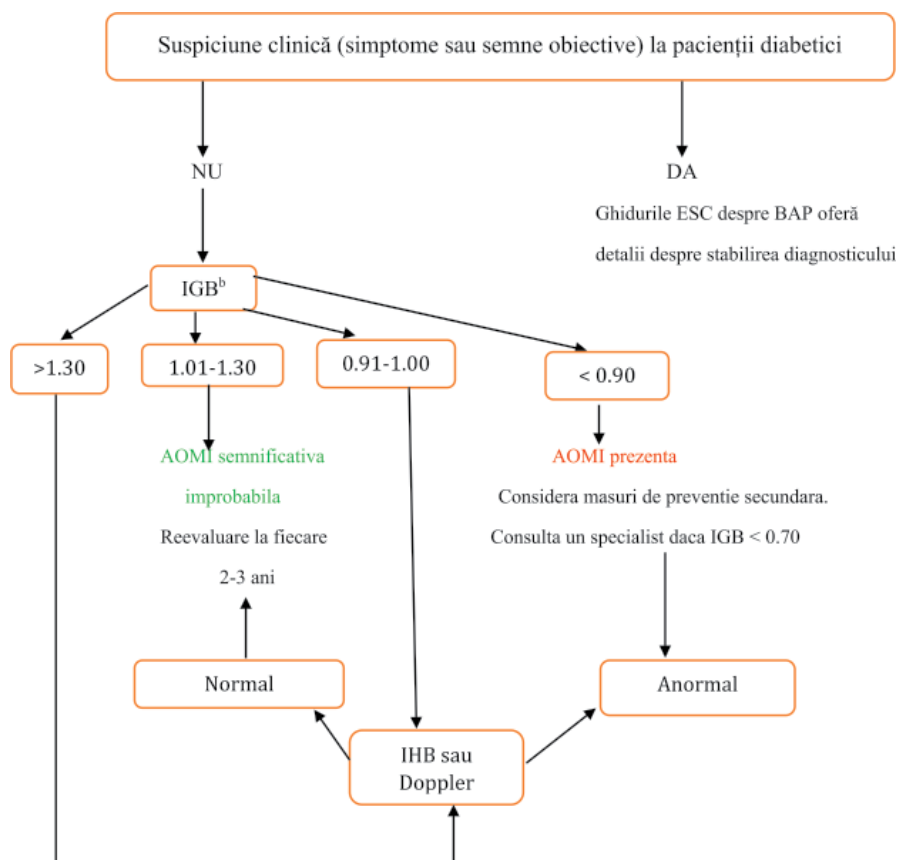
Pacienții cu claudicație intermitentă ar trebui incluși în programe de exercițiu fizic (>30-45 min, de cel puțin trei ori pe săptămână) întrucât exercițiul fizic intensiv regulat îmbunătățește perimetrul de mers, chiar dacă beneficiile sunt mai puțin pronunțate la pacienții cu DZ.<sup>534</sup>

La pacienții cu ICCM, controlul glicemic strict este asociat cu rezultate mai bune.<sup>535,536</sup> Cu toate acestea, revascularizarea trebuie încercată atunci când este posibilă, iar amputația trebuie luată în considerare atunci când opțiunea de revascularizare eșuează.<sup>522</sup> Revascularizarea trebuie, de asemenea, luată în considerare în cazul claudicației severe/dizabilante. În ceea ce privește modalitățile de revascularizare, facem referințe cititorului către ghidurile de specialitate.<sup>522</sup> Nu a fost condus un trial specific asupra strategiilor de revascularizare la pacienții cu DZ; cu toate acestea, un review a 56 de studii ce au inclus pacienți cu DZ sugerează o rată de salvare mai mare a membrilor după revascularizare (78-85% la 1 an) comparativ cu management-ul conservator.<sup>537</sup>

### 10.3 Boala arterială carotidiană

Trombembolismul cauzat de stenoza arterială carotidiană reprezintă mecanismul aflat la baza a 10-15% dintre toate accidentele vasculare cerebrale. Pe scurt, boala arterială carotidiană trebuie evaluată rapid la toți pacienții care se prezintă cu atac ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral. La pacienții cu DZ fără istoric de boală cerebrovasculară nu există dovezi legate de utilitatea screening-ului carotidian și, astfel, screening-ul sistematic nu este recomandat.

Boala carotidiană asimptomatică este frecvent tratată conservator, iar pacientul este urmărit prin ultrasonografie duplex. Revascularizarea carotidiană trebuie luată în considerare la pacienții asimptomatici



**Figura 5.** Screening pentru boala arterială periferică la pacienții diabetici. BAMI=Boală arterială a membrilor inferioare; BAP=boală arterială periferică; DZ=diabet zaharat; ESC=Societatea Europeană de Cardiologie; IGB=index gleznă-braț; IHB=index haluce-braț; alGB- screeningul ar trebui efectuat atunci când DZ este diagnosticat și apoi după 10 ani de DZ dacă rezultatele de la evaluarea inițială au fost normale (poate fi luată în considerare după 5 ani de la diagnostic dacă există și alți factori de risc ex. fumatul). Pacienții ar trebui evaluați anual pentru simptome, respectiv prezența pulsului. IGB- ar trebui efectuat screeningul în absența unei suspiciuni clinice de BAP. <sup>b</sup> În cazul unei valori limită (ex. 0,89) ar trebui repetate măsurătorile și efectuată media rezultatelor pentru o acuratețe mai bună. Dacă este posibilă efectuarea IHB, aceasta ar trebui efectuat concomitent cu IGB.

În prezența unuia sau mai multor indicatori ai riscului crescut de accident vascular cerebral (accident/atac vascular ischemic tranzitor precedent, infarct ipsilateral silențios, progresia stenozei sau plăcile cu risc înalt) și dacă rata estimată peri-operatorie de deces sau accident vascular cerebral este <3% și speranța de viață a pacientului este >5 ani.<sup>522</sup>

În rândul pacienților simptomatici, revascularizarea carotidiană este indicată dacă stenoza este >70% și trebuie luată în considerare dacă stenoza este >50%, luând în calcul faptul că rata estimată perioperatorie de accident vascular sau deces este <6%.<sup>522</sup>

Studiile clinice randomizate controlate care au comparat endarterectomia carotidiană cu stentarea carotidiană în perioada periprocedurală au demonstrat un exces al accidentelor vasculare minore la pacienții cu stentare carotidiană și mai multe episoade de ischemie miocardică și paralizie a nervilor cranieni în cazul endarterectomiei. Postoperator, ambele metode de tratament oferă protecție similară în ceea

ce privește recurența accidentului vascular cerebral și prezintă rate similare de repetare a intervenției.<sup>538</sup> Endarterectomia carotidiană rămâne standardul terapeutic, în timp ce stentarea poate fi considerată o alternativă la pacienții ce prezintă risc crescut în ceea ce privește endarterectomia.<sup>522</sup>

Cu privire la impactul DZ asupra revascularizării carotidiene, o meta-analiză a 14 studii de tip observațional ce au inclus 16 264 pacienți a dovedit ca subiecții cu DZ au avut un risc mai mare perioperator de accident vascular cerebral și deces.<sup>539</sup> Trialul Revascularizarea prin endarterectomie carotidiană versus stentare (Trialul CREST) a fost singurul trial care a comparat endarterectomia și stentarea carotidiană ce a inclus un număr suficient de pacienți cu DZ (n=759) pentru analiza subgrupului. Deși rata de restenozare a fost scăzută la 2 ani după stentare (6,0%) și endarterectomie carotidiană (6,3%), DZ a fost un predictor al restenozei pentru ambele tehnici.<sup>540</sup>

**Tabelul 12. Evaluarea riscului de amputație: clasificarea leziunii, ischemiei și a infecției piciorului<sup>522</sup>**

Leziune Ischemie					Infecția piciorului
Scor		IGB	Tensiunea la nivelul gleznei (mmHg)	Tensiunea halucelui sau TcPO <sub>2</sub>	
0	Absența ulcerului (dureri ischemice de repaus)	≥0,80	>100	≥60	fără semne/simptome de infecție
1	Ulcer mic, superficial (membrul inferior distal sau picior), fără gangrenă	0,60-0,79	70-100	40-59	Infecție locală ce implică doar pielea și țesutul subcutanat
2	Ulcer profund (expunerea osului, articulației sau tendonului) ± modificări de tip gangrenă limitate la nivelul halucelui	0,40-0,59	50-70	30-39	Infecție locală ce implică mai mult decât pielea și țesutul subcutanat
3	Ulcer profund extins, ulcer profund calcanean ± gangrenă extinsă	<0,40	<50	<30	Răspuns inflamator sistemic

Riscul de amputație la un an																
Riscul evaluat combinat de amputație la un an																
	Ischemie-0				Ischemie-1				Ischemie-2				Ischemie-3			
L-0	FS	FS	S	M	FS	S	M	C	S	S	M	C	S	M	M	C
L-1	FS	FS	S	C	FS	S	M	C	S	M	C	C	M	M	C	C
L-2	S	S	M	C	M	M	C	C	M	C	C	C	C	C	C	C
L-3	M	M	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	IP-0	IP-1	IP-2	IP-3	IP-0	IP-1	IP-2	IP-3	IP-0	IP-1	IP-2	IP-3	IP-0	IP-1	IP-2	IP-3

BAP = boală arterială periferică; DZ = diabet zaharat; C = risc crescut; FS = risc foarte scăzut; IGB = indice gleznă braț; IP = infecția piciorului; L = leziune; LIIP = leziune, ischemie și infecție la nivelul piciorului; M = risc moderat; S = risc scăzut; TcPO<sub>2</sub> = presiune transcutanată a oxigenului.

### Lacune în evidență

- Regularitatea și modul de screening vascular la pacienții cu DZ nu a fost evaluat adecvat.
- Utilizarea terapiei antitrombotice în diferite stadii clinice a fost puțin abordată.
- Trialuri specifice sunt necesare pentru a ajuta clinicienii să aleagă între diferitele strategii farmacologice în funcție de prezența BAP.

## II. BOALA CRONICĂ DE RINICHI ÎN DIABET

### Mesaje cheie

- BRC este asociată cu o prevalență înaltă a BCV și ar trebui considerată drept cel mai înalt grup de risc în ceea ce privește management-ul factorilor de risc.
- Screening-ul bolilor de rinichi la pacienții cu DZ necesită măsurarea creatininei serice pentru calculul RFG și teste urinare pentru excreția de albumină.
- Optimizarea controlului glicemic și al TA poate întârzia alterarea funcției renale.
- IECA și BRA sunt substanțele antihipertensive preferate la pacienții cu albuminurie.
- Reducerea terapeutică a albuminuriei se asociază cu "protecția renală".
- Datele recente ale CVOT sugerează că inhibitorii SGLT2 și GLP1-RA pot oferi protecție renală.
- În trialul CREDENCE, canagliflozin a redus riscul relativ al efectelor renale primare cu 30% comparativ cu placebo.

