

Препоръки 2019 на ESC по диабет, предиабет и сърдечносъдови заболявания разработени в колаборация с EASD

Работна група по диабет, предиабет и сърдечносъдови заболявания на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейската асоциация за проучване на диабета (EASD)

Автори/членове на работната група: Francesco Cosentino* (председател от ESC) (Швеция), Peter J. Grant* (председател от EASD) (Обединено кралство), Victor Aboyans (Франция), Clifford J. Bailey¹ (Обединено кралство), Antonio Ceriello¹ (Италия), Victoria Delgado (Нидерландия), Massimo Federici¹ (Италия), Gerasimos Filippatos (Гърция), Diederick E. Grobbee (Нидерландия), Tina Birgitte Hansen (Дания), Heikki V. Huikuri (Финландия), Isabelle Johansson (Швеция), Peter Jüni (Канада), Maddalena Lettino (Италия), Nikolaus Marx (Германия), Linda G. Mellbin (Швеция), Carl J. Östgren (Швеция), Bianca Rocca (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Naveed Sattar¹ (Обединено кралство), Petar M. Seferović (Сърбия), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Paul Valensi (Франция), David C. Wheeler¹ (Обединено кралство)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• **BAYER** • Actavis • **BERLIN-CHEMIE** • NOVARTIS • Boehringer Ingelheim •
• RECORDATI BULGARIA • **AMGEN** • **SERVIER** • SANOFI • AstraZeneca •

* Авторы за кореспонденция: Francesco Cosentino, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital, Solna, 171 76 Stockholm, Sweden. Tel: +46 8 517 72 245; Fax: +46 8 34 49 64, E-mail: francesco.cosentino@ki.se. Peter J. Grant, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, UK. Tel: +44 44 113 343 7721, E-mail: p.j.grant@leeds.ac.uk.

Автори/присъединени членове на работната: дадени в Приложението.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC, рецензенти на препоръките от национални кардиологични дружества: дадени в Приложението.

¹ Представител на EASD

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Работни групи: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на ESC се публикува с цел лична и образователна употреба. Не се разрешава комерсиална употреба. Никаква част от препоръките на ESC не може да се превежда или възпроизвежда под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и до страната упълномощена да борава с такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят вижданията на ESC и са създадени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания, както и с доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC и EASD не носят отговорност в случай на противоречие, несъгласие и/или двусмисленост между препоръките и други официални препоръки или насоки издадени от съответните здравни служби, особено във връзка с доброто приложение на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките, когато правят клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; препоръките обаче не отменят никога и по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти при вземането на подходящи и точни решения съобразени със здравното състояние на всеки пациент и след обсъждане с него, а когато е подходящо и/или необходимо с лицето полагащо грижи за него. Препоръките също така не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно съобразяване със съответните официални актуални препоръки или насоки издадени от компетентните служби по обществено здраве с цел подпомагане към всеки отделен случай съответно на научно приетите данни свързани с етичните им и професионални задължения. Здравните специалисти са задължени и да проверяват приложимите правила и наредби отнасящи се до лекарствата и медицинските устройства, валидни към момента на предписването им.

© Европейско дружество по кардиология 2019. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Рецензенти: Massimo Francesco Piepoli (координатор от ESC) (Италия), Kåre I. Birkeland¹ (координатор от EASD) (Норвегия), Stamatis Adamopoulos (Гърция), Ramzi Ajjan (Обединено кралство), Angelo Avogaro (Италия), Colin Baigent (Обединено кралство), Marianne Brodmann (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Claudio Cecconi (Италия), Ovidiu Chioncel (Румъния), Andrew Coats (Обединено кралство), Jean-Philippe Collet (Франция), Peter Collins (Обединено кралство), Bernard Cosyns (Белгия), Carlo Di Mario (Италия), Miles Fisher¹ (Обединено кралство), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Dominique Hansen (Белгия), Arno Hoes (Нидерландия), Richard I. G. Holt¹ (Обединено кралство), Philip Home¹ (Обединено кралство), Hugo A. Katus (Германия), Kamlesh Khunti (Обединено кралство), Michel Komajda (Франция), Ekaterini Lambrinou (Кипър), Ulf Landmesser (Германия), Basil S. Lewis (Израел), Cecilia Linde (Швеция), Roberto Lorusso (Нидерландия), François Mach (Швейцария), Christian Mueller (Швейцария), Franz-Josef Neumann (Германия), Frederik Persson¹ (Дания), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Giuseppe M. C. Rosano (Италия/Обединено кралство), Peter Rossing¹ (Дания), Lars Rydén (Швеция), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Rhian M. Touyz (Обединено кралство), William Wijns (Ирландия), Matthias Wilhelm (Швейцария), Bryan Williams (Обединено кралство)

Декларациите за интереси на всички експерти участващи в разработката на тези препоръки са достъпни в уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

Редактор: проф. Иван Груев, дм – зам. директор по медицинската дейност на НМТБ „Цар Борис III“, член на Контролния съвет на ДКБ.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 31 август 2019 г.

Ключови думи захарен диабет • нарушен глюкозен толеранс • сърдечносъдови заболявания • епидемиология • рискови фактори • превенция • оценка на сърдечносъдовия риск • лечение на пациента • фармакологично лечение • реваскуларизация • грижи съсредоточени върху • пациента

Съдържание

Съкращения и акроними	4	6.2.3.1. Хипогликемия	19
1. Предисловие.....	7	6.2.3.2. Мониториране на глюкозата	19
2. Увод.....	8	6.3. Кръвно налягане.....	20
3. Какво е ново в препоръки 2019?	9	6.3.1. Цели на лечението.....	20
4. Диагноза на диабета и предиабета.....	11	6.3.2. Подход към понижаването на кръвното налягане	20
5. Оценка на сърдечносъдовия риск при пациенти с диабет и предиабет	12	6.3.2.1 Ефекти от намесата в начина на живот и загубата на тегло.....	20
5.1. Диабет, предиабет и сърдечносъдов риск.....	12	6.3.2.2. Фармакологично лечение.....	20
5.2. Стратификация на сърдечносъдовия риск при лица с диабет	12	6.3.2.3. Промени в кръвното налягане при глюкозопонижаващо лечение.....	21
5.3. Стратификация на сърдечносъдовия риск при лица с предиабет.....	14	6.4. Липиди	21
5.4. Клинична оценка за сърдечносъдово увреждане	14	6.4.1. Липидопонижаващи средства.....	22
5.4.1. Биомаркери.....	14	6.4.1.1. Статини	22
5.4.2. Електрокардиография	14	6.4.1.2. Езетимиб	22
5.4.3. Образни методи	14	6.4.1.3. Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.....	22
6. Превенция на сърдечносъдовите заболявания при пациенти с диабет и предиабет	16	6.4.1.4. Фибрати.....	18
6.1. Начин на живот.....	16	6.5. Тромбоцити	23
6.1.1. Диета.....	17	6.5.1. Аспирин.....	23
6.1.1.1. Въглехидрати.....	17	6.5.1.1. Първична превенция.....	23
6.1.1.2. Мазнини.....	17	6.5.1.2. Вторична превенция.....	24
6.1.1.3. Протеини.....	17	6.6. Многофакторни подходи.....	24
6.1.1.4. Зеленчуци, варива, плодове и пълнозърнести зърнени култури.....	17	6.6.1. Принципи на многофакторния подход	24
6.1.1.5. Консумация на алкохол	17	7. Поведение при коронарна артериална болест	26
6.1.1.6. Кафе и чай	17	7.1. Медикаментозно лечение.....	26
6.1.1.7. Витамини и макронутриенти.....	17	7.1.1. Ефекти от интензифицирания глюкозен контрол	26
6.1.2. Физическа активност	17	7.1.1.1. UKPDS.....	26
6.1.3. Тютюнопушене	18	7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE и VADT	26
6.2. Глюкоза	18	7.1.1.3. DIGAMI 1 и 2.....	26
6.2.1. Гликемични цели.....	18	7.1.2. Глюкозопонижаващи средства: нови доказателства от изпитвания за сърдечносъдов изход	27
6.2.1.1. Допълнителни глюкозни цели	18	7.1.2.1. Установени перорални глюкозопонижаващи лекарства.....	27
6.2.2. Глюкозопонижаващи средства.....	19		
6.2.3. Специални съображения	19		

7.1.2.2.	По-нови перорални глюкозопонижаващи лекарства.....	27
7.1.2.3.	Изводи от скорашни изпитвания за сърдечносъдов изход.....	31
7.1.3.	Специфична сърдечносъдова терапия.....	32
7.1.3.1.	Бета-блокери.....	32
7.1.3.2.	Блокери на ренин-ангиотензин- алдостероновата система.....	32
7.1.3.3.	Липидопонижаващи лекарства.....	32
7.1.3.4.	Нитрати и калциеви антагонисти.....	32
7.1.3.5.	Други антиисхемични лекарства.....	32
7.1.3.6.	Антитромбоцитни и антитромбозни лекарства (вижте и раздел 6.5).....	32
7.2.	Реваскуларизация.....	33
7.2.1.	Перкутанна коронарна интервенция vs. коронарна артериална байпас графт хирургия.....	34
7.2.2.	Допълваща фармакотерапия.....	35
8.	Сърдечна недостатъчност и диабет.....	36
8.1.	Прогностични последици от захарния диабет при сърдечна недостатъчност.....	37
8.2.	Механизми на левокамерна дисфункция при захарен диабет.....	37
8.3.	Фентотипове левокамерна дисфункция при захарен диабет.....	37
8.4.	Лечение на сърдечна недостатъчност при захарен диабет.....	37
8.4.1.	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система и инхибитори на неприлизин.....	38
8.4.2.	Бета-блокери.....	38
8.4.3.	Ивабрадин.....	38
8.4.4.	Дигоксин.....	38
8.4.5.	Диуретици.....	38
8.4.6.	Терапия с устройства и хирургия.....	38
8.5.	Ефекти на пероралните глюкозопонижаващи средства върху сърдечната недостатъчност.....	38
8.5.1.	Метформин.....	38
8.5.2.	Сулфонилуреи.....	39
8.5.3.	Тиазолидиндиони.....	39
8.5.4.	Дипептидил пептидаза-4 инхибитори.....	39
8.5.5.	Глюкагон-подобни пептид-1 рецепторни агонисти.....	39
8.5.6.	Натрий-глюкоза котранспортер 2 инхибитори.....	39
9.	Аритмии: предсърдно мъждене, камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт.....	40
9.1.	Предсърдно мъждене.....	40
9.1.1.	Диабет и риск от инсулт при предсърдно мъждене.....	40
9.2.	Камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт.....	40
9.2.1.	Камерни екстрасистолите и пароксизмална камерна тахикардия.....	40
9.2.2.	Продължителни камерни аритмии.....	40
9.2.3.	Внезапна сърдечна смърт при диабет.....	40
10.	Аортни и периферни артериални заболявания.....	41
10.1.	Аортни заболявания.....	41
10.2.	Артериални заболявания на долните крайници.....	42
10.2.1.	Епидемиология и естествена еволюция.....	42
10.2.2.	Скрининг и диагностика.....	42
10.2.3.	Поведение при артериални заболявания на долните крайници при диабет.....	43
10.3.	Каротидна артериална болест.....	44
11.	Хронична бъбречна недостатъчност при диабет.....	45
11.1.	Поведение.....	45
11.1.1.	Гликемичен контрол.....	45
11.1.2.	Нови подходи за ренопротекция.....	45

12.	Грижи съсредоточени върху пациента.....	46
12.1.	Общи аспекти.....	46
13.	Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките.....	48
14.	Приложение.....	51
15.	Източници.....	52

Препоръки

Препоръки за диагностика на нарушения на глюкозния метаболизъм.....	12
Препоръки за използване на лабораторни, електрокардиографски и образни изследвания за оценка на сърдечносъдовия риск при безсимптомни пациенти с диабет.....	16
Препоръки за промени в начина на живот при пациенти със захарен диабет и предиабет.....	18
Препоръки за гликемичен контрол при лица с диабет.....	19
Препоръки за подход към кръвното налягане при пациенти с диабет и предиабет.....	21
Препоръки за подход към дислипидемията с липидопонижаващи лекарства.....	23
Препоръки за употреба на антитромбоцитна терапия с цел първична превенция при пациенти с диабет.....	24
Препоръки за многофакторен подход при пациенти с диабет.....	25
Препоръки за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с диабет.....	31
Препоръки за поведение при пациенти с диабет и остри или хронични коронарни синдроми.....	33
Препоръки за коронарна реваскуларизация при пациенти с диабет.....	35
Препоръки за вида реваскуларизация при пациенти с диабет със стабилна коронарна артериална болест, подходяща и за двете процедури коронарна анатомия и ниска предсказана хирургична смъртност.....	36
Препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет.....	38
Препоръки за лечение на пациенти с диабет с цел намаляване на риска от сърдечна недостатъчност.....	39
Препоръки за подход към аритмии при пациенти с диабет.....	41
Препоръки за диагностика и лечение на периферни артериални заболявания при пациенти с диабет.....	44
Препоръки за превенция и лечение на хронична бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет.....	46
Препоръки за съобразени с пациента грижи при лица с диабет.....	48

Списък на таблиците

Таблица 1. Клас на препоръките.....	7
Таблица 2. Ниво на доказателственост.....	7
Таблица 3. Какво е ново в препоръките 2019?.....	9
Таблица 4. Нови указания в препоръките 2019.....	10
Таблица 5. Ревизирани концепции в препоръките 2019.....	11
Таблица 6. Диагностични критерии за захарен диабет и предиабет според указанията на Световната здравна организация от 2006/2011 и Американската диабетна асоциация от 2019 г.....	11
Таблица 7. Категории сърдечносъдов риск при пациенти с диабет.....	14
Таблица 8. Преглед на рандомизирани контролирани изпитвания.....	15
Таблица 9. Резюме на лечебните цели при подхода към пациенти с диабет.....	25

Таблица 10. Пациентски характеристики в проучвания за сърдечносъдова безопасност с глюкозопонижаващи средства.....	29
Таблица 11. Фенотипове сърдечна недостатъчност.....	37
Таблица 12. Преценка на риска от ампутация: класификация Рана (Wound), Ишемия (Ischaemia) и Инфекция на стъпалото (foot Infection).....	43
Таблица 13. Класификация на хроничната бъбречна недостатъчност по изчислената скорост на гломерулна филтрация и албуминурията.....	46

Списък на фигурите

Фигура 1. Рискови коефициенти за съдов изход при хора с входящ vs. хора без входящ захарен диабет въз основа на анализ на 530 083 пациенти.....	13
Фигура 2. Рискови коефициенти за коронарна сърдечна болест по клинично определени категории входяща концентрация на глюкоза в кръвта.....	13
Фигура 3. Алгоритъм на лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 и атероосклеротични сърдечносъдови заболявания или висок/много висок CV риск.....	30
Фигура 4. Препоръки за коронарна реваскуларизация.....	36
Фигура 5. Скрининг за артериално заболяване на долните крайници при пациенти със захарен диабет.....	42

Съкращения и акроними

2hPG	2 h plasma glucose Двучасова плазмена глюкоза (кръвна захар)
ABI	Anklebrachial index Индекс глезен-мишница
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring Амбулаторно мониториране на кръвното налягане
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Acarbose Cardiovascular Evaluation (trial)
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор
ACS	Acute coronary syndrome Остър коронарен синдром
ADA	American Diabetes Association Американска диабетна асоциация
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
AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждане (ПМ)
ARB	Angiotensin receptor blocker Ангиотензин рецепторен блокатор
ART	Arterial Revascularization Trial
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease Атеросклеротични сърдечносъдови заболявания

ATLAS-ACS TIMI 51	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
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.	Twice a day (bis in die) Два пъти дневно
BIMA	Bilateral internal mammary artery Артерия мамария интерна двустранно
BMS	Bare-metal stent Необлечен (гол) метален стент
BP	Blood pressure Кръвно (артериално) налягане
b.p.m.	Beats per minute Удара в минута
CABG	Coronary artery bypass graft Коронарен артериален байпас графт
CAC	Coronary artery calcium Коронарен артериален калций
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CARDia	Coronary Artery Revascularization in Diabetes
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
CCS	Chronic coronary syndrome Хроничен коронарен синдром
CE	Cardiac event Сърдечно събитие (последствие, усложнение)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (Doubled), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (Doubled), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години (по две), Захарен диабет, Инсулт или транзиторна ишемична атака (по две), съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
CHARM	Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CHD	Coronary heart disease Коронарна сърдечна болест
CI	Confidence interval Доверителен интервал
CKD	Chronic kidney disease Хронична бъбречна недостатъчност (болест)
CLTI	Chronic limb-threatening ischaemia Хронична застрашаваща крайника ишемия
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CPG	Committee for Practice Guidelines Комитет по практически препоръки
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial	EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients– Removing Excess Glucose
CRT	Cardiac resynchronization therapy	ESC	European Society of Cardiology
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator	EXCEL	Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization trial
CT	Computed tomography	EXAMINE	Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care
CTCA	Computed tomography coronary angiography	EXSCEL	Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering
CV	Cardiovascular	FACTOR-64	Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64
CVD	Cardiovascular disease	FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
CVOT	Cardiovascular outcome trial	FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
CVRF	Cardiovascular risk factor	FPG	Fasting plasma glucose
DADDY-D	Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?	FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus
DAPT	Dual antiplatelet therapy	GAMI	Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction
DBP	Diastolic blood pressure	GLP1-RA	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	Harmony Outcomes	Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events– Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 trial	HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly
DES	Drug-eluting stent		Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно международно нормализирано отношение, По-възрастни (>65 години), Придружаваща употреба на droga/алкохол
DEVOTE	Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events	HbA1c	Haemoglobin A1c
DIAD	Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics	HEART2D	Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
DIGAMI	Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
DiRECT	Diabetes Remission Clinical Trial	HF	Heart failure
DM	Diabetes mellitus	HFmrEF	Heart failure with mid-range ejection fraction
DPP4	Dipeptidyl peptidase-4	HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
DYNAMIT	Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes	HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery	HR	Hazard ratio
EAS	European Atherosclerosis Society	hsTnT	High-sensitivity cardiac troponin T
EASD	European Association for the Study of Diabetes		Високочувствителен сърдечен тропонин Т
ECG	Electrocardiogram		(Сърдечен тропонин Т с висока чувствителност)
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications		
EET	Exercise electrocardiogram test		
eGFR	Estimated glomerular filtration rate		
ELIXA	Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome		