Apariția BRC în contextul DZ reprezintă o problemă majoră de sănătate, ce este asociată cu cel mai mare risc de BCV<sup>23</sup> și trebuie tratată ca atare. BRC se

definește drept reducerea RFG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> și/sau proteinuria persistentă (raport urinar albumină: creatinină >3 mg/mmol), susținut ≥90 zile. Cel mai larg utilizat sistem de clasificare dezvoltat de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), împarte pacienții conform RFG (stadiul "G") și excreția urinară de albumină (stadiul "A") într-o manieră bidimensională (Tabel 13).<sup>543</sup> Monitorizarea DZ trebuie să includă evaluarea funcției renale atât prin probe sanguine cât și urinare pentru a determina RFG și raportul albumină: creatinină. Aproximativ 30% dintre pacienții cu DZ tip 1 și 40% din cei cu DZ tip 2 vor dezvolta BRC.<sup>544</sup> Declinul RFG transformă controlul glicemic într-o țintă provocatoare și crește riscul efectelor adverse drog induse cum ar fi hipoglicemia.<sup>545</sup>

### II.1 Management

#### II.1.1 Controlul glicemic

Îmbunătățirea glicemiei poate reduce riscul de progresie al nefropatiei,<sup>546</sup> dar este mai complex în boala renală diabetică deoarece scăderea RFG restricționează utilizarea mai multor tratamente hipoglicemizante.<sup>545</sup> De exemplu, deși metformin este util și poate avea efecte benefice în stadiile BRC 1-3, un studiu observațional realizat în Taiwan raportează creșterea mortalității cu 35% la utilizatorii de metformin cu BRC stadiul 5, rezultate ce nu au fost similare în cazul

altor agenți hipoglicemianți. Metforminul trebuie astfel utilizat cu precauție în cazul în care RFG <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Acumularea de sulfoniluree cu excreție renală poate crește riscul de hipoglicemie.<sup>547</sup> Odată cu deteriorarea funcției renale, utilizarea insulinei în

locul tratamentului oral poate duce la obținerea unui control glicemic mai bun, în special în cazul pacienților cu indicație de transplant renal. Analogii GLPI-RA liraglutid, dulaglutid și semaglutid pot fi administrați și în cazul RFG >15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Recomandări pentru diagnosticul și management-ul bolii arteriale periferice la pacienții cu diabet		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Boală arterială carotidiană</b>		
La pacienții cu DZ și boală arterială carotidiană se recomandă implementarea aceleiași protocol diagnostic și opțiuni terapeutice (conservator, chirurgical sau endovascular) ca la pacienții fără DZ.	I	C
<b>Diagnosticul BAMI</b>		
Screening-ul pentru BAMI este indicat anual, cu evaluare clinică și/sau măsurarea IGB.	I	C
Educația pacientului referitor la îngrijirea piciorului este recomandată la pacienții cu DZ și în special la cei cu BAMI, chiar dacă sunt asimptomatici. Recunoașterea precoce a pierderii de țesut și/sau infecție și direcționarea către echipa multidisciplinară este obligatorie pentru îmbunătățirea salvării membrelor. <sup>522</sup>	I	C
IGB <0,9 confirmă diagnosticul de BAMI, independent de simptomatologie. În cazul prezenței simptomelor, investigații ulterioare, incluzând ultrasonografia duplex, sunt indicate.	I	C
În cazul valorilor crescute ale IGB (>1,4), alte teste noninvazive, incluzând IHB sau ultrasonografie duplex, sunt indicate.	I	C
Ultrasonografia duplex se indică drept metodă imagistică de primă linie pentru evaluarea anatomiei și statusului hemodinamic al arterelor extremităților inferioare.	I	C
Angiografia CT sau angiografia prin rezonanță magnetică este indicată în BAMI atunci când revascularizarea este luată în considerare.	I	C
În cazul simptomelor sugestive de claudicație intermitentă cu IGB normal se poate lua în considerare testul de alergare pe bandă și IGB post exercițiu. <sup>522</sup>	IIa	C
La pacienții cu DZ cu ICCM cu leziuni mai jos de genunchi, angiografia trebuie luată în calcul înainte de revascularizare.	IIa	C
<b>Management-ul BAMI</b>		
La pacienții cu DZ și BAMI simptomatică, terapia antiplachetară este recomandată. <sup>541</sup>	I	A
Având în vedere că pacienții cu DZ și BAMI se află la risc CV foarte înalt, este recomandată o țintă a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) sau o reducere a LDL-C de cel puțin 50%. <sup>200,201,210</sup>	I	B
La pacienții cu DZ cu ICCM, evaluarea riscului de amputație este recomandată; scorul LIIPe este util în acest scop. <sup>494,522</sup>	I	B
În caz de ischemie cronică amenințătoare a membrelor, revascularizarea este indicată oricând este fezabilă salvarea membrului. <sup>542</sup>	I	C
La pacienții cu DZ și ICCM, controlul glicemic optim trebuie luat în considerare pentru a îmbunătăți evoluția piciorului.	IIa	C
La pacienții cu DZ și BAMI cronică simptomatică fără risc crescut de sângerare, combinația dintre o doză scăzută de rivaroxaban (2,5 mg b.i.d.) și aspirină (100 mg o.d.) trebuie luată în considerare. <sup>531</sup>	IIa	B
<small>BAMI = boală arterială a extremităților inferioare; BAP = boală arterială periferică; b.i.d.= de două ori pe zi (bis in die); CT = computer tomograf; CV = cardiovascular; DZ = diabet zaharat; IGB = indice gleză braț; IHB = indice haluce braț; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; LIIP = leziune, ischemie și infecție la nivelul piciorului; o.d.= o dată pe zi (omni die); RFG = rată de filtrare glomerulară.  <sup>a</sup> Clasă de recomandare.  <sup>b</sup> Nivel de evidență.  <sup>c</sup> Includerea unui diabetolog și a unui specialist vascular.  <sup>d</sup> Vezi Tabel 7.  <sup>e</sup> Vezi Tabel 12.  <sup>f</sup> Riscul crescut de sângerare se definește ca istoric de hemoragie intracerebrală sau accident vascular ischemic, istoric de alte patologii intracraniene, sângerare recentă gastrointestinală sau anemie datorată unei posibile pierderi de sânge digestive, alte patologii gastrointestinale asociate cu o creștere a riscului de sângerare, insuficiență hepatică, diateză hemoragică sau coagulopatie, vârstă înaintată sau fragilitate extremă, sau insuficiență renală ce necesită dializă sau RFG &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.</small>		

RFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Categoriile conform albuminuriei (raport albumină:creatinină urină spontană)			
	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3-30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)	
G1 (≥90)	Fără BRC	G1 A2	G1 A3	Creșterea riscului ↓
G2 (60-90)	Fără BRC	G2 A2	G2 A3	
G3a (45-59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30-44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15-29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
	Creșterea riscului →			
<small>Verde = risc scăzut; galben = risc mediu; portocaliu = risc crescut; roșu = risc foarte crescut.  BRC = boală cronică de rinichi; RFG = rată de filtrare glomerulară estimată.</small>				



### 11.1.2 Noi abordări pentru nefroprotecție

Datele referitoare la endpoint-ul compozit din CVOT sugerează faptul că unele dintre noile antihiperglicemice orale au efecte benefice renale. Nefroprotecția a fost observată la două GLPI-RA (liraglutid<sup>176</sup> și semaglutid<sup>299</sup>) și trei inhibitori SGLT2 (empagliflozin,<sup>548</sup> canagliflozin,<sup>309</sup> dapagliflozin<sup>311</sup>). Aceste trialuri nu au inclus pacienți cu BRC avansată și nefroprotecția nu a reprezentat rezultatul final primar. Ca răspuns la aceste date preliminare, mai multe studii au fost inițiate pentru a investiga efectele renale [DAPA-CKD (clinicaltrials.gov ID: NCT03036150), EMPA-Kidney,<sup>549</sup> și CREDENCE<sup>550</sup>]. Trialul *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*<sup>313</sup> a inclus pacienți cu DZ tip 2 și RFG între 30 și <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (raport urinar albumină: creatinină 33,9-565 mg/mmol) sub tratament cu canagliflozin 100 mg/zi sau placebo. Trialul a fost întrerupt prematur de către comisia de siguranță după ce analiza interimară a demonstrat superioritatea. 4401 pacienți au fost urmăriți timp de 2,6 ani, iar riscul relativ al efectelor primare (compozit al bolii renale stadiu terminal, dublarea nivelului creatininei serice sau decesul de cauză renală sau CV) a fost redus cu 30% (40,2 vs. 61,2/1000 pacienți-an, p=0,0001). Rezultatele secundare, incluzând efectul compozit al mortalității CV sau internările pentru IC; compozitul decesului CV, IM sau accident vascular cerebral; și analiza internărilor doar pentru IC, toate au demonstrat beneficii semnificative cu canagliflozin. Aceste descoperiri într-o populație de pacienți cu DZT2 cu risc înalt și afectare renală validează observațiile rezultatelor secundare în CVOT și confirmă importanța inhibitorilor SGLT2 în management-ul DZ, BRC și BCV asociată. Trialul CREDENCE a demonstrat de asemenea că inhibitorul de SGLT2 canagliflozin poate fi utilizat cu efect benefic până la RFG de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Recomandări pentru prevenția și management-ul bolii cronice de rinichi la pacienții cu diabet		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă ca pacienții cu DZ să fie evaluați anual pentru boala renală prin evaluarea RFG și a raportului urinar albumină:creatinină. <sup>543</sup>	I	A
Controlul strict al glicemiei, ținând HbA1c (<7,0% sau <53 mmol/mol) se recomandă pentru a scădea complicațiile microvasculare la pacienții cu DZ. <sup>145-149</sup>	I	A
Se recomandă ca pacienții cu hipertensiune și DZ să fie tratați într-o manieră individuală, având ca țintă TAS de până la 130 mmHg și <130 mmHg dacă este tolerată, dar nu <120 mmHg. La pacienții vârstnici (>65 ani) ținta TAS este între 130-139 mmHg. <sup>155,159,181-183</sup>	I	A

Un blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (IECA sau BRA) se recomandă pentru tratamentul hipertensiunii la pacienții cu DZ, în special în prezența proteinuriei, microalbuminuriei sau a HVS. <sup>167-170</sup>	I	A
Tratamentul cu inhibitori ai SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin) se asociază cu un risc de evenimente renale mai mic și se recomandă dacă RFG este de 30 și <90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . <sup>306,311,313,496</sup>	I	B
Tratamentul cu GLPI-RA liraglutid și semaglutid se asociază cu un risc mai scăzut de evenimente renale și trebuie luat în calcul pentru tratamentul DZ dacă RFG este >30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . <sup>176,299</sup>	IIa	B

BRA = blocanți ai receptorilor pentru angiotensină; BRC = boală cronică de rinichi; DZ = diabet zaharat; GLPI-RA = agonist ai receptorilor glucagon-like-peptid-1; HbA1c = hemoglobină glicozilată; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; RFG = rată de filtrare glomerulară; SGLT2 = co-transportor 2 sodiu-glucoză; SRAA = sistem renină-angiotensină-aldosteron; TA = tensiune arterială; TAS = tensiune arterială sistolică.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

#### Lacune în evidență

- Lipsa trialurilor asupra efectelor renale primare referitoare la GLPI-RA la pacienții cu DZ.
- Dacă nefroprotecția arătată în trialul CREDENCE este un efect al clasei inhibitorilor SGLT2 sau este specifică canagliflozinei rămâne a fi dovedită.