ICA	Invasive coronary angiography Инвазивна коронарна ангиография	PAD	Peripheral arterial disease Периферна/и артериална/и заболяване/ия
ICD	Implantable cardioverter defibrillator Имплантируем кардиовертер дефибрилатор	PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция
IFG	Impaired fasting glycaemia Нарушена гликемия на гладно	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
IGT	Impaired glucose tolerance Намален глюкозен толеранс	PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 Пропротейин конвертаза субтилизин/кексин тип 9
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	PIONEER 6	A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
J-DOIT3	Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases	PREDIMED	Prevention con Dieta Mediterranea
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	PROactive	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
LAD	Left anterior descending coronary artery Лява предна десцендентна коронарна артерия	PVD	Peripheral vascular disease Периферна съдова болест
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol Холестерол в липопротеини(те) с ниска плътност	RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system Ренин-ангиотензин-алдостеронова система
LEAD	Lower extremity artery disease Артериална болест на долните крайници	RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано проучване
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results	REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial
Look AHEAD	Action for Health in Diabetes Действие за здраве при диабет	REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
LV	Left ventricular Лewокамерна/ен/но/ни	SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53
LVEF	Left ventricular ejection fraction Лewокамерна изтласкваща фракция	SBP	Systolic blood pressure Систолно кръвно (артериално) налягане
MACE	Major adverse cardiovascular events Големи нежелани сърдечносъдови събития (реакции)	SE	Stress echocardiography Стрес-ехокардиография
MACCE	Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events Големи нежелани сърдечносъдови и мозъчносъдови събития (реакции, усложнения, последиствия)	SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2 Натрий-глюкоза котранспортер 2
MI	Myocardial infarction Миокарден инфаркт	SIMA	Single internal mammary artery Единична артерия мамария интерна
MPI	Radionuclide myocardial perfusion imaging Радионуклидна образна диагностика на миокардната перфузия	SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist Минералкортикоид рецепторен антагонист	SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
NAVIGATOR	Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research	T1DM	Type 1 diabetes mellitus Захарен диабет тип 1
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant Не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант	T2DM	Type 2 diabetes mellitus Захарен диабет тип 2
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид	TBI	Toe-brachial index Индекс палец-мишница
o.d.	Once daily (omni die) Веднъж (един път) дневно	TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
ODYSSEY DM-INSULIN	Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk	TOSCA.IT	Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial
ODYSSEY OUTCOMES	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab	TZD	Thiazolidinedione Тиазолидиндион
OGTT	Oral glucose tolerance test Перорален глюкозотолерансен тест	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ORIGIN	Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention	VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
		VKA	Vitamin K antagonist Витамин К антагонист
		VT	Ventricular tachycardia Камерна тахикардия
		WHO	World Health Organization Световна здравна организация (СЗО)
		Wifi	Wound, Ischaemia, and foot Infection Рана, Ишемия и Инфекция на стъпалото

1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел да се помогне на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за поведение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и указанията в тях трябва да улеснят вземането на решения от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателните решения по отношение на конкретния пациент обаче трябва да бъдат взети от лекуващия/те здравен/и специалист/и след обсъждане с пациента, а при нужда и с лицето полагащо грижи за него.

ESC води редица регистри, които имат решаващо значение за оценката, диагностичните/терапевтични процеси, използването на ресурсите и придържането към препоръките. Тези регистри целят да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и в целия свят, базиращо се на данни събрани по време на рутинната клинична практика.

Препоръките се разработват едновременно с производни образователни материали, насочени към културни и професионални нужди на кардиолозите и сътрудниците им. Събирането на висококачествени обсервационни данни през подходящи интервали след публикуването на препоръки на ESC ще помогне за оценка на нивото на възприемане на пре-

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост A	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост B	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост C	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

В последните години бяха публикувани голям брой препоръки от Европейското кардиологично дружество (ESC) и неговите партньори, като Европейското дружество за проучване на диабета (EASD), както и от други дружества и организации. Поради значението им за клиничната практика, бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с цел да направят всички решения прозрачни за потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Препоръките на ESC представляват официална позиция на ESC по дадена тема и подлежат на редовна актуализация.

поръките, чрез приоритетна проверка на ключовите крайни резултати дефинирани от препоръките на ESC и участващите образователни комитети и членове на работни групи.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC и EASD, включително и представителство на съответната група подспециалности в ESC, с цел да представляват специалистите участващи в медицинските грижи при пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта от двете дружества направиха изчерпателен преглед на публикуваните доказателства за поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на комитета по практически препоръки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включваща

оценка на рентабилността. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за дадени видове поведение бяха преценени и степенувани по предварително определени от ESC скали, които са посочени в таблиците по-долу.

Експертите от работната и ревизиращата групи представиха стандартни декларации за интереси отнасящи се за всички връзки, които могат да бъдат възприемани като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези бланки бяха събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните интереси, които са се появили по време на написването на препоръките, бяха съобщени на председателите на ESC и EASD и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова помощ от ESC и EASD, без никакво участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира подготовката на нови препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След подходящи ревизии препоръките се одобряват от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ е одобрен от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Препоръките бяха разработени след старателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към датата на създаването им.

Задачата за разработване на препоръки на ESC включва и създаване на образователни инструменти и програми за внедряване на препоръките, включително сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщени карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.) Тези версии са съкратени и поради това, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да използва пълната текстуална версия на препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на EHJ. Националните дружества членуващи в ESC се насърчават да възприемат, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са изпълнителни програми, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде повлиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките, когато правят клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките обаче не отменят по никакъв начин личната отговорност на здравните специалисти при вземане на правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки конкретен пациент и след обсъждане с пациента или, когато е подходящо и/или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Здравният специалист носи отговорност и за спазване на правилата и наредбите приложими във всяка страна за лекарствата и медицинските устройствата към момента на предписването им.

2. Увод

Това е третият набор от препоръки създадени от ESC в колаборация с EASD, предназначени да предоставят насоки за лечение и превенция на сърдечносъдовите (CV) заболявания (CVD) при лица със захарен диабет (DM) и с риск от развитие на DM. Предишните препоръки на тази тема бяха публикувани в *European Heart Journal* през 2013 г. Интервалът

между съставянето на предишните препоръки и настоящия документ беше относително кратък, но период, в който наблюдавахме безпрецедентно нарастване на доказателствата, позволяващи на практикуващите здравни специалисти да се позовават на тях в ежедневните си консултации. Този период се характеризира с представяне и публикуване на редица изпитвания за CV безопасност при лечение на DM тип 2 (T2DM), резултатите от които би трябвало да изглеждат за безпристрастния наблюдател едновременно насърчителни и объркващи. Насърчителни, защото всички нови проучвания докладват за CV безопасност, но няколко от тях съобщиха за първи път и ясни доказателства за CV полза. Объркващи, защото тези изпитвания продължават да са съпроводени от различни нежелани реакции, които намаляват яснотата на вземането на решение. Една от нашите цели е да преведем читателите през този важен набор от данни.

С други думи и в глобален план, промените не са значителни. Повсеместната честота на DM продължава да нараства и достига до 10% от населението в страни като Китай и Индия, които сега възприемат западния начин на живот. През 2017 г. се смяташе, че ~60 млн възрастни европейци – половината недиагностицирани – имат T2DM, а ефектите от това състояние върху CV здраве на отделните хора и поколенията им представляват допълнително предизвикателство за общественото здравеопазване, към което институциите се опитват да приложат глобален подход.

Тези масивни числа доведоха до предвиждане, че към 2045 г. >600 млн ще развият T2DM в целия свят, а приблизително еднакъв брой ще развият и пре-DM.1 Този брой поставя сериозни въпроси пред развиващите се икономики, в които хората, който поддържат икономическото развитие са тези, които с най-голяма вероятност ще развият T2DM и ще умрат от преждевременен CVD. Осъзнаването на специфичните моменти свързани с началната възраст, пол и раса – особено ефектите на T2DM при жените (включително епигенетични и вътреутробни влияния на незаразни заболявания) – остава извънредно важно, макар че все още има много работа, която трябва да се свърши. И накрая, ефектите от напредналата възраст и коморбидностите показват нуждата от индивидуализиран подход към риска, който отрежда главна роля на пациента при лечението на неговото или нейното състояние.

Акцентът на тези препоръки е предоставяне на информация за сегашното състояние на науката как да предотвратяваме и да лекуваме ефектите от DM върху сърцето и съдовете. Целта ни беше да се фокусираме предимно върху новата информация от последните 5–6 години и да разработим за тази цел по-кратък сбит документ. Нуждата от по-подробен анализ на специфични въпроси обсъдени в тези препоръки може да бъде удовлетворена чрез използване на множеството специализирани препоръки на организации, като ESC и Американската диабетна асоциация (ADA).

За нас е привилегия, че ни беше предоставена възможност да разработим тези препоръки и да работим заедно с признати специалисти в тази област. Искаме да благодарим и на всички членове на работната група, които предоставиха свободно времето и експертизата си, на рецензентите, които допринесоха много за окончателния документ, и на комитетите на ESC и EASD за контрола, който оказаха върху този проект. И накрая, изразяваме благодарност към екипа по препоръки на *European Heart House*, особено на Veronica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres и Laetitia Flouret, които допринесоха за гладкото протичане на този процес.

Francesco Cosentino and Peter J. Grant

3. Какво е новото в Препоръки 2019?

Таблица 3: Какво е новото в Препоръки 2019?

Промени в препоръките	
2013	2019
Прицелни стойности на BP	
Прицелна стойност на BP за всички <140/85 mmHg	Препоръчват се индивидуализирани прицелни стойности на BP SBP до 130 mmHg и ако са добре поносими <130 mmHg, но не и <120 mmHg При по-стари хора (>65 години) SBP в диапазон 130–139 mmHg DBP до <80 mmHg, но не и <70 mmHg Лекувано SBP <130 mmHg трябва да се вземе предвид при пациенти с висок риск от мозъчносъдови усложнения или с диабетна бъбречна болест
Липидни прицелни стойности	
Препоръките са: При DM с висок CV риск, прицелна стойност на LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) При DM с много висок CV риск, прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL)	При пациенти с T2DM с умерен CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) При пациенти с T2DM с висок CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) При пациенти с T2DM с много висок CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL)
Антитромбоцитна терапия	
Аспирин не се препоръчва за първична превенция при DM и нисък риск от CVD	Аспирин (75–100 mg/ден) може да се вземе предвид за първична превенция при пациенти с DM и много висок/висок риск при липса на явни противопоказания Аспирин не се препоръчва за първична превенция при пациенти с DM и умерен CV риск
Глюкозопонижаващо лечение	
Метформин трябва да се вземе предвид като терапия от първа линия при пациенти с DM	Метформин трябва да се вземе предвид при пациенти с наднормено тегло със T2DM без CVD и с умерен CV риск
Реваскуларизация	
При DM се препоръчва по-скоро DES, отколкото BMS	При пациенти с или без DM се препоръчват едни и същи технологии (вижте Препоръки 2018 на ESC/EACTS за миокардна реваскуларизация)
PCI може да се вземе предвид като алтернатива на CABG при пациенти с DM и CAD с по-ниска сложност (SYNTAX скор ≤22)	Едно- или двуклонова CAD, без проксимална LAD
	CABG PCI
	Едно- или двуклонова CAD, проксимална LAD
	CABG PCI
	Триклонова CAD, ниска сложност
CABG се препоръчва при сложна CAD (SYNTAX скор >22)	CABG PCI
	Стволова CAD, ниска сложност
	CABG PCI
	Едно- или двуклонова CAD, без проксимална LAD
	CABG PCI
	Стволова CAD, междинна сложност
	CABG PCI
	Висока сложност
	CABG PCI
	CABG PCI
Поведение при аритмии	
Перорална антикоагулация при AF (пароксизмално или персистиращо)	
Препоръчват се VKAs или NOACs (напр. дабигатран, ривароксабан или апиксабан)	Препоръчва се да бъде даден приоритет на NOACs (напр. дабигатран, ривароксабан, апиксабан или едоксабан)
Ia	IIa Ib III

AF = предсърдно мъждене; BMS = гол метален стент; BP = кръвно налягане; CABG = коронарен артериален байпас графт; CAD = коронарна артериална болест; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови болести; DBP = диастолно кръвно налягане; DES = медикамент-излъчващ стент; DM = захарен диабет; EACTS = Европейска асоциация по кардиоторакална хирургия; ESC = Европейско кардиологично дружество; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; NOACs = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SBP = систолно кръвно налягане; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery; T2DM = захарен диабет тип 2; VKAs = витамин К антагонисти.

Таблица 4: Нови указания в Препоръки 2019**Оценка на CV риск**

- При пациенти със DM с хипертония или суспектни CVD се препоръчва ECG в покой
- Каротиден или феморален ултразвук трябва да се вземе предвид за откриване на плаки, тъй като те са модификатори на CV риск
- Може да се вземе предвид скрининг за CAD с коронарна CT ангиография и с функционална образна диагностика
- CAC скоринг може да се вземе предвид като рисков модификатор
- ABI може да се вземе предвид като рисков модификатор
- За определяне на CV риск не се препоръчва измерване на дебелината интима-медия с каротиден ултразвук

Превенция на CVD

- Препоръчва се намеса върху начина на живот с цел забавяне/превенция на превръщането на предиабета (пре-DM) в T2DM

Гликемичен контрол

- Трябва да се вземе предвид използване на себемониторирание на кръвната захар с цел улесняване на оптималния гликемичен контрол при T2DM
- Препоръчва се избягване на хипогликемия

Лечение на ВР

- При хипертония се препоръчват промени в начина на живот
- За контрол на ВР при пре-DM се препоръчват по-скоро RAAS блокери, отколкото бета блокери/диуретици
- Препоръчва се инициране на фармакологично лечение с комбинация от RAAS блокер с калциев антагонист или с тиазиден/тиазидоподобен диуретик
- При пациенти с DM трябва да се вземе предвид домашно себемониторирание на ВР
- Трябва да се вземе предвид 24 h ABPM за оценка на ВР и приспособяване на антихипертензивното лечение

Дислипидемия

- При пациенти с много висок риск, с персистиращи високи стойности на LDL-C, въпреки лечението с максимално толерирана статина доза в комбинация с езетимиб, или при пациенти с непоносимост към статини, се препоръчва PCSK9 инхибитор
- Статини могат да бъдат взети предвид при безсимптомни пациенти със T1DM на възраст >30 години
- Статини не се препоръчват при жени с потенциал за забременяване.

Антитромбоцитни и антитромбозни лекарства

- При пациенти с висок риск от гастроинтестинална хеморагия, получаващи аспиринова монотерапия, DAPT, или перорална антикоагулантна монотерапия, се препоръчва едновременно употреба на инхибитор на протонната помпа
- При пациенти със DM с много висок риск, които са понесли DAPT без големи хеморагични усложнения, трябва да се вземе предвид продължаване на DAPT за повече от 12 месеца и ≤3 години

Глюкозопонижаващо лечение

- Емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел намаляване на CV усложнения
- Емпаглифлозин се препоръчва при пациенти със T2DM и CVD с цел намаляване на смъртността
- Лираглутид, семаглутид или дулаглутид се препоръчват при пациенти със T2DM и CVD или много висок/висок CV риск с цел намаляване на CV усложнения
- Лираглутид се препоръчва при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел намаляване на смъртността
- Сакаглиптин не се препоръчва при пациенти със T2DM и висок риск от HF

Реваскуларизация

- При пациенти с и без DM се препоръчват едни и същи реваскуларизационни технологии

Лечение на HF при DM

- Препоръчва се терапия с устройства, като ICD, CRT или CRT-D
- Сакубитрил/валсартан се препоръчва вместо ACEIs при пациенти със HFrEF и DM оставащи симптомни въпреки лечението с ACEIs, бета-блокери и MRA
- CABG се препоръчва при HFrEF и DM, и дву- или триклонова CAD
- Ивабрадин трябва да се вземе предвид при пациенти със HF и DM в синусов ритъм и със сърдечна честота в покой ≥70 b.p.m., ако са симптомни въпреки пълното лечение на HF
- Алискирен (директен ренинов инхибитор) не се препоръчва при HFrEF и DM

Лечение на DM за редуциране на риска от HF

- SGLT2 инхибитори (емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин) се препоръчват с цел понижаване на риска от хоспитализация за HF
- Метформин трябва да се вземе предвид при пациенти със DM и HF при eGFR >30 mL/min/1.73 m²
- GLP1-RA и DPP4 инхибитори ситаглиптин и линаглиптин имат неутрален ефект върху риска от HF и могат да се вземат предвид
- При HF може да се вземе предвид инсулиново лечение
- DPP4 инхибиторът сакаглиптин не се препоръчва при HF
- Тиазолидиндиони (пиоглитазон и розиглитазон) не се препоръчват при HF

Поведение при аритмии

- При пациенти със DM с чести камерни екстрасистоли трябва да се вземат предвид изследвания за диагностициране на структурно сърдечно заболяване
- Хипогликемията трябва да се избягва, тъй като може да предизвика аритмии

Диагностика и лечение на PAD

- При пациенти със DM и симптомна LEAD може да се вземе предвид ниска доза ривароксабан 2.5 mg b.i.d. плюс аспирин 100 mg o.d.

Поведение при CKD

- Препоръчват се SGLT2 инхибитори с цел забавяне на прогресирането на диабетната бъбречна болест

Ia**IIa****Ib****III**

ABI = индекс глезен-мишница; ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; b.i.d. = два пъти дневно; b.p.m. = удара в минута; CABG = коронарен артериален байпас графт; CAC = коронарен артериален калций; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с имплантируем дефибрилатор; CT = компютърна томография; CV = сърдечносъдов а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DM = захарен диабет; DPP4 = дипептидил пептидаза-4; ECG = електрокардиограма; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LEAD артериална болест на долните крайници; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; o.d. = веднъж дневно; PAD = периферни артериални заболявания; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; RAAS = ренин-ангиотензин-алдостеронова система; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер-2; T1DM = захарен диабет тип 1 T2DM = захарен диабет тип 2.

Таблица 5: Ревизирани концепции в Препоръки 2019

Оценка на риска при DM и пре-DM
Класификация на CV риск (умерен до много висок риск) адаптирана по Препоръки 2016 на ESC върху превенцията на CVD в клиничната практика към ситуацията при DM (вижте раздел 5.2)
Начин на живот
Умереният прием на алкохол не трябва да се поощрява като средство за предпазване от CVD
Контрол на BP
Сега има подробни препоръки за индивидуализирани прицелни стойности на BP
Глюкозопонижаващо лечение (промяна на парадигмата след наскоро проведените CVOTs)
За първи път имаме доказателства от няколко CVOTs, които показват CV ползи от употребата на SGLT2 инхибитори и GLP1-RA при пациенти със CVD или с много висок/висок CV риск
Реваскуларизация
Препоръките са разширени след включване на няколко RCTs, а изборът между CABG и PCI зависи от сложността на CAD
HF
Препоръките за лечение са актуализирани след положителни резултати от CVOTs
PAD
Нови данни за диагностични методи и лечение
CKD
Представена е класификация на CKD според eGFR и албуминурията с цел стратификация на тежестта на увреждането и насочване на лечението
BP = кръвно налягане; CABG = коронарен артериален байпас графт; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; CVOT = изпитване за сърдечносъдов изход; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ESC = Европейско кардиологично дружество; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HF = сърдечна недостатъчност; PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция; RCT = рандомизирано контролирано изпитване.

4. Диагноза на диабета и предиабета

Основни послания

- DM трябва да се изследва чрез използване на кръвна захар (плазмена глюкоза) на гладно (FPG) или хемоглобин A1c (HbA1c).
- За диагностициране на нарушен глюкозен толеранс (IGT) е необходим перорален глюкозотолерансен тест (OGTT).
- Лица с установени CVD трябва да бъдат скринирани с помощта на HbA1c и/или глюкоза на гладно; OGTT може да бъде проведен, ако FPG и HbA1c са неубедителни.

Класификацията на DM и пре-DM [нарушена гликемия на гладно (IFG) и IGT] се базира на препоръките на Световната здравна организация (WHO) и ADA.²⁻⁵ IFG и IGT, обозначени

като пре-DM, отразяват естествената история на прогресията от нормогликемия до T2DM. Тези лица често се колебаят между различни гликемични състояния и това трябва да се има предвид, когато се провеждат изследвания. Като диагностични тестове за DM и пре-DM могат да бъдат използвани различни методи (Таблица 6).²⁻⁵

Таблица 6: Диагностични критерии за захарен диабет и предиабет според указанията на Световната здравна организация от 2006/2011 и Американската диабетна асоциация от 2019 г.

Диагноза/изследване	WHO2006 ³ /2011 ⁴	ADA 2019 ⁵
DM		
	Може да се използват	Препоръчват се
HbA1c	При измерване, ≥6.5% (48 mmol/mol)	≥6.5% (48 mmol/mol)
	Препоръчват се	
FPG	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)
	или	или
2hPG	≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)	≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)
RPG	Симптоми плюс ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)	Симптоми плюс ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)
IGT		
FPG	<7.0 mmol/L (<126 mg/dL)	<7.0 mmol/L (<126 mg/dL)
2hPG	≥7.8 до <11.1 mmol/L (≥140–200 mg/dL)	≥7.8 до <11.0 mmol/L (≥140–199 mg/dL)
IFG		
2hPG	FPG 6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
	<7.8 mmol/L (<140 mg/dL)	<7.8 mmol/L (<140 mg/dL)

2hPG = двучасова плазмена глюкоза; ADA = Американска диабетна асоциация; DM = захарен диабет; FPG = кръвна захар на гладно; IFG = нарушена гликемия на гладно; IGT = нарушен глюкозен толеранс; HbA1c = хемоглобин A1c; RPG = произволна кръвна захар; WHO = Световна здравна организация.

Макар че диагностичните критерии на WHO и ADA са ясни, при избора на метод за диагностика на DM има практически съображения. В съответствие с други препоръки на ESC приемачи в рисковия скоринг липиди не на гладно, при повечето пациенти оценката за DM може да се направи с HbA1c по всяко време. Има обаче ограничения с HbA1c, които трябва да се вземат предвид, като нарушения свързани с варианти на хемоглобина, анемия и достъпност в различни части на света.

Препоръчва се диагнозата DM да се базира на HbA1c или FPG, а при продължаващо съмнение – на OGTT. Желателно е повторно изследване с цел потвърждаване на диагнозата. При пациенти със CVD, методите използвани за диагности-

циране на DM и пре-DM са по същество еднакви: изследване на глюкозата първо с HbA1c и/или FPG и, ако са неубедителни, с OGTT,⁶⁸ който е единственият начин за дигностициране на IGT. Високата честота на глюкозни нарушения в тази ситуация е добре установена. В проучването GAMI (Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction), OGTTs разкриват, че две трети от пациентите без DM са имали новоткрит DM или пре-DM.⁹ Обследване върху диабет и сърце (Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart)¹⁰ и EUROASPIRE IV¹¹ демонстрираха, че провеждането на OGTT може да дигностицира по-висок процент пациенти със CVD като имащи глюкозни нарушения, отколкото FPG или HbA1c. Подобни находки бяха съобщени при пациенти приети за коронарна ангиография.¹² При остри коронарни синдроми (ACS) OGTT не трябва да се провежда по-рано от 4–5 дни с цел да бъдат сведени до минимум фалшиво положителните резултати.^{13,14}

Пропуски в доказателствата

- Измерване на гликемията след 1 h вместо след 2 h по време на OGTT се нуждае от валидиране при дигностиката на пре-DM и DM.
- Има нужда от повече усилия за установяване на ефектите от пола, етноса и възрастта върху дигностичните критерии.
- Директно сравняване на предсказващите възможности на извлечени от HbA1c vs. извлечени от OGTT измерители за лош клиничен изход при лица със CVD.

5. Оценка на сърдечносъдовия риск при пациенти с диабет и предиабет

Основни послания

- Рутинно изследване на албуминурията трябва да се проведе с цел идентификация на пациенти с повишен риск за развитие на бъбречна дисфункция и/или CVD.
- Електрокардиограма (ECG) в покой е показана при пациенти със DM и хипертония или при съмнение за CVD.
- Други изследвания, като трансторакална ехокардиография, скор за коронарен артериален калций (CAC) и индекс глезен-мишница (ABI), могат да се вземат предвид като проверка за структурни сърдечни заболявания или като рискови модификатори при лица с умерен или висок риск от CVD.
- Рутинна оценка на новите биомаркери не се препоръчва с цел CV рискова стратификация.

5.1. Диабет, предиабет и сърдечносъдов риск

Метаанализът Emerging Risk Factor Collaboration на 102 проспективни проучвания показва, че DM като цяло (данни за вида DM не са налични) създава двукратно по-голям риск от съдови усложнения (коронарна сърдечна болест, исхемичен инсулт и съдова смърт), независимо от други рискови фактори (Фигура 1).²³ Допълнителният релативен риск от съдови усложнения при DM е бил по-голям при жени и в по-млада възраст. Нивата на релативния, както и на абсолютния риск са по-високи при лица с дълготраен DM и микроваскуларни усложнения, включително бъбречна недостатъчност или протеинурия. Шведският национален диабетен регистър (Swedish National Diabetes Register) предоставя важни данни за честотата на CVD и CV смърт при DM тип 1 (T1DM),²⁴ както и при T2DM.²⁵ По отношение на T1DM, 27 195 лица са стратифицирани по възраст и пол. Ранното начало на възраст 1–10 години е било свързано с рисков коефициент (hazard ratio, HR) 7.38 за CV смъртност, 30.95 за остър миокарден инфаркт (MI) и 12.9 за сърдечна недостатъчност (HF). Съответните числа при начало на T1DM във възраст между 26 и 30 години са били съответно 3.64, 5.77 и 5.07. Развитието на T1DM във възраст 1–10 години е довело до загуба на 17.7 години живот при жените и 14.2 години при мъжете.²⁴ По отношение на T2DM, огромна кохорта от 435 369 пациенти е била съпоставена със съответни контроли и проследена 4.6 години. Смъртността от CVD е била 17.15/1000 пациенто-години за T2DM и 12.86/1000 пациенто-години за контролите. В тази кохорта възрастта на дигностициране на DM, гликемичният контрол и бъбречните усложнения са били главните детерминанти на клиничния изход.^{25,26} Макар че T2DM е много по-чест от T1DM, тези резултати потвърждават загубата на години живот и в двете популации, която е особено тежка по принцип при младите и най-вероятно при жени с ранно начало на T1DM, което подчертава нуждата от интензивно лечение на рисовите фактори в тези групи. В нашия документ ние ще се позоваваме най-вече на DM; това може да се подразбира като отнасящо се за двата вида DM, освен когато не е упоменато по друг начин.

Повишеният риск от коронарна артериална болест (CAD) започва при нива под границата за DM (<7 mmol/L) и нараства с повишаване на глюкозните нива (Фигура 2).

5.2. Стратификация на сърдечносъдовия риск при лица с диабет

Както беше очертано в Европейски препоръки 2016 за превенция на сърдечносъдовите заболявания в клиничната практи-

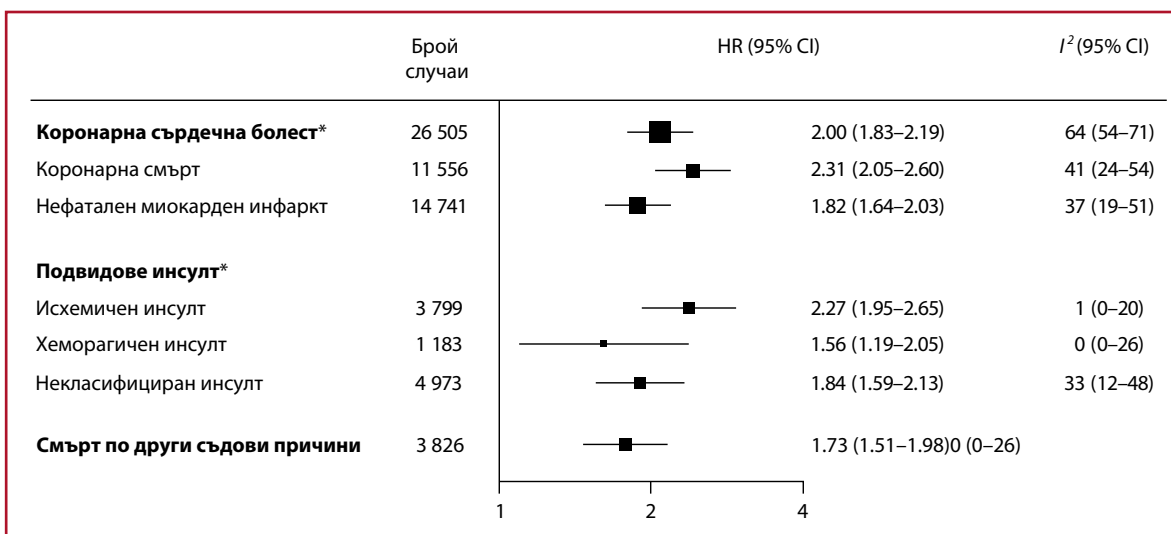
Препоръки за дигностика на нарушения на глюкозния метаболизъм

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се скринингът за възможен T2DM при пациенти със CVD да бъде започнат с HbA1c и FPG, а OGTT се добавя, когато HbA1c и FPG са неубедителни. ^{13–18}	I	A
Препоръчва се за дигностика на IGT да се използва OGTT. ^{24,16–22}	I	A
Препоръчва се, ако все още е несигурна, диагнозата DM да се базира на HbA1c и/или FPG, или на OGTT. ^{14,9,10,16–22}	I	B

CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; FPG = кръвна захар на гладно; HbA1c = хемоглобин A1c; IGT = нарушен глюкозен толеранс; OGTT = перорален глюкозо-толерансен тест; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

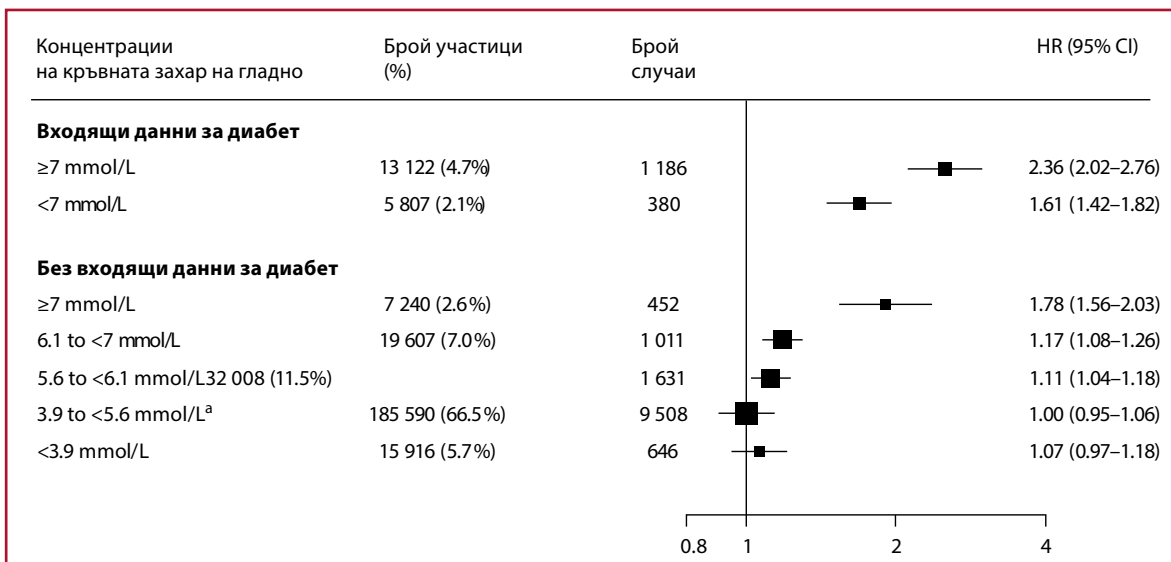


Фигура 1: Рискови коефициенти за съдов изход при хора с входящ vs. хора без входящ захарен диабет въз основа на анализ на 530 083 пациенти.

Възпроизведена с разрешение.²³ Рисковите коефициенти са коригирани за възраст, тютюнопушене, индекс на телесната маса и систолно кръвно налягане, и – ако е подходящо – стратифицирани за пол и рамо на изпитването. Двеста и осемте случая на коронарен сърдечен изход, които са допринесли в големия общ брой, нямат принос в подразделите коронарна смърт или нефатален миокарден инфаркт, защото в някои проучвания е имало <11 случая на тези подвидове коронарна болест.