## 12. ÎNGRIJIREA CENTRATĂ PE PACIENT

#### Mesaje cheie

- Programele educaționale structurate de grup îmbunătățesc cunoașterea bolii, controlul glicemic, managementul bolii și responsabilizează pacienții cu DZ.

### 12.1 Aspecte generale

Suportul acordat pacienților privitor la schimbarea stilului de viață la nivel individual, utilizând ținte terapeutice bine definite, continuă să fie o provocare.<sup>551</sup> De exemplu, 33-49% dintre pacienții cu DZ nu ating țintele glicemice, ale colesterolului sau al TA și chiar mai puțini de atât ating țintele tuturor celor trei măsurători.<sup>552</sup> Întrucât o gamă largă de studii documentează efectele educației automonitorizării și susțin programele la pacienții cu DZ asupra efectelor DZ și la pacienții cu BCV separat, dovezile referitoare la modalitatea cea mai bună de abordare pentru a oferi educație sau automonitorizare atât în DZ cât și în BCV sunt limitate. Abordarea centrată pe pacient este considerată o modalitate importantă de a ajuta la îmbunătățirea abilităților pacienților pentru a își automonitoriza afecțiunile<sup>553</sup> și ar trebui să reprezinte baza îngrijirilor medicale referitoare la interacțiunile cadru medical – pacient la subiecții cu DZ și BCV.

Îngrijirea centrată pe pacient este o abordare care facilitează controlul și luarea deciziilor dintre pacient și furnizorul de sănătate. Subliniază mai degrabă ori-

entarea către pacient ca un tot unitar și asupra experiențelor legate de boală în context social decât o singură boală sau sistem de organe și dezvoltă o legătură terapeutică între pacient și furnizorul de servicii medicale.<sup>554</sup> Reprezintă de asemenea o strategie de îngrijire care respectă și responsabilizează preferințele, nevoile și valorile individuale ale pacientului<sup>555</sup> și situează pacientul pe postul de “drog activ” aflat în centrul îngrijirilor, lucrând în colaborare cu profesioniștii din domeniul medical. Există diferite abordări legate de integrarea îngrijirii centrate pe pacient în practica clinică. Una dintre aceste abordări include șase componente interactive, validând experiențele pacienților, abordând într-un complex mai amplu în ce fel este privită boala, lucrul privitor la înțelegerea reciprocă dintre furnizorii de servicii medicale și pacient, angajarea în promovarea sănătății, abordarea de tip parteneriat a relației furnizor sănătate-pacient și abordarea realistă a țintelor.<sup>556</sup> În plus, pacienții cu un status socio-economic scăzut sunt predispuși a avea DZ<sup>557</sup> și BCV.<sup>558</sup> Educația limitată în ceea ce privește sănătatea reprezintă bariera majoră în prevenția, managementul și evoluția favorabilă a afecțiunii. Astfel, atenția acordată abilităților referitoare la educația privitoare la sănătate în interacțiunea furnizor de servicii medicale-pacient este importantă la pacientul cu DZ și BCV.<sup>559</sup>

Efectele educației și strategiilor de automonitorizare au fost evaluate atât legat de efectele DZ cât și ai factorilor de risc CV. Un review sistematic ce a inclus pacienți cu DZ a arătat că programele de educație structurată de grup au dus la îmbunătățiri relevante clinic asupra controlului glicemic, cunoștințelor despre DZ, nivelului trigliceridelor, TA, reducerii medicației și automonitorizării pe o perioadă de 12-14 luni. Beneficiile pe 2-4 ani, incluzând scăderea apariției retinopatiei diabetice au fost observate în cazul ședințelor de grup oferite anual.<sup>560</sup> Un review sistematic asupra metaanalizelor a arătat că programele de educație de grup structurate asupra automonitorizării DZ reduc HbA1c, glicemia, greutatea corporală, cunoștințele legate de DZ, abilitățile în automonitorizare și responsabilizarea.<sup>561</sup> Un alt studiu a comparat eficiența intervențiilor structurate de grup cu intervențiile structurate individuale sau îngrijirea obișnuită pentru pacienții cu DZ. Efectele de scădere a HbA1c a fost mai favorabile în cazul programelor educaționale structurate de grup comparativ cu grupul de control.<sup>562</sup> Studiile asupra programelor de educație de automonitorizare indică faptul că sunt cost eficiente pe termen lung.<sup>563</sup>

Strategiile de responsabilizare incluzând consultațiile individuale, apelurile telefonice, sesiunile prin rețelele web și utilizarea broșurilor au fost evaluate în 11 studii. Rezultatele au inclus nivelul HbA1c, auto-eficacitatea, nivelul de cunoaștere referitor la DZ și calitatea vieții. În plus, unele dintre studii au evaluat rezultatele secundare referitoare la factorii de risc CV. Aceste studii au fost conduse atât în rândul subiecților cu DZT1 cât și DZT2, în îngrijirea primară și secundară. Îmbunătățirile referitoare la strategia de responsabilizare individuală au fost arătate prin auto-eficacitate, nivelul de cunoaștere legat de DZ și calitatea vieții. Cu toate acestea, nu s-au constatat îmbunătățiri semnificative statistic pentru nivelul HbA1c.<sup>564</sup>

Pacienții cu pre-DZ beneficiază de intervențiile structurate de responsabilizare și educația legată de stilul de viață pentru a reduce progresia către DZ,<sup>565-567</sup> și efectele benefice asupra factorilor de risc CV, cum ar fi TA și colesterolul total au fost raportate.<sup>82,568</sup> Programul de Prevenție a Diabetului oferă cele mai puternice dovezi în ceea ce privește prevenția DZ la indivizii cu pre-DZ.<sup>569</sup>

La pacienții cu DZ după SCA, patru trialuri randomizate incluse într-un review sistematic au evaluat eficacitatea intervențiilor structurate de automonitorizare plus programele de reabilitare cardiovasculară comprehensive intense. Review-ul a concluzionat că, la acest moment, nu există dovezi care să susțină eficacitatea combinării intervențiilor în promovarea comportamentului de tip automonitorizare referitor la efectele clinice, psihologice sau comportamentale.<sup>570</sup> La pacienții cu PCI, un studiu retrospectiv a arătat că pacienții cu DZ beneficiază de reabilitare cardiovasculară, cu privire la toate cauzele de deces, la un grad similar cu cei fără DZ.<sup>571</sup> Cu toate acestea, mai multe studii au indicat faptul că inițierea reabilitării cardiovasculare este scăzută la pacienții cu DZ.<sup>571,572</sup>

Recomandările pentru îngrijirea centrată pe pacient la pacienții cu diabet		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Programele structurate de educație în grup se recomandă la pacienții cu DZ pentru a îmbunătăți cunoștințele despre DZ, controlul glicemic, managementul bolii și responsabilizarea pacientului. <sup>560-562</sup>	I	A
Îngrijirea centrată pe pacient se recomandă pentru a facilita împărțirea controlului și luarea deciziilor, în contextul priorităților și țintelor pacientului. <sup>553,554,573</sup>	I	C
Oferirea strategiilor de responsabilizare individuală trebuie luată în considerare pentru a crește auto-eficacitatea, îngrijirea de sine și motivația la pacienții cu DZ. <sup>564,574-579</sup>	IIa	B

DZ=diabet zaharat.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

### Lacune în evidență

- Investigații ulterioare sunt necesare pentru a determina efectele programelor de educație de grup și individuale structurate asupra factorilor de risc CV.
- Efectele intervențiilor centrate pe pacient asupra complicațiilor micro și macrovasculare sunt necunoscute.
- Cercetări viitoare sunt necesare pentru a dezvolta intervenții robuste combinate de automonitorizare, incluzând evaluare cost-eficiență a intervențiilor reunite din DZ și BCV; studiile viitoare ar trebui să compare diferitele moduri de a oferi responsabilizarea individuală.
- La pacienții cu BCV și DZ concomitente, trebuie analizate barierele în ceea ce privește recuperarea cardiovasculară, iar studiile viitoare prospective ar trebui să investigheze beneficiile programelor de recuperare cardiovasculară.
- Asimilarea programelor de responsabilizare în diferite grupuri etnice necesită evaluare.
- Posibile diferențe între bărbați și femei referitor la oferirea optimă a îngrijirilor centrate pe pacient, educația structurată și programele de automonitorizare trebuie analizate.