CI = доверителен интервал; HR = рисков коефициент.

*Включва фатални и нефатални усложнения.



Фигура 2: Рискови коефициенти за коронарна сърдечна болест по клинично определени категории входяща концентрация на глюкоза в кръвта.

Възпроизведена с разрешение.²³ Анализите се базират на 279 290 участници (14 814 случая). Рисковите коефициенти са коригирани по начин описан във *Фигура 1*. Рисковите коефициенти при тези с кръвна захар на гладно 5.60–6.99 mmol/L е 1.12 (95% CI 1.06–1.18). CI = доверителен интервал; HR = рисков коефициент.

^a Референтна група.

ка,²⁷ лица със DM и CVD или DM с увреждане на таргетен орган, като протеинурия или бъбречна недостатъчност [изчислена

скорост на гломерулна филтрация (eGFR) <30 mL/min/1.73 m²], са с много висок риск (10 годишен риск от CVD смърт >10%).

Пациенти със DM с три или повече големи рискови фактора или с давност на DM >20 години са също с много висок риск. Освен това, както е посочено в раздел 5.1, T1DM на възраст 40 години с ранно начало (т.е. на възраст 1–10 години) и особено при жени е свързан с много висок CV риск.²⁴ Повечето други лица със DM са с висок риск (10-годишен риск за смърт от CVD 5–10%), с изключение на млади пациенти (на възраст <35 години) със T1DM с кратко времетраене (<10 години) и на пациенти със T2DM на възраст <50 години с времетраене на DM <10 години и без големи рискови фактори, които са с умерен риск. Класификацията на рисковото ниво приложено в тези препоръки е представено в Таблица 7. Когато е налице DM, женският пол не е протективен срещу преждевременен CVD, както се наблюдава сред общото население.^{28,29}

5.3. Стратификация на сърдечно-съдовия риск при лица с предиабет

Лица без CVD, които са с пре-DM не са непременно с повишен CV риск,^{23,30} но налагат рисков скоринг за CVD по същия начин, както сред общото население.

5.4. Клинична оценка за сърдечно-съдово увреждане

5.4.1. Биомаркери

Добавянето на циркулиращи биомаркери за оценка на CV риск има ограничена клинична стойност.²⁷ При пациенти със DM без известни CVD изследването на C-реактивен протеин или фибриноген (възпалителни маркери) има малка клинична стойност за текущата рискова оценка.³¹ Изчислената с високочувствителен сърдечен тропонин T (hsTnT) 10-годишна CV смъртност при лица с недоловими (<3 ng/L), ниски (3–14 ng/L) и повишени (≥14 ng/L) нива е била съответно 4, 18 и 39%.³² Добавянето на hsTnT към конвенционалните рискови фактори обаче не е показало допълнителна разграничителна сила в тази група.²² При лица със T1DM, повишеният hsTnT е бил независим предиктор за влошаване на бъбречната функция и CV събития.³³ Прогностичната стойност на N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP)

при неселективна кохорта със DM (включително с данни за CVD) е показала, че пациенти с ниски нива на NT-proBNP (<125 pg/mL) са имали отлична краткосрочна прогноза.³⁴ Ролята на NT-proBNP за идентификация на пациенти със DM, които биха имали полза от интензифициран контрол на CV рискови фактори (CVRFs) е била демонстрирана в малко рандомизирано изпитване (RCT).²¹ Наличието на албуминурия (30–299 mg/ден) е свързано с повишен риск от CVD и хронична бъбречна недостатъчност (CKD) при T1DM и T2DM.^{20,35–37} Измерената албуминурия може да предскаже бъбречна дисфункция и да наложи ренопротективни намеси.²⁷

5.4.2. Електрокардиография

ECG в покой може да открие тих MI при 4% от лицата със DM,³⁸ а той е свързан с повишен риск от CVD и обща смъртност при мъже, но не и при жени.³⁹ Допълнително, удълженият коригиран QT интервал е свързан с повишена CV смъртност при T1DM, докато нарастването на сърдечната честота е свързано с риск от CVD при T1D и при T2DM.^{40,41} Ниската вариабилност на сърдечната честота (маркер за диабетна CV автономна невропатия) се свързва с повишен риск от фатална и нефатална CAD.^{42,43} В проспективни кохорти 20–40% от пациентите със DM са изявиали тиха депресия на ST-сегмента по време на работна ECG проба.^{44–48} Чувствителността и специфичността на работната ECG проба за диагностициране на сигнификантна CAD при безсимптомни диабетици са били съответно 47 и 81%.⁴⁹ Комбинацията от работна ECG и образен метод има допълнителна диагностична и прогностична стойност при пациенти със DM.^{50–52}

5.4.3. Образни методи

Ехокардиографията е първият избор за оценка на структурни и функционални нарушения свързани със DM. При пациенти с безсимптомна DM се съобщава за увеличена левокамерна (LV) маса, диастолна дисфункция и нарушена LV деформация, които са свързани с по-лоша прогноза.^{53–56} Съчетан анализ при две големи кохорти безсимптомни пациенти със DM е показал, че тези с най-ниска LV маса, най-малко ляво предсърдие и най-ниски налягания на LV пълнене (определени по E/e') са имали по-малко CV хоспитализации или смъртни случаи в сравнение с лицата с напреднала LV систолна и диастолна дисфункция или по-голяма LV маса.^{53,57} CV магнитен резонанс и методите за тъканно характеризирани са показали, че пациенти със DM без CAD имат дифузна миокардна фиброза, като механизъм на LV систолна и диастолна дисфункция.^{55,58,59} Ролята обаче на тези съвременни образни методи в рутинната практика все още не е демонстрирана.

Скринингът за безсимптомна CAD при пациенти със DM остава противоречив. С помощта на компютърна томография (CT) може да се направи неинвазивна оценка за атеросклеротично обременяване (на базата на CAC скор) и идентификация на атеросклеротични плаки причиняващи сигнификантна коронарна стеноза [СТ коронарна ангиография (СТКА)]. Наличието на плаки при каротиден ултразвук се свързва с повишени CV последствия при лица със DM.^{60–62} В допълнение, пациенти със DM имат по-честа калцификация на коронарните артерии в сравнение със съответни по възраст и пол лица без DM.⁶³ Макар че при безсимптомни лица със DM CAC скор 0 е свързан с благоприятна прогноза, всяко покачване на CAC скор (от 1–99 до 100–399 и ≥400) е свързано с 25–33% по-висок релативен риск от смърт.⁶³ Важно е, че CAC не винаги е свързан с исхемия. Стрес тест с метод за из-

Таблица 7: Категории сърдечносъдов риск при пациенти с диабет^a

Много висок риск	Пациенти със DM и установени CVD или друго увреждане на таргетен орган ^b или три или повече рискови фактора ^c или ранен дълготраен T1DM (>20 години)
Висок риск	Пациенти със DM с давност ≥10 години без увреждане на таргетен орган плюс друг допълнителен рисков фактор
Умерен риск	Млади пациенти (T1DM на възраст <35 години или T2DM на възраст <50 години) с давност на DM <10 години, без други рискови фактори

CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; T1DM = захарен диабет тип 1; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Модифицирана по Европейски препоръки 2016 по превенция на сърдечносъдовите заболявания в клиничната практика.²⁷

^b Протеинурия, ренална недостатъчност дефинирана като eGFR ≥30 mL/min/1.73 m², левокамерна хипертрофия или ретинопатия.

^c Възраст, хипертония, дислипидемия, тютюнопушене, затлъстяване.

Таблица 8: Преглед на рандомизирани контролирани изпитвания

Проучване/автор	Faglia <i>et al.</i> ⁶⁹	DIAD ⁶⁸	DYNAMIT ⁶⁴	FACTOR-64 ⁶⁷	DADDY-D ⁷⁰
Година на публикуване	2005	2009	2011	2014	2015
Пациенти (n)	141 (+1) ^a	1123	615	899	520
Включващи критерии	T2DM	T2DM	T2DM	T1DM или T2DM	T2DM
	45–76 години	50–75 години	50–75 години	♂ на възраст ≥50 години/ ♀ на възраст ≥55 години, DM за ≥3 години	50–75 години
	≥2 други CVRFs		≥2 други CVRFs	♂ на възраст ≥40 години/ ♀ на възраст ≥45 години, DM за ≥5 години	CV риск ≥10%
					Синусов ритъм
					Способни да проведат EET
Средна възраст (години)	60.1	60.8	63.9	61.5	61.9
Мъжки пол (%)	55.6	53.5	54.5	52.2	80.0
Скринингов тест	EET и SE	MPI	EETили MPI	CTCA и CAC скор	EET
Положителен скринингов тест (%)	21.1	5.9 умерен или голям дефект	21.5 положителен или несигурен	11.9 умерен; 10.7 тежък	7.6
Лечебна стратегия	ICA и кардиологично проследяване при положителен тест	По преценка на насочващия лекар	Според решението на кардиолога	Препоръка на базата на тежестта на стенозата и CAC скор	ICA при положителен EET
ICA извършена след положителен тест (%)	93.3	15.2	55.9	47.3	85.0
Среден срок на проследяване (години)	4.5	4.8	3.5	4.0	3.6
Годишна честота на CEs (%)	1.9	0.6	1.0	0.8	1.4
Основни резултати от скрининга	Сигнификантно ↓ на големи и всички CEs	Несигнификантно ↓ на големи CEs	Несигнификантно ↓ на MI; без ефект върху комбинирани CEs	Несигнификантно ↓ на комбинирани CEs	Несигнификантно ↓ на големи CEs, но сигнификантно ↓ при лица на възраст >60 години

Възпроизведена/адаптирана с разрешение.

♂ = мъже; ♀ = жени; CAC = коронарен артериален калций; CE = сърдечно събитие (усложнение) (голямо CE = сърдечна смърт или MI); CTCA = компютърна томографска коронарна ангиография; CV = сърдечносъдов а/о/и; CVRF = сърдечносъдов рисков фактор; 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 = захарен диабет; EET = работен електрокардиографски тест; FACTOR-64 = Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64; ICA = инвазивна коронарна ангиография; MI = миокарден инфаркт; MPI = радионуклидна образна диагностика на миокардната перфузия; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; SE = стрес ехокардиография; T1DM = захарен диабет тип 1; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Един пациент изключен поради ранна несърдечна смърт е бил включен отново.

образяване на миокардната перфузия позволява откриване на тиха миокардна исхемия. Обсервационни проучвания и RCTs съобщават, че честотата на тихата миокардна исхемия при безсимптомен DM е ~22%.^{47,48,64} RCTs оценяващи ролята на рутинния скрининг за CAD при безсимптомен DM с липса на анамнеза за CAD показаха в сравнение със сега прилаганите препоръки липса на разлика в сърдечната смъртност и нестабилната ангина при проследяване на лица, които са били подложени на стрес тест или CTCA.^{47,64–68} Метаанализ на пет RCTs (Таблица 8) с 3299 безсимптомни лица със DM е показал, че неинвазивното образно изследване за CAD не е довело до сигнификантно намаление на честотата на усложненията, а именно нефатален MI (релативен риск 0.65; P=0.062) и хоспитализация за HF (релативен риск 0.61; P=0.1).⁶⁵

Проучването DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) не показва разлика в честотата на тихата исхемия между мъже и жени (съответно 24 vs. 17%) и сигнификантно по-ниска честота на нефаталния MI и сърдечната смърт при жени в сравнение с мъже (1.7 vs. 3.8%; P=0.047).⁷¹ Ниската честота на събитията в RCTs и различията в поведението след получаване на скринингови резултати (не са извършвани систематично инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация) може да обясни липсата на полза от скрининговата стратегия. Поради това, при безсимптомен DM не се препоръчва рутинен скрининг за CAD.⁷¹ Все пак, при много високорискови лица [с периферна артериална болест (PAD), висок CAC, протеинурия или бъбречна недостатъчност] може да е показан стрес тест или CTCA.⁷²

Препоръки за използване на лабораторни, електрокардиографски и образни изследвания за оценка на сърдечно-съдовия риск при безсимптомни пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Рутинно изследване на албуминурия е показано с цел идентификация на пациенти с повишен риск от развитие на бъбречна дисфункция или с висок риск от бъдещи CVD. ^{27,38}	I	B
ECG в покой е показана при пациенти със DM с диагностицирана хипертония или със суспекция за CVD. ^{38,39}	I	C
Може да се вземе предвид артериална ултрасонография с цел оценка за каротидно и/или феморално плаково обременяване, което е модификатор на риска при безсимптомни пациенти със DM. ^{60–62}	IIa	B
CAC скор с CT може да се вземе предвид като модификатор на риска в оценката на CV риск при безсимптомни пациенти със DM с умерен риск. ⁶³	IIb	B
СТСА или функционална образна диагностика (радионуклидно образно изследване на миокардната перфузия, сърдечен ядрено-магнитен резонанс със стрес или работна или фармакологична стрес ехокардиография) могат да се вземат предвид при безсимптомни пациенти със DM с цел скрининг за CAD. ^{47,48,64,65,67–70}	IIb	B
ABI може да бъде взет предвид като рисков модификатор при оценка на CV риск. ⁷⁶	IIb	B
Откриването на атеросклеротична плака на каротидни или феморални артерии с CT или ядрено-магнитен резонанс може да се вземе предвид като рисков модификатор при пациенти със DM с умерен или висок CV риск. ^{75,77}	IIb	B
Не се препоръчва скрининг на дебелината интима-медия с каротиден ултразвук за оценка на CV риск. ^{62,73,78}	III	A
Не се препоръчва рутинно изследване на циркулиращи биомаркери за CV рискова стратификация. ^{27,31,35–37}	III	B
Рисковите скорове разработени за общото население не се препоръчват за оценка на CV риск при пациенти със DM.	III	C

ABI = индекс глезен-мишница; CAC = коронарен артериален калций; CAD = коронарна артериална болест; CT = компютърна томография; СТСА = компютърна томографска коронарна ангиография; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте Таблица 7.

Дебелината на каротидната интима-медия се свързва с CAD.⁷³ при пациенти със DM, дебелината на каротидната интима-медия не е показала допълнителна стойност, надхвърляща тази на CAC скор, за предсказване на CAD или CV усложнения.⁷³ И обратно, откриването на каротидна плака показва допълнителна стойност за откриване на CAD при безсимптомни DM, надхвърляща тази на дебелината интима-медия.⁷⁴ Допълнително, ехографски светещата плака и дебелината на плаката са независими предиктори за прояви на CVD (CAD, исхемичен инсулт и PAD).⁷⁵ ABI е свързан с повишен риск от обща и CV смъртност при пациенти със DM и при недиабетици⁷⁶ (вижте допълнителни подробности в раздел 10).

Пропуски в доказателствата

- Прогностичната стойност на сложни образни методи, като изобразяване на стрейн или CV магнитен резонанс с тъканно характеризирание, се нуждае от потвърждаване в проспективни кохорти.
- Безсимптомни лица със сигнификантно атеросклеротично обременяване (т.е. CAC скор >400) могат да бъдат насочени за функционална образна диагностика или СТСА; все пак, не е доказано, че идентификацията на сигнификантна коронарна артериална стеноза води до по-добри резултати от агресивното медикаментозно лечение на CVRFs.
- Полово специфичните разлики в диагностиката на CAD се нуждаят от допълнително изследване.
- Необходимо е да се направи преценка на методите използвани за оценка на CV риск в различни етнически групи.

6. Превенция на сърдечно-съдовите заболявания при пациенти с диабет и предиабет

6.1. Начин на живот

Основни послания

- Промените в начина на живот имат основно значение за превенция на DM и неговите CV усложнения.
- При пациенти със DM се препоръчва редуциран калориен прием с цел понижаване на наднорменото телесно тегло.
- Средиземноморска диета допълнена със зехтин и/или ядки намалява честотата на големите CV усложнения.
- Умерена до енергична физическа активност ≥ 150 min/седмица се препоръчва с цел превенция и контрол на DM.

Американските и европейските препоръки защитават промените в начина на живот като първа мярка за превенция и лечение на DM.^{27,79–81} Дори и малката загуба на телесно тегло забавя прогресията от пре-DM до T2DM.^{82,83} Скоросен метаанализ на 63 проучвания (n=17 272, средна възраст 49.7 години) показва, че допълнителната загуба на телесно тегло е била свързана с 43% по-ниска честота на T2DM.⁸⁴ Относително малкото финландско проучване за превенция на диабета (Finnish Diabetes Prevention Study) и проучване за превенция на диабета Da Qing (Da Qing Diabetes Prevention Study) са показали, че намесата в

начина на живот при IGT намалява сигнификантно развитието на T2DM с редукция на съдовите усложнения в китайската кохорта.^{85,86} Трийсет-годишните резултати от проучване Da Qing затвърждават допълнително този извод.⁸⁷ Резултати от дългосрочното проследяване в програмата за превенция на диабета (Diabetes Prevention Program) подкрепят виждането, че намесата в начина на живот или метформин намаляват сигнификантно развитието на DM за 15 години.⁸⁸

При установен DM, по-ниският калориен прием води до спадане на HbA1c и подобрява качеството на живота.⁸³ Задържането на редуцираното тегло за 5 години е свързано с трайно подобрение на HbA1c и на липидните нива.⁸⁹ При много от обезните пациенти със DM е необходима >5% загуба на телесно тегло за подобряване на гликемичния контрол, липидните нива и кръвното налягане (BP).⁹⁰ Едногодишните резултати от изпитване Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) изследващо ефектите от намаляването на теглото върху гликемията и превенцията на проявите на CVD при пациенти със DM показват, че средното редуциране на телесното тегло с 8.6% е било свързано със сигнификантна редукция на HbA1c и CVRFs. Макар че тези ползи са се задържали за 4 години, между групите не е имало разлика в CV събития.⁹¹ Изпитване за диабетна ремисия DIRECT (Diabetes Remission Clinical Trial) – открит протокол, групово рандомизация – сравнява програма за овладяване на телесното тегло (интервенция) с най-добрите препоръчвани грижи (контрола). Резултатите са показали, че след 12 месеца почти половината от участниците са постигнали ремисия на не-диабетно състояние и са били без глюкозопонижаващи лекарства.⁹² Напоследък беше потвърдена 24-месечна ремисия при над една трета от лицата със T2DM.⁹³ Бариатричната хирургия предизвиква дългосрочна загуба на телесно тегло и намалява DM и повишаването на рисковите фактори с ефекти, които са по-големи от тези свързани поотделно с начина на живот и интензивното медикаментозно лечение.^{94,95}

6.1.1. Диета

Разпределението на хранителните вещества трябва да се базира на индивидуална оценка на настоящите хранителни модели, предпочитания и метаболитни цели.^{81,83} В проучване PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) сред лица с висок CV риск (49% са били със DM) средиземноморска диета с добавяне на захтин или ядки е намалила честотата на големите CV усложнения.⁹⁶

6.1.1.1. Въглехидрати

Ролята на нисковъглехидратните диети при пациенти със DM остава неясна. Скоросен метаанализ на базата на 10 RCTs обхващащи 1376 лица показва, че глюкозопонижаващите ефекти на ниско- и високовъглехидратни диети са сходни след 1 година или по-късно и нямат сигнификантен ефект върху теглото или нивата на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C).⁹⁷

6.1.1.2. Мазнини

Идеалното количество мазнини в храната при лица със DM е противоречиво. Няколко RCTs включващи пациенти със DM съобщават, че средиземноморски модел на хранене,^{96,98,99} богат на полиненаситени и мононенаситени масти, може да подобри гликемичния контрол, както и кръвните липиди. Не е доказано, че добавките с n-3 мастни киселини подобряват гликемичния контрол при лица със DM,¹⁰⁰ а RCTs не подкрепят препоръки за n-3 добавки за първична или вторична превенция на CVD.^{101,102} Изпитването REDUCE-IT (Reduction of

Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) – използващо по-висока доза n-3 мастни киселини (4 g/ден) при пациенти с персистиращо повишени триглицериди и установено CVD или DM и най-малко едни друг рисков фактор за CVD – е показало сигнификантна редукция на първичния краен показател големи неблагоприятни CV събития (MACE).¹⁰³ Пациенти със DM трябва да спазват указанията отнасящи се до общото население за препоръчителния прием на наситени мазнини, хранителен холестерол и транс мазнини. По принцип, транс мазнините трябва да се избягват.

6.1.1.3. Протеини

Не е показана корекция на дневния прием на протеини при пациенти със DM, освен при наличие на бъбречна недостатъчност, когато се препоръчват по-малко протеини.

6.1.1.4. Зеленчуци, варива, плодове и пълнозърнести зърнени култури

Зеленчуците, варивата, плодовете и пълнозърнените зърнени храни трябва да бъдат част от здравословното хранене.¹⁰⁴

6.1.1.5. Консумация на алкохол

Скоросен метаанализ е показал, че докато малки количества алкохол (≤ 100 g/седмица) са свързани с по-нисък риск от MI, няма ясен праг, под който по-ниската алкохолна консумация престава да води до по-нисък риск от други CV последиствия, като хипертония, инсулт и HF. Умереният прием на алкохол не трябва да се поощрява като средство за предпазване от CVD.^{27,105}

6.1.1.6. Кафе и чай

При пациенти от Финландия със DM консумацията на повече от четири чаши кафе на ден е била свързана с по-нисък риск от CVD.¹⁰⁶ Изключение представлява кафето приготвено чрез варене на смяно кафе, което повишава холестероловите нива.¹⁰⁷ В метаанализ на 18 обсервационни проучвания повишената консумация на кафе и чай вероятно е редуцирала риска от DM.¹⁰⁸

6.1.1.7. Витамини и микроелементи

При пациенти със DM не се препоръчва добавяне на витамини и микроелементи с цел редукция на риска от DM или CVD.^{96,97}

6.1.2. Физическа активност

Физическата активност забавя конверсията на IGT в T2DM и подобрява гликемичния контрол и честотата на усложненията от CVD.¹⁰⁹ Аеробните упражнения и такива срещу съпротивление подобряват инсулиновото действие, гликемичния контрол, липидните нива и BP.¹¹⁰ RCTs потвърждават необходимостта здравните работници да поощряват физическите упражнения¹¹¹ и има данни, че структурираните аеробни упражнения или упражнения срещу съпротивление понижават HbA1c с 0.6% при пациенти със DM.¹¹¹ Клинични изпитвания при възрастни със DM са осигурили доказателства, че упражненията срещу съпротивление имат значение за понижаване на HbA1c, както и за допълващата се полза от комбинирани аеробни упражнения и такива срещу съпротивление.¹¹² Пациенти с пре-DM и DM трябва да провеждат две сесии седмично упражнения срещу съпротивление; бременни жени със DM трябва да се включат в редовна умерена физическа активност.¹¹³ Насърчението към повишаване на активността на всяко ниво води до ползи; дори добавянето на 1000 допълнителни крачки към дневната разходка ще бъдат полезни и могат да бъдат добро начало при много пациенти.

6.1.3. Тютюнопушене

Пушенето повишава риска от DM,¹¹⁴ CVD и преждевременна смърт,¹¹⁵ и трябва да се избягва, включително пасивното пушене.¹¹⁶ Ако съветите, насърчаването и мотивирането са недостатъчни, тогава трябва своевременно да се вземе предвид лекарствена, включително никотин-заместваща, терапия последвана от бупропион или варениклин.¹¹⁷ Електронните цигари (е-цигари) са ново средство за спиране на тютюнопушенето в целия свят; все още обаче не е постигнат консенсус относно ефикасността и безопасността им. Програмите за отказ от тютюнопушене имат ниска ефикасност за срок от 12 месеца.¹¹⁸

Пропуски в доказателствата

- Придържане към промените в начина на живот.
- Етнос и хранене.
- Ефекти на мерките свързани с начина на живот върху клиничния изход.
- Съвети за начин на живот в различни етапи на живота, напр. при уязвими и по-възрастни пациенти.
- Физически упражнения приспособени към различни етнически групи и категории пациенти.

Препоръки за промени в начина на живот при пациенти със захарен диабет и предиабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Спиране на тютюнопушенето водено от структурирани съвети се препоръчва при всички лица със DM и пре-DM. ^{27,117}	I	A
Препоръчва се намеса в начина на живот с цел забавяне или предотвратяване на конверсията от състояния на пре-DM към T2DM. ^{85,86}	I	A
Препоръчва се редукция на калорийния прием с цел понижаване на прекомерното телесно тегло при лица с пре-DM и DM. ^{82,83,89,90}	I	A
Умерена до енергична физическа активност, а именно комбинация от аеробни упражнения и упражнения за съпротивление за ≥150 min/седмица се препоръчват с цел превенция и контрол на DM, освен при противопоказания, като наличие на тежки коморбидности или ограничена очаквана продължителност на живота. ^{d 110,111–113,119}	I	A
Трябва да се вземе предвид средиземноморска диета, богата на полиненаситени и мононенаситени мазнини, с цел намаляване на CV усложнения. ^{96,97}	IIa	B
Не се препоръчват добавки с витамини или микроелементи с цел намаляване на риска от DM или CVD при пациенти с DM. ^{79,120}	III	B

CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; IGT = нарушен глюкозен толеранс; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Често формулирана цел при пациенти със затлъстяване със DM е загуба на 5% от базалното тегло.

^d Препоръчва се всички лица да намалят количеството заседнал начин на живот чрез прекъсване на периодите на бездвижване с епизоди на умерена до енергична физическа активност за ≥10 min (най-общо еквивалентни на 1000 крачки).

6.2. Глюкоза

Основни послания

- Глюкозният контрол с цел постигане на почти нормален HbA1c (<7.0% или <53 mmol/mol) ще намали микроваскуларните усложнения при пациенти със DM.
- По-стриктният глюкозен контрол инициран рано в хода на DM при по-млади лица води до намаляване на CV последствия в рамките на 20 години.
- При по-възрастни пациенти и такива с тежки коморбидности или напреднали CVD трябва да се вземат предвид не толкова строги прицелни стойности на индивидуална основа.

6.2.1. Гликемични цели

Метаанализ на три големи проучвания – ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) – е показал, че при T2DM редукцията на HbA1c ~1% е свързана с релативна рискова редукция 15% на нефаталния MI, без благоприятни ефекти върху инсулта, CV или общата смъртност,¹²¹ или хоспитализацията за HF.¹²² Интензивният глюкозен контрол е бил благоприятен по отношение на CV последствия при пациенти с кратка продължителност на DM, по-ниски базални стойности на HbA1c и без CVD.¹²² Допълнително, DCCT/EDIC (Diabetic Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study) (T1DM), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и VADT (T2DM) са показали, че е необходимо дългосрочно проследяване (≤20 години) за демонстриране на благоприятен ефект върху микроваскуларните усложнения и че ранният глюкозен контрол е свързан с продължителни CV ползи (продължаващ ефект).¹²³ Прицелната стойност на HbA1c <7% (<53 mmol/mol) води до намаляване на микроваскуларните усложнения, докато доказателствата за прицелна стойност на HbA1c за понижаване на макроваскуларния риск не са толкова убедителни. Всъщност, индивидуалните прицелни стойности на HbA1c трябва да бъдат по-строги [6.0–6.5% (42–48 mmol/mol)] при по-млади пациенти с кратка давност на DM и без данни за CVD, когато се постигат без сигнификантна хипогликемия. Не толкова стриктни прицелни стойности на HbA1c [напр. <8% (64 mmol/mol) или ≤9% (75 mmol/mol)] може да са подходящи при по-възрастни пациенти с дълготраен DM, ограничена очаквана продължителност на живота, и уязвимост свързана с множество коморбидности, включително епизоди на хипогликемия.

6.2.1.1. Допълнителни глюкозни цели

Постпрандиално изследване на кръвната захар трябва да се препоръча при пациенти, при които кръвната захар на гладно е в прицелни стойности, но HbA1c е над целта. Няколко епидемиологични проучвания показаха, че повишените стойности на кръвната захар след провокация (2 h OGTT) или след нахранване са свързани с по-голям CV риск, независимо от FPG.^{124–126} Интервенционни изпитвания не са успели да потвърдят ролята на постпрандиалната глюкоза като CVRF независим от HbA1c. Изпитването HEART2D (Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial

Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), което е RCT поставящо пациенти със DM на инсулинови режими в зависимост от постпрандиалната или препрандиалната кръвна захар в рамките на 21 дни след остър MI, докладва за разлики в FPG, разлики в постпрандиалната PG по-малки от очакванията, сходни нива на HbA1c и липса на разлика в риска от бъдещи CV събития.¹²⁷ Все пак, в post hoc анализ този риск е бил сигнификантно по-нисък при по-стари пациенти лекувани с инсулинов режим имащ за прицел постпрандиалната гликемия.¹²⁸ Изпитването ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) при китайски пациенти с CAD и IGT е показало, че акарбозата не е намалила риска от MACE, но наистина е намалила честотата на DM с 18%.¹²⁹

Има съобщения, че вариабилността на FPG е силен предиктор на общата и свързаната със CVD смъртност при пациенти със DM, което подсказва, че овладяването на глюкозната вариабилност може да стане допълнителна цел.¹³⁰ В интензивното рамо на проучване ADVANCE повишаването на HbA1c и на вариабилността на глюкозата на гладно са били свързани с риска от макроваскуларни усложнения.¹³¹ При лекуван с инсулин DM, в сборната популация на DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events) се съобщава също за връзка между вариабилността на глюкозата на гладно и общата смъртност.¹³² Глюкозната вариабилност нараства при наличие на пре-DM.¹³³ Ролята на глюкозната вариабилност обаче е трудна за анализиране. При пациенти със DM средните стойности на кръвната захар и на HbA1c са по-силно свързани с рискови фактори за CVD от FPG, постпрандиалните глюкозни нива или мерките за глюкозна вариабилност използващи непрекъснато глюкозно мониториране.¹³⁴ Лекарства, които намаляват постпрандиалните колебания на глюкозата, включително глюкагон-подобни пептид-1 рецепторни агонисти (GLP1-RAs), дипептидил пептидаза-4 (DPP4) инхибитори и натрий-глюкоза котранспортер 2 (SGLT2) инхибитори, най-вероятно дават възможности за намаляване на глюкозната вариабилност.¹³⁵

6.2.2. Глюкозопонижаващи средства

Терапевтични средства, които лекуват хипергликемията, могат да бъдат най-широко характеризирани като принадлежащи към една от общо пет групи: (i) инсулинови сенситизатори (метформин и пиоглитазон); (ii) доставчици на инсулин (инсулин, сулфониуреи и меглитиниди); (iii) инкретин-базирани терапии (GLP1-RAs и DPP4 инхибитори); (iv) инхибитор на гастроинтестиналната глюкозна абсорбция (акарбоза); и (v) инхибитори на обратното бъбречно захващане (SGLT2 инхибитори). За допълнителни подробности вижте раздели 7.1.1 и 7.1.2.

6.2.3. Специални съображения

6.2.3.1. Хипогликемия

Макар че проучванията подсказват за връзка между хипогликемията и CV събития, няма ясни доказателства за каузалност. Превенцията на хипогликемията има решаващо значение, особено при напреднала болест или CVD (включително HF), за намаляване на риска от аритмии и миокардна исхемия.¹³⁶ Няколко проучвания, включително DIGAMI 2 (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion

in Acute Myocardial Infarction 2),¹³⁷ ADVANCE¹³⁸ и ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention), показва, че тежката хипогликемия е свързана с повишен риск от смърт и влошена CV прогноза,¹³⁹ докато DEVOTE съобщава за намалена хипогликемия, но не успява да покаже разлика в MACE.¹⁴⁰

6.2.3.2. Мониториране на глюкозата

Организираното себемониториране на кръвната захар и системите за непрекъснатото мониториране на глюкозата са ценни средства за подобряване на гликемичния контрол.¹⁴¹ Има данни, които показват, че използването на електронен глюкомер¹⁴² намалява времето прекарано в хипогликемия и удължава времето, през което глюкозата е в рамките на препоръчания диапазон.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Препоръки за гликемичен контрол при лица с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се прилагане на стриктен глюкозен контрол целящ почти нормален HbA1c (<7.0% или <53 mmol/mol) за намаляване на микроваскуларните усложнения при лица със DM. ¹⁴⁵⁻¹⁴⁹	I	A
Препоръчват се индивидуализирани прицелни стойности на HbA1c в зависимост от продължителността на DM, коморбидностите и възрастта. ^{122,150}	I	A
Препоръчва се избягване на хипогликемия. ^{136,139,140,151}	I	C
Трябва да се вземе предвид структурирано себемониториране на кръвната захар и/или продължително проследяване на глюкозата с цел улесняване на оптималния гликемичен контрол. ¹⁴¹⁻¹⁴⁴	IIa	A
При лица със DM трябва да се вземе предвид прицелна стойност на HbA1c <7.0% (или <53 mmol/mol) с цел превенция на микроваскуларни усложнения.	IIa	C

DM = захарен диабет; HbA1c = хемоглобин A1c.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Празнини в доказателствата

- Необходими са повече изследвания за дефиниране на „индивидуализирана“ цел при пациенти със DM.
- Ролята на новите технологии за мониториране на глюкозата (системи за непрекъснато глюкозно мониториране и електронен глюкомер) в контрола на постпрандиалната гликемия и глюкозната вариабилност се нужда от дефиниране.
- Ролята на тези нови технологии в превенцията на диабетните усложнения трябва да бъде тествана.

6.3. Кръвно налягане

Основни послания

- Целта при BP е достигане на BP (SBP) до 130 mmHg при пациенти със DM и, ако е поносимо, <130 mmHg, но не и <120 mmHg. При по-стари хора (на възраст >65 години) прицелната стойност на SBP е в диапазона 130–139 mmHg.
- Прицелната стойност на BP (DBP) е <80 mmHg, но не и <70 mmHg.
- Оптималният контрол на BP намалява риска от микро- и макроваскуларни усложнения.
- При пациенти със DM и хипертония трябва да бъдат предоставени насоки за промените в начина на живот.
- Доказателствата подкрепят категорично включване на ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор (ACEI) или ангиотензин рецепторен блокатор (ARB) при пациенти, които не понасят ACEI.
- Контролирането на BP често изисква лекарствена политерапия с с блокатор на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) и калциев антагонист или диуретик. Двойната терапия се препоръчва като лечение от първа линия.
- Комбинацията от ACEI и ARB не се препоръчва.
- При пре-DM рискът от нововъзникващ DM е по-нисък с RAAS блокери, отколкото с бета-блокери или диуретици.
- При пациенти с DM на комбинирано антихипертензивно лечение трябва да се поощрява себемониторинг на BP.