## 13. CE “TREBUIE FĂCUT” ȘI CE „NU TREBUIE FĂCUT” – MESAJE DIN GHIDURI

Diagnosticul alterărilor metabolismului glucozei	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomandări</b>		
Se recomandă ca screeningul pentru un posibil DZT2 la pacienții cu BCV să fie făcut prin dozarea HbA1c și GB, iar TTGO este adăugat dacă HbA1c și GB sunt neconcludente. <sup>13-18</sup>	I	A
Se recomandă ca TTGO să fie utilizat pentru diagnosticarea TAG. <sup>2-4,16-22</sup>	I	A
Se recomandă ca diagnosticul DZ să fie bazat pe HbA1c și/sau GB sau pe TTGO dacă sunt încă dubii. <sup>1-4,9,10,16-22</sup>	I	B
<b>Utilizarea testelor de laborator, ECG și teste imagistice pentru evaluarea riscului CV la pacienții asimptomatici cu DZ</b>		
Evaluarea de rutină a microalbuminuriei este indicată pentru a identifica pacienții aflați la risc de a dezvolta afectare renală sau la risc înalt de BCV ulterioară. <sup>27,38</sup>	I	B
ECG de repaus se indică la pacienții cu DZ diagnosticați cu hipertensiune sau suspiciunea de BCV. <sup>38,39</sup>	I	C
Screening-ul ultrasonografic al grosimii intimei medii carotidiane pentru evaluarea riscului CV nu este recomandată. <sup>62,73,78</sup>	III	A
Evaluarea de rutină a biomarkerilor circulatori nu este recomandată pentru stratificarea riscului CV. <sup>27,31,35-37</sup>	III	B
Scorurile de risc utilizate pentru populația generală nu sunt recomandate pentru evaluarea riscului CV la pacienții cu DZ.	III	C
<b>Modificarea stilului de viață în DZ și pre-DZ</b>		
Oprirea fumatului ghidată de sfaturi structurate se recomandă tuturor subiecților cu DZ și pre-DZ. <sup>27,117</sup>	I	A
Intervențiile asupra stilului de viață se recomandă pentru a întârzia sau preveni conversia din statusul de pre-DZ, cum ar fi TAG, la DZT2. <sup>85,86</sup>	I	A
Reducerea aportului caloric se recomandă pentru scăderea excesului ponderal la subiecții cu pre-DZ și DZ. <sup>82,83,89,90</sup>	I	A
Exercițiul fizic moderat-intens, de menționat combinarea celui de tip aerobic cu cel de rezistență pentru ≥150 min/săptămână se recomandă pentru prevenția și controlul DZ, doar dacă nu este contraindicat, ca atunci când există comorbidități severe sau speranță de viață limitată. <sup>d 110,111-113,119</sup>	I	A
Suplimentarea cu vitamine sau micronutrienți pentru a reduce riscul de DZ sau BCV la pacienții cu DZ nu este recomandată. <sup>79,120</sup>	III	B
<b>Controlul glicemic în DZ</b>		
Se recomandă aplicarea controlului strict al glucozei, având ca țintă valoarea HbA1c aproape de normal (<7,0% sau <53 mmol/mol) pentru a scădea complicațiile microvasculare cu pacienții cu DZ. <sup>145-149</sup>	I	A
Se recomandă ca țintele HbA1c să fie individualizate corespunzător duratei DZ, comorbidităților și vârstei. <sup>122,150</sup>	I	C
Evitarea hipoglicemiilor este recomandată. <sup>136,139,140,151</sup>	I	C

<b>Managementul tensiunii arteriale la pacienții cu DZ și pre-DZ</b>		
<b>Țintele de tratament</b>		
Tratamentul medicamentos antihipertensiv se recomandă persoanelor cu DZ când TA la cabinet este >140/90 mmHg. <sup>155,178-180</sup>	I	A
Se recomandă ca pacientul cu hipertensiune și DZ să fie tratat într-o manieră individualizată. Ținta TA este de a atinge TAS de 130 mmHg și <130 mmHg dacă este tolerată, dar nu <120 mmHg. La persoanele vârstnice (vârsta >65 ani), ținta TAS este între 130-139 mmHg. <sup>155,159,160,181-183</sup>	I	A
Se recomandă ca obiectiv al TAD valoarea <80 mmHg, dar nu <70 mmHg. <sup>160</sup>	I	C
<b>Tratament și evaluare</b>		
Schimbările stilului de viață [scăderea ponderală în cazul subiecților supraponderali, activitate fizică, interzicerea consumului de alcool, restricția de sodiu și creșterea aportului de fructe (exemplu 2-3 porții), legume (exemplu 2-3 porții) și produse lactate cu conținut scăzut în grăsimi] sunt recomandate la pacienții cu DZ și pre-DZ cu hipertensiune. <sup>161-163,166</sup>	I	A
Un blocant al SRAA (IECA sau BRA) se recomandă în tratamentul hipertensiunii la pacienții cu DZ, în special în prezența microalbuminuriei, albuminuriei sau a hipertrofiei VS. <sup>167-170</sup>	I	A
Se recomandă ca tratamentul să fie inițiat cu o combinație de blocant al SRAA cu blocant calcic sau diuretic tiazidic/tiazidic-like. <sup>167-171</sup>	I	A
<b>Management-ul dislipidemieii cu agenți hipolipemianți</b>		
<b>Ținte</b>		
La pacienții cu DZ aflați la risc CV moderat, se recomandă o țintă a LDL-C de <2,6 mmol/dL. <sup>210-212</sup>	I	A
La pacienții cu DZ aflați la risc CV înalt, se recomandă o țintă a LDL-C de <1,8 mmol/l (<70 mg/dL) și o reducere a LDL-C de cel puțin 50%. <sup>210-212</sup>	I	A
La pacienții cu DZ aflați la risc CV foarte înalt, ținta LDL-C este <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și o reducere a LDL-C de cel puțin 50% este recomandată. <sup>210,201,210</sup>	I	B
La pacienții cu DZ, un obiectiv secundar al non-HDL-C este <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) la pacienții cu risc CV foarte înalt și <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) la pacienții cu risc CV înalt este recomandat. <sup>213,214</sup>	I	B
<b>Tratament</b>		
Statinele se recomandă ca primă linie de tratament hipolipemiant la pacienții cu DZ și nivel crescut al LDL-C: administrarea statinelor se definește pe baza profilului de risc CV al pacientului și recomandările nivelului țintă al LDL-C (sau non-HDL-C). <sup>187</sup>	I	A
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă, combinarea terapiei cu ezetimib este recomandată. <sup>200,201</sup>	I	B
La pacienții aflați la risc cardiovascular foarte înalt, cu LDL-C persistent crescut în ciuda tratamentului în doză maximă de statină tolerată, în combinație cu ezetimib, sau la pacienți cu intoleranță la statină, un inhibitor al PCSK9 este recomandat. <sup>203-206</sup>	I	A
Statinele nu sunt recomandate femeilor în perioada fertilă. <sup>189,190</sup>	III	A
<b>Terapia antiplachetară în prevenția primară în DZ</b>		
<b>Inhibitorii de SGLT2</b>		
Empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin se recomandă la pacienții cu DZ și BCV, sau la risc foarte înalt/înalt CV, pentru a reduce evenimentele CV. <sup>306,308,309,311</sup>	I	A
Empagliflozin se recomandă la pacienții cu DZ și BCV pentru a reduce riscul de deces. <sup>306</sup>	I	B
<b>GLP-1 RA</b>		
Liraglutid, semaglutid sau dulaglutid se recomandă la pacienții cu DZ și BCV sau la risc foarte înalt/înalt CV, pentru a reduce evenimentele CV. <sup>176,299-300,302-303</sup>	I	A
Liraglutid se recomandă la pacienții cu DZ și BCV, sau la risc foarte înalt/înalt CV, pentru a reduce riscul de deces. <sup>176</sup>	I	B
<b>Tiazolidindione</b>		
Tiazolidindionele nu sunt recomandate pacienților cu IC.	III	A
<b>Inhibitorii DPP4</b>		
Saxagliptin nu este recomandat la pacienții cu DZ tip 2 și risc crescut de IC. <sup>291</sup>	III	B
<b>Managementul pacienților cu DZ și SCA sau SCC</b>		
IECA sau BRA sunt indicați la pacienții cu DZ sau BC pentru a reduce riscul de evenimente CV. <sup>326,345-347</sup>	I	A
Terapia cu statine este recomandată la pacienții cu DZ și BC pentru a reduce riscul de evenimente CV. <sup>211,348</sup>	I	A
Aspirina în doză de 75-160 mg/zi se recomandă ca prevenție secundară la pacienții cu DZ. <sup>349</sup>	I	A
Tratament cu blocant al receptorului P2Y12, ticagrelor sau prasugrel se recomandă la pacienții cu DZ și SCA timp de un an cu aspirină și la cei care suferă PCI sau CABG. <sup>350,351</sup>	I	A
Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni se recomandă la pacienții sub tratament DAPT sau monoterapie cu anticoagulant oral care se află la risc crescut de hemoragie gastrointestinală. <sup>253,336,352</sup>	I	A
Clopidogrelul se recomandă ca terapie antiplachetară alternativă în cazul intoleranței la aspirină. <sup>353</sup>	I	B
<b>Revascularizarea coronariană la pacienții cu DZ</b>		
Se recomandă ca aceleași tehnici de revascularizare să fie implementate (utilizarea DES și abordarea radială pentru PCI și utilizarea arterei mamare interne ca graft pentru CABG) la pacienții cu sau fără DZ. <sup>344</sup>	I	A
Se recomandă verificarea funcției renale dacă pacienții au luat metformin imediat înainte de angiografie și abținerea de la metformin în cazul deteriorării funcției renale.	I	C
<b>Tratamentul IC la pacienții cu DZ</b>		