Честотата на хипертонията е висока при пациенти със DM, достигайки $\leq 67\%$ след 30 години с T1DM и $>60\%$ при T2DM. Медиаторите на повишеното BP при пациенти със DM включват фактори свързани със затлъстяване, включително хиперинсулинемията.¹⁵³

6.3.1. Цели на лечението

RCTs са показали ползата (редукция на инсулта, коронарните събития и бъбречната болест) от понижаването на SBP до <140 mmHg и на DBP до <90 mmHg при пациенти със DM. В метаанализ на 13 RCTs включващи пациенти със DM или пре-DM, редукцията на SBP до 131–135 mmHg е намалила риска от обща смъртност с 13%, докато по-интензивният контрол на BP (≤ 130 mmHg) е бил свързан с по-голяма редукция на инсулта, но не е намалил други събития.¹⁵⁴ В един метаанализ антихипертензивното лечение е намалило сигнификантно смъртността, CAD, HF и инсулта при постигнато средно SBP 138 mmHg, докато със средно SBP 122 mmHg е настъпила редукция единствено на инсулта.¹⁵⁵ Понижаването на SBP до <130 mmHg може да облагодетелства пациенти с особено висок риск от цереброваскуларни усложнения, като тези с прекаран инсулт.^{154–157} Проучването за 10-годишно проследяване след изпитване UKPDS не съобщава за персистирание на ползите от ранния период на стриктен контрол на BP по отношение на макроваскуларни събития, смърт и макроваскуларни усложнения, а началните междугрупови разлики в BP не са се задържали.¹⁴⁹ В изпитването ADVANCE комбинацията от периндоприл и индапамид е намалила смъртността и ползата е била все още налице, но в по-слаба степен, в

края на 6-годишното проследяване след приключване на изпитването, без данни за междуполова разлика.¹⁵⁹ И така, оптималният контрол на BP е важен за редуцирането на риска от микро- и макроваскуларни усложнения, и трябва да се поддържа, ако искаме тези ползи да бъдат запазени.

При пациенти със DM получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва прицелна стойност на офисното BP 130 mmHg за SBP и по-ниска, ако е поносима. При по-стари пациенти (на възраст ≥ 65 години) таргетният диапазон на SBP трябва да бъде, ако се понася, 130–140 mmHg. При всички пациенти със DM SBP не трябва да бъде понижавано <120 mmHg, а DBP не трябва да бъде понижавано <80 mmHg.¹⁶⁰

6.3.2. Подход към понижаването на кръвното налягане

6.3.2.1. Ефекти от намесата в начина на живот и загубата на тегло

Редуцираният прием на натрий (до <100 mmol/ден); диети богати на зеленчуци, плодове и нискомаслени млечни продукти; както и средиземноморските диети, са показали всички, че подобряват контрола на BP.^{161–163} В резултат на дълготрайно участие във физически упражнения се наблюдава умерена, но сигнификантна редукция на систолното (с -7 mmHg) и диастолното (с -5 mmHg) BP. Идеалните препоръки за физическо натоварване целящо понижаване на BP при лица с нормално BP или хипертония би трябвало да включват смес от преобладаващо аеробни физически тренировки допълнени от динамични упражнения за съпротивление.¹⁶⁴

След бариатрична хирургия е наблюдавано рязко подобрене на CVRFs (хипертония, дислипидемия, възпаление и DM) свързано с изразена загуба на тегло.¹⁶⁵ В изпитването Look AHEAD, тези които са загубили 5 до <10% от телесното си тегло са имали повишен шанс за постигане на спад на SBP и DBP с 5 mmHg.¹⁶⁶

6.3.2.2. Pharmacological treatments

Ако офисното SBP е ≥ 140 mmHg и/или DBP е ≥ 90 mmHg е необходимо лекарствено лечение в комбинация с нефармакологична терапия. Могат да бъдат използвани всички налични антихипертензивни лекарства (с изключение на бета-блокерите), но данните подкрепят силно употребата на RAAS блокатор, особено при пациенти с данни за увреден таргетен орган (албуминурия и LV хипертрофия).^{167–170} Контролът на BP често налага лекарствена политерапия с RAAS блокатор и калциев антагонист или диуретик, но не се препоръчва комбиниране на ACEI с ARB.¹⁷¹ С цел подобряване на придържането трябва да се вземат предвид комбинации от две или повече лекарства в една таблетка с фиксирани дози. Комбинацията бета-блокатор/диуретик благоприятства развитието на DM и трябва да се избягва при пре-DM, освен когато е необходима по други причини. Сред бета-блокерите е доказано, че небиволол не засяга инсулиновата чувствителност при пациенти с метаболитен синдром.¹⁷²

Метаанализ, в който се прави сравнение между ACEIs или ARBs и плацебо съобщава за намалена честота на нововъзникнал DM [odds ratio 0.8, 95% доверителен интервал (CI) 0.80.9; $P < 0.01$] и намалена CV смъртност (odds ratio 0.9, 95% CI 0.81.0; $P < 0.01$) при активното лечение.¹⁷³ При пациенти с пре-DM рамиприл не е намалил сигнификантно появата на DM, но е увеличил сигнификантно регресията към нормогликемия.¹⁷⁴ При пациенти с IGT валсартан е редуцирал сигнификантно честотата на нововъзникнал DM.¹⁷⁵

Препоръки за подход към кръвното налягане при пациенти с диабет и предиабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Цели на лечението		
Антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва при лица със DM, когато офисното BP е >140/90 mmHg. ^{155,178–180}	I	A
Препоръчва се пациентите с хипертония и DM да се лекуват по индивидуализиран начин: Прицелните стойности на BP включват понижаване на SBP до 130 mmHg и <130 mmHg, ако се понася, но не и <120 mmHg. При по-стари хора (на възраст >65 години) прицелното SBP е в диапазона 130–139 mmHg. ^{155,159,160,181–183}	I	A
Препоръчва се постигане на прицелно DBP <80 mmHg, но не и <70 mmHg. ¹⁶⁰	I	C
При пациенти с особено висок риск от мозъчносъдово усложнение, като тези с анамнеза за инсулт, може да се вземе предвид постигане с лечение на SBP <130 mmHg. ^{154–157,173}	IIb	C
Лечение и оценка		
Промени в начина на живот [загуба на тегло при наднормено тегло, физическа активност, ограничаване на алкохола, ограничаване на солта и повишена консумация на плодове (напр. 2–3 порции), зеленчуци (напр. 2–3 порции) и млечни продукти с ниско съдържание на мазнини] се препоръчват при пациенти със DM и пре-DM с хипертония. ^{161–163,166}	I	A
RAAS блокер (ACEI или ARB) се препоръчва в лечението на хипертония при пациенти със DM, особено при наличие на микроалбуминурия, протеинурия или LV хипертрофия. ^{167–170}	I	A
Препоръчва се лечението да започва с комбинация от RAAS блокер и калциев антагонист или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. ^{167–171}	I	A
При пациенти с IFG или IGT трябва да се предпочитат RAAS блокери пред бета-блокери или диуретици с цел намаляване на риска от нововъзникващ DM. ^{173–175}	IIa	A
Трябва да се вземат предвид ефектите на GLP1-RAs и SGLT2 инхибитори върху BP.	IIa	C
Домашно BP себемониториране трябва да се вземе предвид при пациенти със DM на антихипертензивно лечение с цел проверка дали тяхното BP е достатъчно контролирано. ¹⁸⁴	IIa	C
24-часово ABPM трябва да се вземе предвид с цел оценка за патологични 24-часови модели на BP и приготвяване на антихипертензивното лечение. ¹⁸⁵	IIa	C

ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; BP = кръвно налягане; DBP = диастолично кръвно налягане; DM = захарен диабет; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; IFG = нарушена гликемия на гладно; IGT = нарушен глюкозен толеранс; LV = левокамерен а/о/и; RAAS = ренин-ангиотензин-алдостеронова система; SBP = систолно кръвно налягане; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2..

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

6.3.2.3. Промени в кръвното налягане при глюкозопонижаващо лечение

Изпитваният тествуващ GLP1-RAs показаха данни за леко, но сигнификантно понижение на BP, отчасти поради загуба на тегло. В изпитването LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) е наблюдавано трайно понижение на BP (SBP/DBP 1.2/0.6 mmHg) с леко покачване на сърдечната честота (3 b.p.m.).¹⁷⁶ SGLT2 инхибитори са индуцирали по-изразено понижение на BP (SBP/DBP 2.46/1.46 mmHg) без промени в сърдечната честота.¹⁷⁷ Антихипертензивните ефекти на тези лекарства трябва да бъдат взети предвид при овладяване на BP.

Празнини в доказателствата

- Оптималните прицелни стойности на BP са неизвестни, особено при млади пациенти със T1DM, наскоро настъпил T2DM и DM с CAD.
- Ролята на стабилизирането или обратното развитие на увреждането на таргетни органи (включително албуминурия, LV хипертрофия и артериално втвърдяване), освен контролът на BP, е слабо проучена.
- Дали лечението с GLP-RAs и SGLT2 инхибитори би променило сегашния алгоритъм на лечение за понижаване на BP?
- Взаимодействието на GLP1-RAs и SGLT2 инхибитори с различни видове антихипертензивно лечение по отношение на CV прогноза е неизвестно.

6.4. Липиди

Основни послания

- Статините предотвратяват ефективно CV събития и намаляват CV смъртност, а употребата им е свързана с ограничен брой нежелани реакции. Поради високорисковия профил на пациенти със DM, трябва да се прилага интензивно статиново лечение на индивидуална основа.
- Понастоящем, статините остават най-съвършената терапия за липидопонижаващо лечение при пациенти със DM.
- Езетимиб или пропротекс конвертаза субтилизин/кексин тип 9 инхибитор добавени към статин –или приложени самостоятелно при документирана непоносимост към статини – допринасят за още по-голяма редукция на LDL-C при пациенти със DM, като по този начин подобряват CV изход и намаляват CV смъртност.

DM е придружен от съвкупност от липидни и аполипотеинни нарушения. Двете основни компоненти са умерено покачване на триглицеридите на гладно и не на гладно и нисък холестерол в липопротеините с висока плътност (HDL-C). Другите особености обхващат елевация на богатите на триглицериди липопротеини, включително хиломикронни остатъци и остатъци от липопротеини с много ниска плътност, като и нормални до леко повишени нива на LDL-C в малки частици липопротеини с ниска плътност. При добре контролиран T1DM нивата на HDL-C показват тенденция да

са нормални (или даже леко повишени), като същото се отнася и за серумните триглицеридни нива.¹⁸⁶

6.4.1. Липидопонижаващи средства

6.4.1.1. Статини

Данните показват непрекъснато ефикасност на статините за превенция на CV събития и намаляване на CV смъртност при пациенти със DM, без данни за междуполови разлики. Метаанализ включващ 18 686 пациенти с DM е показал, че статин-индуцираната редукция на LDL-C с 1.0 mmol/L (40 mg/dL) е свързана с 9% редукция на честотата на големите CV събития.¹⁸⁷ Подобни ползи са наблюдавани едновременно при T1DM и при T2DM. При пациенти с ACS интензивното статиново лечение е довело до редукция на общата и CV смъртност и е допринесло за намаляване на прогресията на атерома.¹⁸⁸ И при T1DM, и при ранен T2DM разполагаме с осъдени данни, които да ни покажат на каква възраст трябва да бъде започната статинова терапия. Трябва да се подчертае, че статините не са показани по време на бременност^{189,190} и трябва да се избягват при жени със T1DM или T2DM, които планират забременяване. В отсъствието на съдово увреждане и особено на микроалбуминурия изглежда разумно при бессимптомни пациенти със DM статиновата терапия да бъде отложена до навършване на 30 години. Под тази възраст статиновата терапия трябва да се използва на индивидуална основа, като се вземат предвид наличие на микроалбуминурия, увреждане на краен орган и придружаващи нива на LDL-C.

Статините са безопасни и по принцип с добра поносимост. Нежеланите реакции, с изключение на мускулните симптоми, са редки. Мнозинството от случаите на миопатия или рабдомиолиза са свързани с лекарствени взаимодействия при по-висока от стандартната доза статин или комбинация с гемфиброзил.^{191,192} Данните сочат, че повечето пациенти (70–90%), които съобщават за статинова непоносимост могат да вземат статин при повторен опит.^{193–196} При пациентите може да бъде включен същият статин, освен когато имат повишени дози креатин киназа. Получените данни потвърждават по-ниска честота на нежеланите реакции при ниска доза розувастатин или правастатин.^{193–196}

Статиновата терапия се свързва с новопоявил се DM: при всяка редукция със статини на LDL-C с 40 mmol/L (mg/dL) конверсията към DM нараства с 10%.^{197,198} Рискът от новопоявил се DM нараства с възрастта и засяга лица с вече съществуващ риск за развитие на DM.¹⁹⁹ Въпреки това, ползите, изразяващи се в редукция на CV събития, надхвърля в много голяма степен риска от статиновата терапия, а това се установява и при пациенти с нисък CV риск.¹⁸⁷

6.4.1.2. Езетимиб

Допълнителна интензификация на терапията за понижаване на LDL-C се осъществява чрез добавяне на езетимиб към статин. В IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) се съобщава за сигнификантна редукция на честотата на първичния краен изход (HR 0.85, 95% CI 0.780.94) при пациенти със DM прекарвали ACS получаващи симвастатин плюс езетимиб с по-силен благоприятен ефект върху изхода, отколкото при недиабетици. Резултатите в тази подгрупа се дължат най-вече на по-ниска честота на MI и на исхемичния инсулт.^{200,201} Комбинацията от езетимиб и статин трябва да бъде препоръчана при диабетици със скоросен ACS, особено когато монотерапията със статин не е достатъчна за редуциране на нивата на LDL-C до <1.4 mmol/L (55 mg/dL).

6.4.1.3. *Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин тип 9*
Новото при липидопонижаващите терапии са PCSK9 инхибиторите, които редуцират LDL-C до безпрецедентна степен. В изпитването ODYSSEY DM-INSULIN (Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk) алирокумаб след 24-седмично лечение при пациенти със DM е редуцирал LDL-C с 50% в сравнение с плацебо.²⁰² В изпитването FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) пациенти с атеросклеротични CVD получаващи статинова терапия са били рандомизирани да получат фиксирана доза евалюкумаб или плацебо. Резултатите показват, че съчетаният първичен клиничен изход (CV смърт, MI, инсулт, хоспитализация за нестабилна ангина или коронарна ревазуларизация) е намален сигнификантно.^{203,204} Подобни резултати са получени в проучване ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), където пациенти със CVD и LDL-C >1.8 mmol/L (70 mg/dL) са били рандомизирани, въпреки приеманите високо интензивни статини, да получат алирокумаб или плацебо при постепенно повишаване на дозата на активното лекарство до прицелни стойности на LDL-C 0.6–1.3 mmol/L (25–50 mg/dL). Алирокумаб е намалил сигнификантно риска от съчетания първичен краен показател (CV смърт, MI, инсулт или хоспитализация за нестабилна ангина) в сравнение с плацебо, а най-голяма абсолютна полза от алирокумаб е наблюдавана при пациенти с базални нива на LDL-C >2.6 mmol/L (100 mg/dL).²⁰⁵ В подгрупов анализ на изпитването ODYSSEY OUTCOMES при пациенти със DM (n=5444) е получена двойно по-голяма редукция на абсолютния риск в сравнение с предиабетици (n=8246) и недиабетици (n=5234) (съответно 2.3 vs. 1.2%).²⁰⁶ Понастоящем обаче, тези резултати трябва да се разглеждат като проучвателни.

6.4.1.4. Фибрати

При пациенти с високи триглицеридни нива [≥ 2.3 mmol/L (200 mg/dL)] основните мерки са даване на съвети за начин на живот (с акцент върху редукцията на теглото и на алкохолната консумация, ако има основания) и подобряване на глюкозната контрол. И двете проучвания, FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD са показали, че приложението на фенофибрат на фона на статини е намалило сигнификантно CV събития, но само при пациенти, които са имали едновременно повишени триглицериди и намалени нива на HDL-C.^{191,207} Гемфиброзил трябва да се избягва, поради риск от миопатия. Метаанализ на изпитвания с фибрати съобщава за сигнификантна редукция на нефаталния MI при липса на ефект върху смъртността.²⁰⁸ Фибрати могат да бъдат приложени при пациенти със DM, които не понасят статини и имат високи триглицеридни нива. Ако триглицеридите не се контролират от статини или фибрати, може да се използва високата доза омега-3 мастни киселини (4 g/ден) на икозапент етил.^{209,103}

Празнини в доказателствата

- Има нужда от установяване на оптималното ниво на LDL-C.
- Ефектите на фибратите върху CV последствия при пациенти с триглицериди >2.3 mmol/L са неясни.
- Ролята на PCSK9 инхибиторите при пациенти със DM се нуждаят от по-голямо изясняване.

Препоръки за подход към дислипидемията с липидопонижаващи лекарства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Цели		
При пациенти със T2DM с умерен CV риск се препоръчват прицелни стойности на LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL). ^{210–212}	I	A
При пациенти със T2DM с висок CV риск се препоръчват прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция на LDL-C с минимум 50%. ^{d 210–212}	I	A
При пациенти със T2DM с много висок CV риск се препоръчват прицелни стойности на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) или редукция на LDL-C с минимум 50%. ^{d 200,201,210}	I	B
При пациенти със T2DM се препоръчват като вторична цел прицелни стойности на не-HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) при пациенти с много висок CV риск и <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) при пациенти с висок CV риск. ^{d 213,214}	I	B
Лечение		
Статините се препоръчват като липидопонижаващо лечение на първи избор при пациенти със DM и повишени нива на LDL-C: приложението на статините се определя въз основа на CV рисков профил на пациента и препоръчаните прицелни нива на LDL-C (или не-HDL-C). ¹⁸⁷	I	A
Ако не е постигнато прицелно ниво на LDL-C се препоръчва комбинирана терапия с езетимиб. ^{200,201}	I	B
При пациенти с много висок CV риск с персистиращи повишени нива на LDL-C, въпреки лечението с максимално поносима статинова доза в комбинация с езетимиб, или при пациенти със статинова непоносимост, се препоръчва PCSK9 инхибитор. ^{203–206}	I	A
Намеси върху начина на живот (с фокус върху редукцията на телесното тегло и намалената консумация на бързо резорбиращи се въглехидрати и алкохол) и фибрати трябва да се вземат предвид при пациенти с ниски нива на HDL-C и високи триглицеридни нива. ^{191,207}	IIa	B
Трябва да се вземе предвид интензификация на статиновата терапия преди въвеждането на комбинирана терапия.	IIa	C
Статините трябва да се вземат предвид при пациенти със T1DM с висок CV риск, независимо от базалното ниво на LDL-C. ^{187,215}	IIa	A
Статините може да се имат предвид при безсимптомни пациенти със T1DM на възраст над 30 години.	IIb	C
Статини не се препоръчват при жени с потенциал за забременяване. ^{189,190}	III	A
CV = сърдечносъдов/а/о/и; DM = захарен диабет; EAS = Европейско дружество по атеросклероза; ESC = Европейско кардиологично дружество; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; T1DM = захарен диабет тип 1; T2DM = захарен диабет тип 2.		
^a Клас на препоръките		
^b Ниво на доказателственост.		
^c Вижте Таблица 7.		
^d Вижте в Препоръки 2019 на ESC/EAS за подход към дислипидемията за прицелни стойности на не-HDL-C и аполипопротеин В.		

6.5. Тромбоцити**Основни послания**

- Пациенти със DM и симптомни CVD трябва да бъдат лекувани не по-различно от пациенти без DM.
- При пациенти със DM и умерен CV риск не се препоръчва аспирин за първична превенция.
- При пациенти със DM и висок/много висок CV риск аспирин може да се вземе предвид с цел първична превенция.

Описани са няколко нарушения свързани с *in vivo* и/или *ex vivo* тромбоцитната функция и повишената тромбоцитна активност при пациенти със DM. Хипергликемия,²¹⁶ лекостепенно възпаление,²¹⁷ и повишено окисление може би допринасят за *in vivo* тромбоцитна активация и нарушен отговор към тромбозни лекарства при пациенти със DM. Тромбоцитни нарушения и нарушен отговор към анти-тромбоцитни лекарства се описват обаче и при пациенти със DM с добър метаболитен контрол.^{218–220} DM може би се характеризира с дисмегакариопоеза, която води до повишена тромбоцитна маса,²²¹ нарушено съотношение между тромбоцитен брой и обем,^{221,222} мегакариоцитна анеуплоидия,²²³ и повишен брой мрежовидни тромбоцити в периферната кръв.²¹⁹ В допълнение, вероятно има засилено

производство на тромбин от тромбоцитите, видът на съсирека е променен, а изглежда фибринолизата е намалена при пациенти със DM.²²⁴

6.5.1. Аспирин

Аспиринът инхибира трайно активността на циклооксигеназа 1 и тромбоксан A2-зависимата тромбоцитна агрегация.²²⁵ Всички малки рандомизирани фармакодинамични проучвания за доказване на теза показват неизменно, че при пациенти със DM малката еднократна доза аспирин може да бъде недостатъчна за пълна инхибция на активността на тромбоцитната циклооксигеназа^{1218–220,226} и при ускорения кръговрат на тромбоцитите.²¹⁹ Това потвърждава нуждата при пациенти със DM да бъде направено тестване в RCTs на различни режими [напр. b.i.d. (два пъти дневно)] нискодозов аспирин.

6.5.1.1. Първична превенция

Макар че от аспирин има неоспорима полза за вторична превенция на CVD (вижте раздел 6.5.1.2), ситуацията не е толкова ясна за първичната превенция. През 2009 г. колаборацията на антитромбозните изпитатели (Antithrombotic Trialists' Collaboration) публикува метаанализ на изпитвания за първична превенция включващ 95 000 нискорискови лица.²²⁷ В него се съобщава за постигната с аспирин 12% редукция на клиничния изход при CVD, но сигнификантно нарастване на големите хеморагии, което поставя под съм-

нение стойността на аспирин при тези условия. След това, други изпитвания съобщиха за подобни резултати или за липса на намаление на CV последствията, но рискът от големи хеморагии е постоянен в проучванията.^{228,229} Междуполови проучвания върху употребата на аспирин разкриха еднакъв хеморагичен риск при мъже и жени и сходна 12% редукция на CV събития и в двата пола, дължаща се на намаляване на исхемичния инсулт при жените и на MI при мъжете.²²⁹ Скорешни големи изпитвания при пациенти с умерен риск, които (i) изключват DM²³⁰ и (ii) специфично рекрутират пациенти със DM,²³¹ не са могли да потвърдят аргумента, че аспиринът трябва да се използва за първична превенция. Изпитването ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) е рандомизирало 15 480 пациенти със DM без данни за CVD да получават aspirin 100 mg веднъж дневно [o.d.] или плацебо.²³¹ Първичният краен показател за безопасност (MI, инсулт, транзиторна исхемична атака или смърт по всяка причина) е настъпил при 658 пациенти (8.5%) на аспирин vs. 743 (9.6%) на плацебо (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.97; P=0.01). Голям кръвоизлив са получили 314 (4.1%) пациенти на аспирин vs. 245 (3.2%) на плацебо (HR 1.29, 95% CI 1.09–1.52; P=0.003). Не е имало разлики във фаталните или интракраниалните хеморагии и значителен дял (25%) от големите кръвоизливи, дефинирани според ASCEND, са били в горната част на гастроинтестиналния тракт. Отношението необходим брой за лечение/необходим брой за вреда е било 0.8. Скорешен метаанализ показва, че инхибиторите на протонната помпа осигуряват значителна протекция на хеморагиите от горния гастроинтестинален тракт с odds ratio ~0.20.²³² Трябва да се подчертае, че само един от четири пациенти в изпитване ASCEND е бил лекуван с инхибитор на протонната помпа в края на проучването, а по-широката употреба в изпитвания би могла потенциално да увеличи ползата от аспирин за първична превенция.

Напоследък беше изказано предположение, че телесното тегло²³³ или телесните размери могат да понижат отговора към аспирин, както и към клопидогрел, което предполага необходимост от по-високи дневни дози.²³⁴

Препоръки за употреба на антитромбоцитна терапия с цел първична превенция при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти със DM с висок/много висок риск при липса на ясни противопоказания може с цел първична превенция да се вземе предвид аспирин (75–100 mg/ден). ^{d 231}	IIb	A
При пациенти със DM с умерен CV риск не се препоръчва аспирин с цел първична превенция.	III	B
Стомашна протекция		
При използване на ниска доза аспирин, трябва да се вземат предвид инхибитори на протонната помпа с цел превенция на гастроинтестиналната хеморагия. ^{232,235}	IIa	A

CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; IGT = нарушен глюкозен толеранс; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте Таблица 7.

^d Гастроинтестинална хеморагия, пептична улцерация през последните 6 месеца, активно чернодробно заболяване или анамнеза за аспиринова алергия.

Фармакокинетични данни подсказват по-ниска степен на тромбоцитна инхибиция, особено при пациенти с умерено до тежко затлъстяване.²³⁴ Все още обаче е необходимо доказване на полза от интензифицирани антитромбоцитни режими при обезни пациенти със DM.

6.5.1.2. Вторична превенция

Най-добрите налични доказателства за аспирин като вторична превенция остават тези обсъждани в Препоръките 2013 на ESC върху DM, предиабет и CVDs, разработени в колaborация с EASD⁷² (вижте раздел 7.1).

Празнини в доказателствата

- Необходими са повече данни за CV превенция при T1DM, където се съобщава за in vivo тромбоцитна активация.²³⁶
- Има нужда да се направи оценка на ефекта от телесната маса, особено при умерена до тежка обезност, върху отговора и ефективността на антитромбоцитните лекарства при пациенти със DM и от изследване на по-високодозови стратегии.
- Трябва да се проучи дали ефектите от антитромбозна превантивна стратегия са еднакви при пре-DM и DM.

6.6. Многофакторни подходи

Основни послания

- Комбинираната редукция на HbA1c, SBP и липидите намалява CV събития със 75%.
- Многофакторното лечение е все още недостатъчно използвано.

6.6.1. Принципи на многофакторния подход

Пациенти с глюкозни нарушения могат да имат полза от ранна идентификация и лечение на коморбидности и фактори, които повишават CV риск.²³⁷ Много пациенти обаче не постигат по отношение на рисковите фактори целите свързани с превенцията на CVD (Таблица 9). В EUROASPIRE IV прицелната стойност на BP <140/90 mmHg е била постигната при 68% от пациентите със CAD без DM, при 61% от пациентите с новоустановен DM и при 54% от пациентите с предварително известен DM. Прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L е била постигната съответно при 16, 18 и 28% от тези групи. Нещо повече, комбинираната употреба на четири кардиопротективни лекарства (антитромбоцити, бета-блокери, RAAS блокери и статини) в тези групи е била съответно 53, 55 и 60%.²³⁸

В Шведски национален регистър на DM допълнителният риск от клинични последствия е бил по-нисък при всеки рисков фактор в прицелен диапазон (HbA1c, LDL-C, албинурия, тютюнопушене и SBP). При T2DM с показатели в прицелни стойности рисковият коефициент (hazard ratio, HR) за смърт по всякакви причини е бил 1.06 (95% CI 1.00–1.12), за остър MI 0.84 (95% CI 0.75–0.93) и за инсулт 0.95 (95% CI 0.84–1.07). Рискът от хоспитализация за HF е бил значително по-висок сред пациенти със DM спрямо недиабетиците (HR 1.45, 95% CI 1.34–1.57).²³⁹

Таблица 9: Резюме на лечебните цели при подхода към пациенти с диабет

Рисков фактор	Цел
BP	- Прицелно SBP 130 mmHg за повечето възрастни, <130 mmHg ако се понася, но не <120 mmHg - По-малко стриктни прицелни стойности на SBP 130–139 при по-стари пациенти (на възраст >65 години)
Гликемичен контрол: HbA1c	- Прицелната стойност на HbA1c за повечето възрастни е <7.0% (<53 mmol/mol) - По-стриктни прицелни стойности на HbA1c от <6.5% (48 mmol/mol) могат да се вземат предвид на индивидуална основа, ако те могат да бъдат постигнати без сигнификантна хипогликемия или други нежелани реакции от лечението - По-малко стриктни прицелни стойности на HbA1c от <8% (64 mmol/mol) или ≤9% (75 mmol/mol) могат да бъдат достатъчни при по-възрастни пациенти (вижте раздел 6.2.1)
Липиден профил: LDL-C	- При пациенти със DM с много висок CV риск^a прицелната стойност на LDL-C е <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) - При пациенти със DM с висок риск^a прицелната стойност на LDL-C е <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) - При пациенти със DM с умерен CV риск^a цел са стойности на LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL)
Тромбоцитна инхибция	При пациенти със DM с висок/много висок CV риск
Тютюнопушене	Задължителен отказ
Физическа активност	Умерена до енергична, ≥150 min/седмица, комбинирани аеробни упражнения и упражнения за съпротивление
Тегло	Стремеж към стабилизиране на теглото при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване със DM, въз основа на калориен баланс и редукция на теглото при лица с IGT с цел предотвратяване на развитието на DM.
Хранителни навици	Редукция на калорийния прием се препоръчва при пациенти със затлъстяване със T2DM с цел намаляване на телесното тегло; няма идеален процент на калориите от въглехидрати, протеини и мазнини за всички хора със DM.

BP = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов/а/о/и; DM = захарен диабет; HbA1c = хемоглобин A1c; IGT = нарушен глюкозен толеранс; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; SBP = систолно кръвно налягане; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Вижте Таблица 7.

Интензифицираното многофакторно лечение за DM в първичната практика и в ранната част на болестната траектория е оценено в ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care).²⁴⁰ Проследяването (1 и 5 години) не е показало сигнификантна редукция в честотата на микроваскуларните²⁴¹ или макроваскуларните събития.²⁴² Интересен факт е, че моделираният 10-годишен CVD риск изчислен автоматично с калкулатора на UKPDS е бил по-нисък в интензивно лекуваната група след отчитане на базалния CV риск (–2.0, 95% CI –3.1 до 0.9).²⁴³

Благоприятният ефект на многофакторната интервенция при пациенти със DM и доказана микроалбуминурия е демонстриран в проучване Steno-2, в което 160 много високорискови пациенти със DM са рандомизирани да получат съобразена с прицелните стойности интензивна, многофакторна терапия или конвенционално лечение. Прицелните стойности за интензивно лекуваната група са били HbA1c <6.5% (48 mmol/mol), общ холестерол <4.5 mmol/L (175 mg/dL) и BP <130/80 mmHg. Всички пациенти в тази група са получавали RAAS блокери и нискодозов аспирин. Този подход е довел до редукция на микроваскуларните и макроваскуларните последици с ~50% след 7.8-годишно проследяване. Дългосрочното проследяване (21 години след началото) е показало, че интензивното лечение е намалило сигнификантно крайния стадий на бъбречна недостатъчност в комбинация със смърт до HR 0.53 (95% CI 0.35–0.8) и е произвело 7.9-годишно удължаване на живота в съчетание с време свободно от епизод на CVD.^{37,244} Проучването е показало и че рискът от хоспитализация за HF е намалял със 70%.²⁴⁵

В J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) е проучен ефектът от интензивна многофакторна интервенция със стриктни цели при японски пациенти със DM на възраст 45–69 години с рискови фактори. Резултатите

са показали сигнификантно подобрение на HbA1c, SBP, DBP и LDL-C в сравнение с конвенционалната терапия. Отчетена е несигнификантна тенденция към редукция на комбинирания първичен клиничен изход, включващ нефатален MI, инсулт, реваскуларизация или обща смъртност (HR 0.81, 95% CI 0.63–1.04; P=0.094). Post hoc анализ е показал намаление на цереброваскуларните събития в групата с интензивна терапия (HR 0.42, 95% CI 0.240.74; P=0.002), докато по отношение на общата смъртност и коронарните събития не е наблюдавана разлика.²⁴⁶

Сред 1425 пациенти с известни DM и CAD участвали в Euro Heart Survey, 44% са получавали комбинация от аспирин, бета-блокери, RAAS блокери и статин. Пациентите на тази комбинация са имали сигнификантно по-ниска обща смъртност (3.5 vs. 7.7%; P=0.001) и по-малко комбиниранни CV усложнения (11.6 vs. 14.7%; P=0.05) след 1-годишно проследяване.²⁴⁷

Празнини в доказателствата

- Оптималната стратегия за многофакторно лечение при първична и вторична интервенция не е установена.
- Междуполовите разлики не са оценени в условията на многофакторна интервенция.

Препоръки за многофакторен подход при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти със DM и CVD трябва да се вземе предвид многофакторен подход към DM с цели на лечението дадени в Таблица 9. ^{238,239,245–248}	IIa	B

CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

7. Поведение при коронарна артериална болест

Основни послания

- T2DM и пре-DM са чести при лица с ACS и хронични коронарни синдроми (CCS) и са свързани с влошена прогноза.
- При всички пациенти с CAD трябва да се прави систематична оценка на гликемичния статус.
- Интензивният гликемичен контрол може да има благоприятни CV ефекти, когато бъде иницииран рано в хода на DM.
- Емпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин намаляват CV усложнения при пациенти със DM и със CVD или много висок/висок CV риск.
- Лираглутид, семаглутид и дулаглутид намаляват CV усложнения при пациенти със DM и CVD или много висок/висок CV риск.
- При пациенти със DM и CAD е показана интензивна вторична превенция.
- Антитромбоцитните лекарства са основата за вторична CV превенция.
- При високорискови пациенти комбинацията от нискодозов ривароксабан и аспирин може да бъде полезна за CAD.
- Аспирин плюс нискодозов тикагрелор могат да бъдат взети предвид за ≤ 3 години след прекаран MI.
- Антитромбозното лечение при реваскуларизация не се различава в зависимост от диабетичния статус.
- При пациенти със DM и многоклонова CAD, подходяща анатомия за реваскуларизация и ниска предсказана хирургична смъртност, коронарния артериален байпас графт (CABG) превъзхожда перкутанната коронарна интервенция (PCI).