IECA și beta blocantele sunt indicate la pacienții simptomatici cu ICFer și DZ pentru a reduce riscul de internare pentru IC și deces. <sup>458,461,473-476,497</sup>	I	A
ARM se indică la pacienții cu ICFer și DZ care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu IECA și betablocante, pentru a reduce riscul de internare pentru IC și deces. <sup>465,466</sup>	I	A
Terapia prin implantare de dispozitive ICD, CRT sau CRT-D se recomandă la pacienții cu DZ, la fel ca în populația generală cu IC. <sup>479-481</sup>	I	A
BRA se indică la pacienții simptomatici cu ICFer și DZ care nu tolerează IECA pentru a reduce riscul de internare din cauza IC și deces. <sup>457,459,460</sup>	I	B
Sacubitril/valsartan se indică în loc de IECA pentru a reduce riscul de internare din cauza IC și deces la pacienții cu ICFer și DZ care rămân simptomatici, în ciuda tratamentului cu IECA, betablocante și ARM. <sup>421,471</sup>	I	B
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu ICFep, ICFei sau ICFer cu semne și/sau simptome de congestie pentru îmbunătățirea simptomelor. <sup>478</sup>	I	B
Revascularizarea cardiacă prin chirurgia CABG a arătat beneficii similare pentru reducerea pe termen lung al riscului de deces la pacienții cu ICFer cu și fără DZ și se recomandă pacienților cu BC la nivelul a două sau trei vase, incluzând stenoza semnificativă a ADA. <sup>482</sup>	I	B
Aliskiren (inhibitor direct al reninei) nu este recomandat pacienților cu ICFer și DZ din cauza riscului crescut de hipotensiune, înrăutățirea funcției renale, hipokaliemiei și a accidentului vascular cerebral. <sup>455</sup>	III	B
<b>Tratamentul DZT2 pentru reducerea riscului de IC</b>		
<b>Recomadări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Inhibitorii de SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin) se recomandă pentru a scădea riscul de internare din cauza IC la pacienții cu DZ. <sup>306,311,496</sup>	I	A
Tiazolidindionele (pioglitazona și rosiglitazona) sunt asociate cu creșterea riscului de incidență a IC la pacienții cu DZ și nu sunt recomandate pentru tratamentul DZ la pacienții aflați la risc crescut de IC (cu sau fără IC precedentă). <sup>279,491-493</sup>	III	A
Inhibitorul DPP4 saxagliptin se asociază cu o creștere a riscului de internare din cauza IC și nu este recomandat pentru tratamentul DZ la pacienții aflați la risc de IC (cu sau fără IC precedentă). <sup>291</sup>	III	B
<b>Managementul aritmiilor la pacienții cu DZ</b>		
Anticoagularea orală cu NOAC, preferată celei cu AVK, se recomandă la pacienții cu DZ cu vârsta >65 ani cu FiA și scor CHA2DS2-VASC ≥2, dacă nu există contraindicații. <sup>503</sup>	I	A
Terapia cu ICD este recomandată la pacienții cu DZ cu IC simptomatică ( <i>New York Heart Association</i> clasa II sau III) și FEVS ≤35% după 3 luni terapie medicală optimă, la care speranța de viață este de cel puțin un an cu un status funcțional bun. Terapia cu ICD se recomandă la pacienții cu DZ cu fibrilație ventriculară documentată sau TV hemodinamic instabil în absența cauzelor reversibile sau la mai puțin de 48 ore de la IM. <sup>506</sup>	I	A
Betablocantele se recomandă la pacienții cu DZ cu IC post IM acut cu FEVS <40% pentru a preveni moartea cardiacă subită. <sup>512</sup>	I	A
<b>Diagnosticul și managementul BAP la pacienții cu DZ</b>		
<b>Boala arterială carotidiană</b>		
La pacienții cu DZ și boală arterială carotidiană se recomandă implementarea aceleiași protocol de diagnostic și opțiuni terapeutice (conservatoare, chirurgicale sau endovasculare) ca la pacienții fără DZ.	I	C
<b>Diagnosticul BAMI</b>		
Screening-ul BAMI se indică anual prin evaluare clinică și /sau măsurarea IGB.	I	C
Educația pacientului despre îngrijirea piciorului se recomandă la pacienții cu DZ, în special celor cu BAMI, chiar dacă sunt asimptomatici. Recunoașterea precoce a pierderii de țesut și/sau infecție și dirijarea către echipa multidisciplinară este obligatorie pentru a îmbunătăți salvarea membrilor. <sup>522</sup>	I	C
Un IGB <0,90 este diagnostic pentru BAMI, independent de simptome. În cazul simptomatologiei, evaluări ulterioare, incluzând ultrasonografia duplex, sunt indicate.	I	C
În caz de IGB crescut (>1,40), alte teste noninvazive, inclusiv IHB, sunt indicate.	I	C
Ultrasonografia duplex este indicată ca metodă imagistică de primă linie pentru evaluarea anatomiei și statusului hemodinamic al arterelor membrilor inferioare.	I	C
Angiografia CT sau angiografia prin rezonanță magnetică sunt indicate în caz de BAMI atunci când revascularizarea este luată în calcul.	I	C
<b>Managementul BAMI</b>		
La pacienții cu DZ și BAMI simptomatic, terapia antiplachetară este recomandată. <sup>541</sup>	I	A
Întrucât pacienții cu DZ și BAMI sunt la risc CV foarte înalt, se recomandă o țintă a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) sau o reducere a LDL-C de cel puțin 50%. <sup>e 200,201,210</sup>	I	B
La pacienții cu DZ și ICCM, evaluarea riscului de amputație este recomandată; scorul HLLIP este util în acest scop. <sup>494,522</sup>	I	B
În caz de ICCM, revascularizarea este indicată oricând este fezabilă pentru salvarea membrului. <sup>542</sup>	I	C
<b>Prevenția și managementul BRC la pacienții cu DZ</b>		
Se recomandă ca pacienții cu DZ să fie urmăriți anual pentru boala renală prin măsurarea RFG și al raportului urinar albumină:creatinină. <sup>543</sup>	I	A
Controlul strict al glicemiei, având ca țintă HbA1c <7,0% (sau <53 mmol/mol), se recomandă pentru a scădea complicațiile microvasculare la pacienții cu DZ. <sup>145-149</sup>	I	A
Se recomandă ca pacienții cu hipertensiune și DZ să fie tratați într-o manieră individualizată, TAS de 130 mmHg și <130 mmHg dacă e tolerată, dar nu <120 mmHg. La pacienții vârstnici (vârsta >65 ani) ținta TAS este între 130-139 mmHg. <sup>155,159,181-183</sup>	I	A

Un blocant al SRAA (IECA sau BRA) se recomandă pentru tratamentul hipertensiunii la pacienții cu DZ, în special în prezența proteinuriei, microalbuminuriei sau HVS. <sup>167-170</sup>	I	A
Tratamentul cu inhibitori SGLT2 (emgliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin) se asociază cu risc mai scăzut de evenimente renale și se recomandă dacă RFG este între 30 și <90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ). <sup>306,311,313,496</sup>	I	B
<b>Îngrijirea centrată pe pacient în DZ</b>		
Programele de educație structurată de grup se recomandă la pacienții cu DZ pentru a îmbunătăți cunoștințele despre DZ, controlul glicemic, managementul bolii și responsabilizarea pacientului. <sup>560-562</sup>	I	A
Îngrijirea centrată pe pacient se recomandă pentru a facilita împărțirea controlului și a luării deciziilor în contextul priorităților și țințelor pacientului. <sup>553,554,573</sup>	I	C
<p>ADA = artera descendentă anterioară; ARM = antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi; AVK = antagoniști ai vitaminei K; BAC = boală arterială coronariană; BAMI = boală arterială a membrilor inferioare; BAP = boală arterială periferică; BCV = boală cardiovasculară; BRA = blocații ai receptorilor pentru angiotensină; BRC = boală cronică de rinichi; CABG = by pass aorto-coronarian; CHA2DS2-VASC = Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 ani (dublat), Diabet zaharat, Accident vascular sau atac ischemic tranzitor (dublează), Boală vasculară, Vârsta 65-74 ani, Genul; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator implantabil; CT = computer tomograf; CV = cardiovascular; DAPT = dublă antiagregare plachetară; DES = stent activ farmacologic; DPP4 = dipeptidil peptidaza-4; DZ = diabet zaharat; DZT2 = diabet zaharat tip 2; EAS = Societatea Europeană de Ateroscleroză; ECG = electrocardiogramă; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; FiA = fibrilație atrială; GB = glicemie bazală a jeun; GLPI-RA = agonist ai receptorului glucagon-like peptid 1; HAS-BLED = Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală, Accident vascular cerebral, Istoric sau predispoziție de sângerare, INR (International normalized ratio) labil, Vârșnici (&gt;65 ani), Droguri/alcool concomitent; HbA1c = hemoglobină glicozilată; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; IC = insuficiență cardiacă; ICFEi = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară; ICFEp = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ICFEr = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; ICD = cardiodefibrilator implantabil; ICCM = ischemie cronică critică a membrilor; IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; IGB = indice gleză-nă braț; IHB=indice haluce braț; IM = infarct miocardic; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LIIP=leziune, ischemie și infecție la nivelul piciorului; NOAC = anticoagulante orale non-antagoniști ai vitaminei K; PCI = intervenție coronariană percutană; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9; RFG = rata de filtrare glomerulară; SCA = sindroame coronariene acute; SCC = sindrom coronarian cronic; SGLT2 = co-transportor 2 sodiu-glucoză; SRAA = sistem renină-angiotensină-aldosteron; TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAG = toleranță alterată la glucoză; TAS = tensiune arterială sistolică; TTGO = testul de toleranță la glucoză orală; TV = tahicardie ventriculară; VS = ventricul stâng.</p> <p><sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Un obiectiv comun pentru pacienții obezi cu DZ este de a scădea aproximativ 5% din greutatea de bază. <sup>d</sup> Se recomandă ca toți indivizii să reducă perioadele sedentare prin întreruperea perioadelor de activitate sedentară cu activitate fizică moderată-viguroasă în perioade de ≥ 10 min (echivalentul a 1000 pași). <sup>e</sup> Vezi Tabel 7. <sup>f</sup> Vezi 2019 ESC/EAS Guidelines pentru managementul dislipidemieii pentru țințele non-HDL-C și apolipoproteina B. <sup>g</sup> Includerea unui diabetolog și a unui specialist vascular. <sup>h</sup> Vezi Tabel 12.</p>		

## 14. Referințe

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabete.satlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81S90.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/) (June 14 2019).
- World Health Organization. Use of Gglycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hb1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hb1c_2011.pdf) (June 14 2019).
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S13S28.
- Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538.
- Cosson E, Hamo-Tchatouang E, Banu I, Nguyen MT, Chiheb S, Ba H, Valensi P. A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/or HbA1c are measured in overweight or obese patients. *Diabetes Metab* 2010;36:312318.
- Shahim B, Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryde'n L. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:21.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:21402144.
- Bartnik M, Ryde'n L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:7277.
- Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Ryde'n L; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:11711177.
- Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, Klinge A, Ludwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschoepe D, Spitzer SG, Stumpf J, Lohmann T, Schnell O. Oral glucose tolerance test and HbA1c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia* 2011;54:29232930.
- Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;117:21722177.
- Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:27702776.
- Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K; Programme Development Group. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e4624.
- Ritsinger V, Tanoglidis E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenerz A, Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:2332.
- Roberts S, Barry E, Craig D, Airolidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open* 2017;7:e017184.

18. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotsava K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;40:12331240.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13527.
20. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B, Diabetes C; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:19691977.
21. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:13651372.
22. Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, Price JF. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes study. *Atherosclerosis* 2017;264:6773.
23. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:22152222.
24. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477486.
25. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:17201732.
26. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:22282237.
27. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:23152381.
28. Ritsinger V, Hero C, Svensson AM, Saleh N, Lagerqvist B, Eeg-Olofsson K, Norhammar A. Characteristics and prognosis in women and men with type 1 diabetes undergoing coronary angiography: a nationwide registry report. *Diabetes Care* 2018;41:876883.
29. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:538546.
30. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimaki M, Tabak A, Jorgensen ME, Faerch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2018;41:899906.
31. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorke-lund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tostetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:13101320.
32. Hendriks SH, van Dijk PR, van Hateren KJ, van Pelt JL, Groenier KH, Bilo HJ, Bakker SJ, Landman GW, Kleefstra N. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am Heart J* 2016;174:4350.
33. Galsgaard J, Persson F, Hansen TW, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2017;92:12421248.
34. Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, Moertl D, Berger R, Prager R, Abrahamian H, Riedl M, Pacher R, Luger A, Clodi M. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2008;29:22592264.
35. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, Jardine M, Gallagher M, Turnbull F, Chalmers J, Craig J, Huxley R. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008;5(10):e207.
36. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617622.
37. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:22982307.
38. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:178188.
39. Hadaegh F, Ehteshami-Afshar S, Hajeberahi MA, Hajsheikh-leslami F, Azizi F. Silent coronary artery disease and incidence of cardiovascular and mortality events at different levels of glucose regulation; results of greater than a decade follow-up. *Int J Cardiol* 2015;182:334339.
40. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L; Euro Heart Survey Investigators. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2010;31:30403045.
41. Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, Christ ER, Teuscher A, Diem P. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia* 2007;50:186194.
42. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coro-

- nary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002;51:35243531.
43. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; ACCORD Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:15781584.
  44. Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, Cuocolo A. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013;227:307312.
  45. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713721.
  46. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:6571.
  47. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:19541961.
  48. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, Pfister O, Burkard T, Eckstein F, von Felten S, Osswald S, Pfisterer M. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:10011010.
  49. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001;119:15761581.
  50. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattani S, Ramadan A, Meddah D, Attali JR, Valensi P. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med* 2004;21:342348.
  51. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:25662571.
  52. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, Cosson E, Lormeau B, Attali JR, Marechaud R, Estour B, Halimi S. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005;28:27222727.
  53. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, Czibik G, Volpi C, Canoui-Poitrine F, Thibault H, Ternacle J, Moulin P, Marwick TH, Derumeaux G. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:17041716.
  54. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:300305.
  55. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, Martin J, Fenwick J, Marwick TH. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:693702.
  56. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104:13981401.
  57. Nguyen MT, Cosson E, Valensi P, Poignard P, Nitenberg A, Pham I. Transthoracic echocardiographic abnormalities in asymptomatic diabetic patients: association with microalbuminuria and silent coronary artery disease. *Diabetes Metab* 2011;37:343350.
  58. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Hooi Ewe S, Siebelink HM, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010;122:25382544.
  59. Ng ACT, Auger D, Delgado V, van Elderen SGC, Bertini M, Siebelink HM, van der Geest RJ, Bonetti C, van der Velde ET, de Roos A, Smit JWA, Leung DY, Bax JJ, Lamb HJ. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T-1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:5159.
  60. Katakami N, Mita T, Goshio M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, Matsuoka TA, Osonoi T, Watada H, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:10531066.
  61. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:21262134.
  62. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:20532062.
  63. Valenti V, Hartaigh BO, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, Truong QA, Shaw LJ, Knapper J, Kelkar AA, Sciarretta S, Chang HJ, Callister TQ, Min JK. Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003528.
  64. Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovize M, DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and metaanalysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
  65. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, Gianopoulos AA, Buechel RR, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838846.
  66. Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2003;26:13131314.
  67. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:22342243.
  68. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:15471555.
  69. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, Roberto M, Alberto M. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005;149:e1e6.



70. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, Cappelli C, Evandri V, Zanasi A, Romano S, Cavani R, Ghidoni I, Tondi S, Bondi M. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:407413.
71. Tandon S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Bansal S, Staib LH, Chyun DA, Davey JA, Young LH; DIAD Investigators. Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:124130.
72. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Landolt P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Zamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Zekker EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Bettendorfer J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: 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). *Eur Heart J* 2013;34:30353087.
73. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, Szklo M, Barr RG, Wong ND. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2011;34:22852290.
74. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, Sadasima E, Kawasaki T, Koga N. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig* 2016;7:396403.
75. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Nishio M, Kasami R, Sakamoto K, Umayahara Y, Sumitsuji S, Ueda Y, Kosugi K, Shimomura I. The utility of ultrasonic tissue characterization of carotid plaque in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013;230:399405.
76. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2012;35:17311735.
77. Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP, Guzzinati S, Mazzucato M, Volpi A, Coracina A, Avogaro A. Carotid plaque calcification predicts future cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:19371944.
78. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Wittman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796803.
79. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S38550.
80. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:S120S143.
81. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429442.
82. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163:437451.
83. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:16371658.
84. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018;41:15261534.
85. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Haanpää M, Laine H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louhevaara A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:13431350.
86. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474480.
87. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452461.
88. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866875.
89. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Shahar J, Kirpich A, Zrebiec J. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000259.
90. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:14471463.
91. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145154.
92. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Snihotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean

- S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541551.
93. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotka FF, Mathers JC, Ross HM, Mcllvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344355.
94. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:26832693.
95. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, Leslie DB, Wang Q, Inabnet WB III, Jeffery RW, Chong K, Chuang LM, Jensen MD, Vella A, Ahmed L, Belani K, Billington CJ. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA* 2018;319:266278.
96. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
97. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354.
98. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491500.
99. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1e23.
100. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434445.
101. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfeld J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryde'n LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309318.
102. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodanksy J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:15401550.
103. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:1122.
104. Locke A, Schneiderhan J, Zick SM. Diets for health: goals and guidelines. *Am Fam Physician* 2018;97:721728.
105. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Griioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Vortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:15131523.
106. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:26182626.
107. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989;321:14321437.
108. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:20532063.
109. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monnikhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron- Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:12851295.
110. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle J, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:10051033.
111. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:17901799.
112. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:22532262.
113. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:20652079.

114. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-2664.
115. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885-1906.
116. Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One* 2015;10:e0139907.
117. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferro S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D; EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;35:1411-1420.
118. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2018;121:1105-1111.
119. Beulens JW, van der Schouw YT, Bergmann MM, Rohrmann S, Schulze MB, Buijsse B, Grobbee DE, Arriola L, Cauchi S, Tormo MJ, Allen NE, van der AD, Balkau B, Boeing H, Clavel-Chapelon F, de Lauzon-Guillan B, Franks P, Froguel P, Gonzales C, Halkjaer J, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Molina-Montes E, Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Ramon Quiros J, Rolandsen O, Romieu I, Romaguera D, Sacerdote C, Sanchez MJ, Spijkerman AM, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, Sharp S, Forouhi NG, Langenberg C, Feskens EJ, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size The EPIC-InterAct study. *J Intern Med* 2012;272:358-370.
120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. <http://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease.html> (July 3 2018).
121. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-1772.
122. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.
123. Laiterapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycaemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:4164-426.
124. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
125. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J; Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S175-33.
126. Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, Reaven P; VADT Investigators. Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* 2018;41:2187-2194.
127. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycaemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-386.
128. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battioui C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycaemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511-1513.
129. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Ryden L, Schroder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendra M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-886.
130. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM, Chen W, Li TC. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2012;125:416 e9e18.
131. Hiraoka Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycaemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359-2365.
132. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lektordorf J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 2018;61:485-7.
133. Fysekidis M, Cosson E, Banu I, Duteil R, Cyrille C, Valensi P. Increased glycaemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycaemic continuum from normal glycaemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism* 2014;63:1553-1561.
134. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. HbA(1c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the AIC-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;54:697-702.
135. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:221-230.
136. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:413-430.
137. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, Wedel H, Rydén L; DIGAMI Investigators. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009;95:721-727.
138. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Mancia G, Liu L, Mogensen CE, Pan N, Poulter C, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
139. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137-3144.
140. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lektordorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;61:586-595.
141. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycaemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2887-2894.
142. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ III, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimmer SA, Phillip M. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-1640.

143. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:22542263.
144. Haak T, Hanaire H, Ajan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucosensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:5573.
145. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837853.
146. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854865.
147. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64:631642.
148. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977986.
149. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:15771589.
150. Doucet J, Verny C, Balkau B, Scheen AJ, Bauduceau B. Haemoglobin A1c and 5- year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: the GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab* 2018;44:465472.
151. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:2228.
152. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, Lorenzi G, Zinman B; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013;62:39763986.
153. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116:9911006.
154. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:27992810, 9 p following 810.
155. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603615.
156. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Harrap S, Liu L, Neal B, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:12841285.
157. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;61:517525.
158. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:12281239.
159. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392 1406.
160. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:30213104.
161. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:310.
162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:12991313.
163. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J, Covas MI, Aros F, Gomez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventos RM, Saez G, Bullo M, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Sorli JV, Martinez-Gonzalez MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207.
164. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhauserer D, Stettler C, Tonoli C, Greco E, Fagard R, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Pedretti R, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Beckers P, Bussotti M, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Reibis R, Spruit MA, Takken T, Vigorito C, Voller H, Doherty P, Dendale P. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med* 2018;48:17811797.
165. Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:730743.
166. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:14811486.
167. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:10041010.
168. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:20912096.
169. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:21032111.

170. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:7785.
171. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290300.
172. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;59:893898.
173. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Mancia G, Volpe M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens* 2011;24:582590.
174. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355: 15511562.
175. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:14771490.
176. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311322.
177. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport- 2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e00407.
178. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613622.
179. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35: 922944.
180. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:22962304.
181. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:15651576.
182. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Leiter LA, Klarenbach SW, Manns BJ. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:12961303.
183. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435443.
184. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarassenko L, Hobbs FDR; TASMINDH Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINDH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:949959.
185. Mancia G, Facchetti R, Bombelli R, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846853.
186. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;17:112.
187. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581590.
188. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolksi K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255262.
189. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:363378.
190. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, Desai RJ, Allen-Coleman C, Mogun H, Avorn J, Huybrechts KF. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
191. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:15631574.
192. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:29993058.
193. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010;105:198204.
194. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597603.
195. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526534.
196. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:15801590.
197. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-do-

- se compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA* 2011;305:25562564.
198. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735742.
199. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, Ratner R, Barrett-Connor E, Temprosa M. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000438.
200. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophiu TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:23872397.
201. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:15711582.
202. Leiter LA, Cariou B, Muller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, Ray KK, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Mandel J, Samuel R, Henry RR. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:17811792.
203. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:17131722.
204. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941950.
205. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:20972107.
206. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, Committees OO, Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618628.
207. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493498.
208. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157166.
209. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenstock RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P; Residual Risk Reduction Initiative. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319335.
210. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:13971405.
211. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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;376:16701681.
212. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117125.
213. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473480.
214. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
215. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760765.
216. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:17691774.
217. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 2011;105:543554.
218. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I, White S, Hill L, Oulhaj A, Coleman RL, Holman RR. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:224230.
219. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattosio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:12201230.
220. Spectre G, Arnetz L, Ostenson CG, Brismar K, Li N, Hjemdahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106:491499.
221. Zaccardi F, Rocca B, Rizzi A, Ciminello A, Teofilu L, Ghirlanda G, De Stefano V, Pitocco D. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:902909.

222. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:402410.
223. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:802807.
224. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:34.
225. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:17601776.
226. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Logeart D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012;164:600606.e1.
227. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:18491860.
228. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Lowdose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;135:659670.
229. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306313.
230. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruiu LM, Tendera M, Tognoni G; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:10361046.
231. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:15291539.
232. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanasa A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231241.
233. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387399.
234. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, Grove EL, Halvorsen S, Huber K, Morais J, Patrono C, Rubboli A, Seljeflot I, Sibbing D, Siegbahn A, Ten Berg J, Vilahur G, Verheugt FWA, Wallentin L, Weiss TW, Wojta J, Storey RF. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2018;39:16721686f.
235. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;125:375380.
236. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, Ciaffardini F, Tanese L, Pagliaccia F, Cavalca V, Ciminello A, Habib A, Squellerio I, Rizzo P, Tremoli E, Rocca B, Pitocco D, Patrono C. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:503509.
237. Ng AC, Delgado V, Djaberi R, Schuijff JD, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ, Bax JJ. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:947.
238. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Millicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogsova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul L, Vucic D; EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.
239. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633644.
240. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:4348.
241. Sandbaek A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T, Davies MJ, Khunti K. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* 2014;37:20152023.
242. Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Lauritzen T, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Griffin SJ. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial. *Diabet Med* 2012;29:e409e416.
243. Black JA, Sharp SJ, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Griffin SJ, Simmons RK. Does early intensive multifactorial therapy reduce modelled cardiovascular risk in individuals with screen-detected diabetes? Results from the ADDITION-Europe cluster randomized trial. *Diabet Med* 2014;31:647656.
244. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int* 2017;91:982988.
245. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;61:17241733.
246. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T; J-DOIT Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951964.
247. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryde'n L; Euro Heart Survey Investigators. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216223.
248. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 580591.

249. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML; Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:29692974.
250. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2014;168:466470.e1.
251. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:18801890.
252. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Godevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119177.
253. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267315.
254. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:29493003.
255. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
256. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:15751585.
257. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:25452559.
258. 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* 2009;360:129139.
259. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC Jr, Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER; ACCORD Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983990.
260. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:5765.
261. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:15121515.
262. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI I) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627633.
263. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A; DIGAMI Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650661.
264. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX, Yang XC. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulinglucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:16221626.
265. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM; TIMI Study Group. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:178180.
266. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:12551261.
267. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation* 2008;117:25232533.
268. Selker HP, Udelson JE, Massaro JM, Ruthazer R, D'Agostino RB, Griffith JL, Sheehan PR, Desvigne-Nickens P, Rosenberg Y, Tian X, Vickery EM, Atkins JM, Aufderheide TP, Sayah AJ, Pirralo RG, Levy MK, Richards ME, Braude DA, Doyle DD, Frascione RJ, Kosiak DJ, Leaming JM, Van Gelder CM, Walter GP, Wayne MA, Woolard RH, Beshansky JR. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am J Cardiol* 2014;113:15991605.
269. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:533.
270. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:543551.



271. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:25292540.
272. Maruthur NM, Tseng E, Hutffless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740751.
273. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179190.
274. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Siliman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:329335.
275. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013;30:11601171.
276. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitao CB, Gross JL. Correction: the association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016;13:e1002091.
277. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra B, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N, for the CAROLINA investigators: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 in press.
278. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney T, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:14631476.
279. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golley A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Morkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skerha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:12791289.
280. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:17721780.
281. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865873.
282. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:13211331.
283. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:27732778.
284. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivellese AA, Squatrito S, Giorda CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisano G, Sacco M, Signorini S, Cappellini F, Perriello G, Babini A, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Iannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scaranna C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotta F, Di Benedetto A, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De Cosmo S, Zavaroni D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di Bartolo P, Fornengo P, Riccardi G; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887897.
285. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:24572471.
286. Hwang TJ, Franklin JM, Kesselheim AS. Effect of US Food and Drug Administration's cardiovascular safety guidance on diabetes drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:290296.
287. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green JB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:1431.
288. Herbst R, Bolton W, Shariff A, Green JB. Cardiovascular outcome trial update in diabetes: new evidence, remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;17:67.
289. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryde'n LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319328.
290. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723732.
291. 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* 2013;369:13171326.
292. 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* 2013;369:13271335.
293. 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* 2015;373:23242.

294. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:6979.
295. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, Wanner C, Kahn SE, Toto RD, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, Marx N; CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019;139:351361.
296. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirschberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:15791588.
297. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober 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* 2015;373:22472257.
298. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839848.
299. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:18341844.
300. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsboll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*;doi:10.1056/NEJMoal901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
301. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:15191529.
302. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:20222031.
303. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky R, Keltai M, Lanás F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Muñoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121130.
304. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849870.
305. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
306. 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* 2015;373:21172128.
307. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOMEVR trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOMEVR trial. *Eur Heart J* 2016;37:15261534.
308. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondou N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387393.
309. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644657.
310. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Patorno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin. *Ann Intern Med* 2019;171:80.
311. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347357.
312. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:3139.
313. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:22952306.
314. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;37:31923200.
315. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:13331339.
316. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215225.
317. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2017;2:939940.
318. Bailey CJ, Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: insights from recent outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:314.
319. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for

- primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:3139.
320. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:13401349.
321. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension* 2017;70:103110.
322. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409418.
323. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:21292200.
324. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:22272236.
325. Ozyildiz AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;22:6570.
326. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:22022212.
327. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:13091321.
328. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:20382045.
329. Gilbert BV, Sherard M, Little L, Branstetter J, Meister A, Huffman J. Antihyperglycemic and metabolic effects of ranolazine in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2018;121:509512.
330. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopuschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:E18.
331. Li R, Tang X, Jing Q, Wang Q, Yang M, Han X, Zhao J, Yu X. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am J Emerg Med* 2017;35:16571661.
332. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279288.
333. Meiszterics Z, Konyi A, Hild G, Sarszegi Z, Gaszner B. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *J Comp Eff Res* 2017;6:649657.
334. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Trimetazidine\\_31/WC500129195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf) (June 14 2019).
335. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Bohm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:12941301.
336. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213260.
337. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM, Dimas AP, Steg PG, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009;103:13591363.
338. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:16261636.
339. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2010;31:30063016.
340. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:27322740.
341. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brunns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:919.
342. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfeld J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:13191330.
343. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt

- DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205218.
344. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87165.
345. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293302.
346. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669677.
347. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:15751581.
348. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:14091415.
349. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81106.
350. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:10451057.
351. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:20012015.
352. 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;324:7186.
353. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:13291339.
354. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293303.
355. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:21552166.
356. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:17911800.
357. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guernonprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:15431550.
358. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:25032515.
359. Schwartz L, Bertollet M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, Davidson CJ, Ikeno F, King SB III. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:166173.
360. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:15111520.
361. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfreðsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:106111.
362. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Laposolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;390:737746.
363. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, King S III, Colling C, Moritz T, Stroupe K, Reda D; VA CARDS Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:808816.
364. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432440.
365. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S III, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:23752384.
366. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, Abizaid A, Buller CE, Devlin G, Rodriguez AE, Lansky AJ, Siami FS, Domanski M, Fuster V; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:11891197.
367. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ; SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous

- coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:10061013.
368. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000354.
369. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamaleh M, Kim YH, Makikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik JF III, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939948.
370. Bavishi C, Baber U, Panwar S, Pirrotta S, Dangas GD, Moreno P, Tamis-Holland J, Kini AS, Sharma SK. Efficacy and safety of everolimus and zotarolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017;230:310318.
371. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Cohen DJ, Yeung AC, Hur SH, Seung KB, Ahn TH, Kwon HM, Lim DS, Rha SW, Jeong MH, Lee BK, Tresukosol D, Fu GS, Ong TK; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:12041212.
372. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM III, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noixeu N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:22232235.
373. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GB, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:29953006.
374. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:819827.
375. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853872.
376. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Rajeswaran J, Riaz H, Bakaeen FG, Lincoff AM, Sabik JF III. Influence of diabetes on long-term coronary artery bypass graft patency. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:515524.
377. Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation* 2014;130:539545.
378. Gaudino M, Di Franco A, Rahouma M, Tam DY, Iannaccone M, Deb S, D'Ascenzo F, Abouarab AA, Girardi LN, Taggart DP, Fremes SE. Unmeasured Confounders in Observational Studies Comparing Bilateral Versus Single Internal Thoracic Artery for Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7(1).
379. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M; ART Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracicartery grafts. *N Engl J Med* 2016;375:25402549.
380. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gaudino M, Zamvar V, Bochenek A, Buxton B, Choong C, Clark S, Deja M, Desai J, Hasan R, Jasinski M, O'Keefe P, Moraes F, Pepper J, Seevanayagam S, Sudarshan C, Trivedi U, Wos S, Puskas J, Flather M; Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med* 2019;380:437446.
381. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, Angelini GD, Buxton B, Frati G, Hare DL, Hayward P, Nasso G, Moat N, Peric M, Yoo KJ, Speziale G, Girardi LN, Taggart DP; RADIAL Investigators. Radialartery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2018;378:20692077.
382. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334:617.
383. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, de Waha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:2026.
384. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Stiermaier T, Lurz P, Holzhey D, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of sirolimuseluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:3038.
385. Hannan EL, Zhong Y, Walford G, Holmes DR Jr, Venditti FJ, Berger PB, Jacobs AK, Stamato NJ, Curtis JP, Sharma S, King SB III. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:27172726.
386. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122:152161.
387. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:483491.
388. Thiele H, Neumann-Schniedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:23242331.
389. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Var-nauskas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563570.
390. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119126.
391. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331341.

392. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:12131222.
393. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002626.
394. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR Jr, Feldman TE, Stahle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014;35:28212830.
395. Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open* 2015;5:e010055.
396. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, Franzone A, Haynes A, Rat-Wirtzler J, Silber S, Serruys PW, Pilgrim T, Raber L, Heg D, Juni P, Windecker S. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003255.
397. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:62938.
398. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961972.
399. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, Chang M, Park HW, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung C, Lee J, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:21982206.
400. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013;127:21772185.
401. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:14261432.
402. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H, Tenekcioglu E, Zeng Y, Suwannasom P, Collet C, Albuquerque FN, Onuma Y, Park SJ, Serruys PW. Outcomes after percutaneous coronary intervention or bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:9991009.
403. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, Schunkert H, Kastrati A, Byrne RA. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:10791088.
404. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation* 2014;129:23882394.
405. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of incidences of congestive heart failure in older African-Americans, Hispanics, and whites. *Am J Cardiol* 1999;84:611612, A9.
406. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999;106:605612.
407. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:16281637.
408. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, Gaita F, McMurray JJ. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J* 2011;162:938948.e2.
409. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:21542162.
410. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:18791884.
411. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:16141619.
412. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, Selvin E. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2010;59:20202026.
413. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonic S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213218.
414. Egstrup M, Kistorp CN, Schou M, Hofsten DE, Moller JE, Tuxen CD, Gustafsson I. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:349357.
415. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 2005;100:281287.
416. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryde'n L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612616.
417. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parisis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:15741585.
418. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15: 494503.
419. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525533.
420. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767771.

421. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:9931004.
422. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397403.
423. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Latini R, Cosmi F, Tavazzi L, Maggioni AP; GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005156.
424. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:19561964.
425. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759766.
426. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care* 2017;40:671678.
427. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, Drozd J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro MG, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:5465.
428. Demant MN, Gislason GH, Kober L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia* 2014;57:15951600.
429. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL; REACH REGISTRY Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015;132:923931.
430. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:14041416.
431. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Kober L, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV; CHARM Investigators and Committees. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:545549.
432. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:13771385.
433. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Kober L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, Komajda M, Gottdiener JS, Carson PE, McMurray JJ. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 2017;135:724735.
434. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777781.
435. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parisiss G, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744758.
436. Pavlovic A, Polovina M, Ristic A, Seferovic JP, Veljic I, Simeunovic D, Milinkovic I, Krljanac G, Asanin M, Ostric-Pavlovic I, Seferovic PM. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:7282.
437. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavolunieni A, Fruhwald F, Fazli-begovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613625.
438. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:17181727.
439. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412419.
440. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699703.
441. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlof B, Ibsen H, Lindholm LH, Lyle PA, Snapinn SM, Zhang Z, Edelman JM, Shahinfar S. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005;96:15301536.
442. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeier H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, Gonzalez A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Riksen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wannan C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;39:42434254.
443. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, Valensi P. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;2015:743503.
444. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416423.
445. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlisen J, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:11861190.

446. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007;9:11461155.
447. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17931799.
448. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, Hamburg NM, Frame AA, Caiano TL, Kluge MA, Duess MA, Levit A, Kim B, Hartman ML, Joseph L, Shirihai OS, Vita JA. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;124:444453.
449. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870875.
450. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Scheyer D, Scheffold T, Kramer F, Krahn T, Klein RM, Barroso MC, Futh R. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:63.
451. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334341.
452. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:19431949.
453. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskemper A, Dungen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schonbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:13311340.
454. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373377.
455. Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP; ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:112535.
456. Rosano GMC, Seferovic P, Farmakis D, Filippatos G. Renin inhibition in heart failure and diabetes: the real story. *Eur J Heart Fail* 2018;20:149151.
457. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772776.
458. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Trace Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999;34:8389.
459. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Gupta S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:18401848.
460. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:14141421.
461. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D, Farnham DJ, Randall OS, Dinh H, Arnold JM, Kupersmith J, Hager D, Glasser SP, Biddle T, Hawkins CM, Braunwald E; SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study. Eur Heart J* 1994;15:28; discussion 2630.
462. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15291538.
463. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. *Results from the ATLAS trial. Eur Heart J* 2000;21:19671978.
464. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821826.
465. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709717.
466. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:1121.
467. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghide M, Kober L, Krum H, Maggioni AP, Ponikowski P, Voors AA, Zannad F, Kim SY, Nowack C, Palombo G, Kolkhof P, Kimmekamp-Kirschbaum N, Pieper A, Pitt B. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016;37:21052114.
468. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271305.
469. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573579.
470. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:11351143, ix.
471. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M, Investigators P-H, Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9(1).
472. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJ, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333340.
473. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, Tavazzi L, Maggioni AP; BRING-UP Investigators. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2003;9:192202.
474. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159167.



475. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469479.
476. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:21942199.
477. Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ; VICCTA-Heart Failure Collaborators. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol* 2016;209:310316.
478. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
479. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:21402150.
480. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, Yong P, Galle EG, Leigh J, Ecklund FL, Bristow MR. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2007;13:769773.
481. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:12211230.
482. MacDonald MR, She L, Doenst T, Binkley PF, Rouleau JL, Tan RS, Lee KL, Miller AB, Sopko G, Szalewska D, Waclawiw MA, Dabrowski R, Castelvocchio S, Adlbrecht C, Michler RE, Oh JK, Velazquez EJ, Petrie MC. Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:725734.
483. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:699704.
484. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:23452351.
485. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583590.
486. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395402.
487. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;46:145154.
488. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
489. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nystrom T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:3947.
490. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, Haffner SM, Levy D, Lachin JM, Berry RA, Heise MA, Jones NP, Freed MI. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:17371743.
491. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:10961105.
492. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115128.
493. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:21252135.
494. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86S104.
495. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H; VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:817.
496. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323334.
497. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin WW, McGrew F, Bristow MR; BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:914922.
498. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:6977.
499. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Giertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500508.
500. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168174.
501. Pallsgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procidia K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621627.

502. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:11281135.
503. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:28932962.
504. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggreffe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman JK, Yamada T, Kirchhof P, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;16:12571283.
505. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorennek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:22812329.
506. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:27932867.
507. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:21422147.
508. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:25912595.
509. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47:161168.
510. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205212.
511. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Uim K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010;7:13961403.
512. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:17381747.
513. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840844.
514. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:23702375.
515. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476484.
516. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;32:18511856.
517. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:24552461.
518. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:21692178.
519. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29:13301336.
520. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:24361.
521. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:28732926.
522. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohenert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group.
- 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763816.
523. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:15091526.
524. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Hohn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications* 2014;28:482487.
525. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, Vainieri E, Simonetti G. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care* 2010;33:977982.
526. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112:35013508.
527. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018;23:116125.
528. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman

- AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197208.
529. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:28902909.
530. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:11971203.
531. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanasche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219229.
532. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; 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.
533. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, Buck G, Collins R, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J* 2018;198:135144.
534. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2016;8:363377.
535. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307314.
536. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuo-ka TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care* 2010;33:25382542.
537. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Frittridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:136144.
538. Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B, Wang L. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0180804.
539. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;63:10991107.e4.
540. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voelks JH, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755763.
541. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
542. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg* 2010;51:325425.
543. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1150.
544. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Chen JL, Cope E, Eggers PW, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, Hall YN, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hutton D, Jacobsen SJ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, Nguyen DV, O'Hare AM, Plattner B, Pisoni R, Port FK, Rao P, Rhee CM, Sakhuja A, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, White S, Woodside K, Hirth RA. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016;67:Svii, S1S305.
545. Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, Salaun-Martin C. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Ther* 2015;32:10291064.
546. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39:694700.
547. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:529550.
548. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323334.
549. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11:749761.
550. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, Bull S, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Xie J, Zhang H, Zinman B, Desai M, Perkovic V; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;46:462472.

551. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:16771686.
552. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:16131624.
553. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD010523.
554. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD003267.
555. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
556. Stewart M, Belle Brown J, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR. *Patient-Centered Medicine - Transforming the Clinical Method*. 2nd ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2003.
557. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804818.
558. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation* 2018;137:21662178.
559. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e48e74.
560. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for selfmanagement strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003417.
561. Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:213.
562. Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med* 2017;34:10271039.
563. Lian JX, McGhee SM, Chau J, Wong CKH, Lam CLK, Wong WCV. Systematic review on the cost-effectiveness of self-management education programme for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;127:2134.
564. Aquino JA, Baldoni NR, Flor CR, Sanches C, Di Lorenzo Oliveira C, Alves GCS, Fabbro ALD, Baldoni AO. Effectiveness of individual strategies for the empowerment of patients with diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12:97110.
565. Chen MF, Hung SL, Chen SL. Empowerment program for people with prediabetes: a randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2017; 25:99111.
566. Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine* 2016;53:1827.
567. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, Shaw I, Adams GG. The effectiveness of lifestyle adaptation for the prevention of prediabetes in adults: a systematic review. *J Diabetes Res* 2017;2017:8493145.
568. Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, Yang HZ. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: ameta-analysis. *Metabolism* 2015;64:33847.
569. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393403.
570. Tanash MI, Fitzsimons D, Coates V, Deaton C. An evaluation of the effectiveness of self-management interventions for people with type 2 diabetes after an acute coronary syndrome: a systematic review. *J Clin Nurs* 2017;26:14581472.
571. Jimenez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Perez-Belmonte LM, Lennon RJ, Diaz-Meleán C, Rodriguez-Escudero JP, Goel K, Crusan D, Prasad A, Squires RW, Thomas RJ. Benefits of Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10).
572. Harrison AS, Doherty P, Phillips A. An analysis of barriers to entry of cardiac rehabilitation in patients with diabetes: using data from the National Audit of Cardiac Rehabilitation. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:145149.
573. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, Carlsson J, Dahlin-Ivanoff S, Johansson IL, Kjellgren K, Liden E, Ohlen J, Olsson LE, Rosen H, Rydmark M, Sunnerhagen KS. Person-centered care—ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011;10:248251.
574. Cox DJ, Taylor AG, Singh H, Moncrief M, Diamond A, Yancy WS Jr, Hegde S, McCall AL. Glycemic load, exercise, and monitoring blood glucose (GEM): a paradigm shift in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;111:2835.
575. Greenwood DA, Blozis SA, Young HM, Nesbitt TS, Quinn CC. Overcoming clinical inertia: a randomized clinical trial of a telehealth remote monitoring intervention using paired glucose testing in adults with type 2 diabetes. *J Med Internet Res* 2015;17:e178.
576. Husted GR, Thorsteinsson B, Esbensen BA, Gluud C, Winkel P, Hommel E, Zoffmann V. Effect of guided self-determination youth intervention integrated into outpatient visits versus treatment as usual on glycemic control and life skills: a randomized clinical trial in adolescents with type 1 diabetes. *Trials* 2014;15:321.
577. McCarrier KP, Ralston JD, Hirsch IB, Lewis G, Martin DP, Zimmerman FJ, Goldberg HI. Web-based collaborative care for type 1 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2009;11: 211217.
578. Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nurs* 2009;65: 21182130.
579. Wu HC, Tan SE, Yeh CH, Wu SM. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Science J* 2011;8:215219.