7.1. Медикаментозно лечение

Глюкозните нарушения се срещат често при пациенти с остра и стабилна CAD и са свързани с лоша прогноза.^{16,18,249} Приблизително 20–30% от пациентите с CAD имат установен DM, а до 70% от останалите имат новодоказан DM или IGT, ако бъдат изследвани с OGTT.^{9,250,251} Пациенти с CAD, без установени глюкозни нарушения, трябва да бъдат изследвани за гликемичен статус, както се подчертава в *раздели 4 и 5*.

Трябва да се признае обаче, че препоръките за вторична превенция на CAD при пациенти със DM се базират предимно на данни от подгрупови анализи в изпитвания, които са набирали пациенти с и без DM.⁷² Поради по-честите CV събития наблюдавани постоянно при пациенти със DM, абсолютната полза често изглежда увеличена, докато релативната полза остава сходна.^{238,247} Общите препоръки при пациенти с CCS и ACS са очертани в други указания на ESC.^{252–255}

Има доказателства, че подобреният гликемичен контрол противодейства на появата, забавя прогресията и (при определени обстоятелства) може частично да предизвика обратно развитие на маркерите за микроваскуларни усложнения при пациенти със DM. Съответно на това, във всички препоръки за DM се защитава ранен, ефективен и траен гликемичен контрол с цел намаляване на рисковете

от хипергликемията. Постигането му без вреда и с полза за CV системата е важно предизвикателство, особено при избор на глюкозопонижаваща терапия подходяща за конкретното лице. По-долу са разгледани основни клинични изпитвания, които очертават ефектите от глюкозопонижаващата терапия върху CV изход.

7.1.1. Ефекти от интензифицирания глюкозен контрол

7.1.1.1. UKPDS

В UKPDS 5102 пациенти с новодиагностициран нелекуван с лекарства DM са били рандомизирани да получат интензивен глюкозен контрол със сулфонилурея или инсулин, или само диета за среден срок от 10.7 години. Макар че е имало очевидна редукция на микроваскуларните усложнения, редукцията на MI е била гранични 16% ($P=0.052$).¹⁴⁵ Във фазата на удължено проучване рисковата редукция на MI се е задържала на 15%, които са станали сигнификантни с нарастване на броя на случаите.¹⁴⁹ Освен това, благоприятните ефекти са персистирали за всеки свързан с DM изход, включително смъртност по всякаква причина, която е намаляла с 13%. Забележете, че това проучване е проведено, когато все още не са били прилагани съвременните аспекти на многофакторно поведение (липидопонижение и BP).

7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE и VADT

Три изпитвания съобщават за CV ефекти на по-интензивния vs. стандартния глюкозен контрол при пациенти със DM с висок CV риск.^{138,256–258} Те включват >23 000 пациенти лекувани 3–5 години и показват полза от интензифициран глюкозен контрол по отношение на CVD. ACCORD е прекратен след среден срок на проследяване 3.5 години, поради по-висока смъртност в интензивното рамо (14/1000 vs. 11/1000 смъртни случаи/година), която е изразена при тези с множество CVRFs и се дължи предимно на CV смъртност. Допълнителен анализ е установил, че по-високата CV смъртност се е дължала преди всичко на лицата с лош гликемичен контрол в рамките на интензивното рамо.²⁵⁹

7.1.1.3. DIGAMI 1 и 2

В DIGAMI 1260 се съобщава, че основаващият се на инсулин интензифициран гликемичен контрол е намалил смъртността при пациенти със DM и остър MI (смъртността след 3.4 години е била 33% в инсулиновата група vs. 44% в контролната група; $P=0.011$).²⁶¹ Ефектът на интензифицирания гликемичен контрол е персистирал 8 години след рандомизацията, като преживяемостта е нараснала с 2.3 години.²⁶² Тези резултати не са били възпроизведени в DIGAMI 2, което е спряно преждевременно поради бавно набиране на пациенти.²⁶³ В обединените данни инфузията инсулин–глюкоза не е редуцирала смъртността при остър MI и DM.²⁶⁴ Ако при пациенти с ACS се усеща необходимост от подобряване на гликемичния контрол, той трябва да се провежда при отчитане на риска от хипогликемия, който е свързан с неблагоприятен изход при пациенти с CAD.^{265,266} Стратегията за метаболитна модулация чрез глюкоза–инсулин–калий с цел стабилизиране на кардиомиоцитите и подобряване на енергийното производство, независимо от наличието на DM, е тествана в няколко RCTs без последователен ефект върху смъртността.^{267,268}

При пациенти подложени на сърдечна хирургия трябва да се вземе предвид глюкозния контрол.²⁶⁹ Обсервационни данни при пациенти подложени на CABG подсказват, че употребата на непрекъсната инсулинова инфузия постигаща

умерено стриктен гликемичен контрол е свързана с по-ниска смъртност и по-малък брой големи усложнения, отколкото по-строгий или по-слабият гликемичен контрол.²⁷⁰ На ниво CABG в изпитването BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) дългосрочното инсулиново лечение е било свързано с повече CV усложнения от лекарствата повишаващи инсулиновата чувствителност.²⁷¹

Гликемичните цели при лица с CAD, както и предпочитаните лекарствени класове при DM, са описани в раздел 6.2 и по-долу.

7.1.2. Глюкозопонижаващи средства: нови доказателства от изпитвания за сърдечносъдов изход

7.1.2.1. Установени перорални глюкозопонижаващи лекарства

CV ефекти на отдавна установени перорални глюкозопонижаващи лекарства не са оценявани в големи RCTs, както повечето съвременни лекарства.

7.1.2.1.1. Метформин.

В проучване на 753 пациенти взети от UKPDS, сравняващо конвенционалната терапия с метформин, метформин е редуцирал MI с 39%, коронарната смърт с 50% и инсулта с 41% за среден период от 10.7 години при новодиагностицирани пациенти с T2DM с наднормено тегло без предшестваща CVD.¹⁴⁶ След удължаване на проучването с още 8–10 години на интензифицирана терапия, включваща употреба и на други лекарства, метформин е редуцирал MI и е увеличил преживяемостта.¹⁴⁹ Обсервационни проучвания и проучвания на база данни осигуряват потвърдителни данни, че дългосрочната употреба на метформин подобрява CV прогноза.^{272,273} Все още обаче, не са проведени големи широко-машабни рандомизирани изпитвания за CV изход (CVOTs) предназначени за оценка на ефекта върху CV последствия при използване на метформин.

7.1.2.1.2. Сулфонилуреи и меглиниди.

CV рискова редукция със сулфонилурея е по-ефективна от изолирани умерени намеси върху начина на живот, но е по-малко ефективна от метформин.^{145,146,274–276} Сулфонилуреите са придружени от риск за хипогликемия и още от 1960-те години се води спор за CV безопасност на сулфонилуреите. Проучването CAROLINA (CARDiovascular Outcome Study of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes) обаче, сравняващо DPP4 инхибитора линаглиптин vs. сулфонилуреята глимеперид показва сравнима CV безопасност на двете лекарства за период от 6.2 години при пациенти със T2DM.²⁷⁷ Натеглинид не е намалил големите CV събития в изпитването NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), 5-годишно проспективно проучване на IGT със CVD или висок CV риск.²⁷⁸

7.1.2.1.3. Алфа-глюкозидазен инхибитор.

Акарбоза не е променила MACE при пациенти с IGT и CVD по време на голямото 5-годишно проспективно изпитване ACE.¹²⁹

7.1.2.1.4. Тиазолидиндиони.

В изпитването PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) пиоглитазон се е оказал неутрален по отношение на съчетания си първичен краен изход (HR 0.90, 95% CI 0.80–1.02; P=0.095).²⁷⁹ Поради това, на вторични-

те крайни показатели трябва да се гледа само като на генератори на хипотеза. Те включват номинална сигнификантна редукция на вторичния съчетан краен показател с 16% (HR 0.84, 95% CI 0.72–0.98; P=0.027).²⁷⁹ а на риска от последващ MI и рекурентен инсулт със съответно 16 и 47%.^{280,281} с редуциране на риска от рекурентен инсулт при липса на DM.²⁸² В изпитване PROactive настъпването на HF е било сигнификантно по-често с пиоглитазон, отколкото с плацебо, но без повишена смъртност.²⁸³ TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial) – голямо рандомизирано, но разслепено сравнение на пиоглитазон vs. сулфонилурея като добавка към метформин – е било спряно преждевременно, поради безполезност. Съчетаните крайни показатели и отделните им компоненти са били сходни в двете групи.²⁸⁴ В изпитването IRIS на инсулин-резистентни лица без DM, пиоглитазон е редуцирал комбинирания краен показател рекурентен инсулт и MI с 24% vs. плацебо за среден срок на проследяване 4.8 години.²⁸² След метаанализ на CV събития с тиазолидиндиона розиглитазон,²⁸⁵ регулаторните изисквания към лекарствата за DM претърпяла голяма промяна през 2008 г.,²⁸⁶ след което при всички бъдещи лекарства за DM има изисквания за демонстриране на определени граници на CV безопасност, за да получат или запазят регулаторно одобрение. Това доведе до нарастване на изпитванията за оценка на CV изход с тези терапии,^{287,288} повечето от които са планирани да потвърдят неотстъпваща стойност на експерименталната терапия vs. плацебо, добавени към фоново антихипергликемично лечение.

7.1.2.1.5. Инсулин.

В изпитването ORIGIN 12 537 души (средна възраст 63.5 години) с висок риск от CVD – с IFG, IGT или DM – са били рандомизирани да получат инсулина с удължено действие гларжин [при прицелна стойност на FPG 5.3 mmol/L (≤ 95 mg/dL)] или стандартни грижи. След проследяване със средна продължителност 6.2 години честотата на CV последствия са били сходни и в двете групи.²⁸⁹ В DEVOTE, двойно-сляпо сравнение на деглудек със свръх-удължено действие o.d. (n=3818) с инсулин гларжин U100 (n=3819) за 1.8 години при пациенти със DM и висок CV риск, не са намерени сигнификантни разлики в MACE (съчетание от CV смърт, нефатален MI или нефатален инсулт).²⁹⁰ В рамото с деглудек е наблюдавана сигнификантна редукция на честотата на хипогликемията.²⁹⁰

7.1.2.2. По-нови перорални глюкозопонижаващи лекарства

7.1.2.2.1. Дипептидил пептидаза-4 инхибитори.

До този момент има съобщения от пет големи проспективни изпитвания в популации със T2DM и различна степен на CV риск (Таблица 10) оценяващи CV ефекти на DPP4 инхибитори: със саксаглиптин [Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–thrombolysis in myocardial infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)],²⁹¹ алоглиптин [Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)],²⁹² ситаглиптин [Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)]²⁹³ и линаглиптин [Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA294 и CAROLINA²⁷⁷). Четири от тези изпитвания са потвърдили статистически неотстъпваща стойност vs. плацебо (което е включвало глюкозопонижаващи медикаменти с цел постигане на гликемично равновесие) на зададения първичен съчетан CV клиничен изход. Нито един от DPP4 инхибиторите обаче не е бил свързан със сигнифи-

кантна CV полза в съответната изпитвана популация, която обхваща пациенти с продължителна анамнеза за DM и CVD или съчетани рискови фактори за CVD. В изпитването SAVOR-TIMI 53 саксаглиптин е бил свързан с повишаване на риска от хоспитализация за HF,²⁹¹ в сравнение с нумеричното несигнификантно повишение с алоглиптин в EXAMINE²⁹² и липса на сигнал за HF при ситаглиптин в TECOS²⁹³ и с линаглиптин в CARMELINA.^{294,295} Подгрупов анализ на SAVOR-TIMI 53 е подсказал, че високият базален NT-proBNP, предшестващата HF или CKD са били причини за по-висок риск от хоспитализация за HF при лица лекувани със саксаглиптин.²⁹⁶ Единствено проучването CAROLINA сравнява линаглиптин с активен сравнителен продукт, глимиперид, и показва равностойна CV безопасност на двете лекарства.²⁷⁷

7.1.2.2.2. Глюкагон-подобни пептид-1 рецепторни агонисти.

Седем CVOTs са проучили ефектите на GLP1-RAs върху CV събития при пациенти със DM и висок CV риск. В изпитването ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) ликсисенатид 10 или 20 µg o.d. е имал неотстъпващ ефект спрямо плацебо, но не е повлиял сигнификантно на четирикомпонентен показател MACE (трикомпонентен MACE плюс хоспитализация за нестабилна ангина) при пациенти със DM след ACS.²⁹⁷ В EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) сред популация със DM, 73% от които са имали предшестващо CV събитие, ексенатид 2 mg веднъж седмично е показал равностойност vs. плацебо и нумерична, но несигнификантна 14% редукция на първичния трикомпонентен показател MACE.¹⁵⁸ Направеният intention-to-treat анализ разкрива сигнификантна редукция на общата смъртност при ексенатид с 14% (P=0.016), но този резултат трябва да бъде считан за експериментален предвид използваната йерархична статистическа проверка. В подгрупата с диагностицирано CVD обаче, лекуваните с ексенатид са показали 10% редукция на релативния риск от MACE (HR 0.90, 95% CI, 0.816–0.999; номинално P=0.047). В изпитване LEADER 9340 пациенти със DM и висок CV риск (81% с предшестващи CVD) са били рандомизирани да получат лираглутид 0.6–1.8 mg o.d. vs. плацебо, под формата на добавка към глюкозопонижаващи лекарства. Всички пациенти са били с дълга анамнеза за DM и CVRFs с добър контрол. След проследяване за 3.1 години лираглутид е редуцирал сигнификантно съчетания трикомпонентен първичен краен показател (CV смърт, нефатален MI или нефатален инсулт) с 13%. В допълнение лираглутид е редуцирал сигнификантно CV смъртност и общата смъртност с 22% и съответно 15% и е довел до несигнификантна нумерична редукция на нефаталния MI и нефаталния инсулт.¹⁷⁶ Предварително зададените вторични анализи са показали по-бавно развитие и прогресия на CKD с лираглутид в сравнение с плацебо.²⁹⁸ SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) е фаза III проучване преди одобряване, в което по-малка популация от 3297 пациенти със DM и висок CV риск (73% със CVD) е била рандомизирана да получи семаглутид 0.5–1.0 mg веднъж седмично vs. плацебо. След 2.1 години семаглутид е редуцирал сигнификантно трикомпонентния MACE с 26%, ефект дължащ се предимно на сигнификантна редукция на нефаталния инсулт с 39%. Нещо повече, семаглутид е довел до несигнификантна нумерична редукция на нефаталния MI. Семаглутид е довел и до намаление на вторичния краен изход нова или влошена нефропатия.²⁹⁹ Изпитването PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment-6), също фаза III пред-одобрително CVOT, е изследвало ефектът от перорален семаглутид o.d.

(таргетна доза 14 mg) vs. плацебо върху CV клиничен изход при пациенти със T2DM и висок CV риск. Неотстъпващото ниво на CV безопасност на пероралния семаглутид е потвърдено от HR 0.79 (P < 0.001) в полза на пероралния семаглутид vs. плацебо при среден срок на проследяване 16 месеца. Нещо повече, семаглутид е редуцирал сигнификантно риска от CV смърт [15 (0.9%) събития с перорален семаглутид vs. 30 (1.9%) събития с плацебо, HR 0.49, P=0.03] и от смъртност по всяка причина [23 (1.4%) събития със семаглутид vs. 45 (2.8%) събития в плацебо-групата, HR 0.51, P=0.008].³⁰⁰ Макар и малки като абсолютни числа обаче, ретинопатичните усложнения, включително хеморагия, слепота или необходимост от интравитреални средства или фотокоагулация, са нараснали сигнификантно, значението на което се нуждае от допълнително проучване. В изпитване Harmony Outcomes (Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD) албиглутид (GLP1-R, който е вече извън продажба) веднъж седмично е довел до сигнификантна 22% редукция на трикомпонентен MACE в сравнение с плацебо при пациенти със DM и манифестни CVD. Допълнително, албиглутид е редуцирал сигнификантно MI с 25%.³⁰¹ Скоросен метаанализ на пет от тези изпитвания подсказва, че GLP-RAs намаляват трикомпонентния MACE с 12% (HR 0.88, 95% CI 0.84–0.94; P<0.001).³⁰² Изпитването REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) е направило оценка на ефекта от подкожен дулаглутид веднъж седмично (1.5 mg) vs. плацебо върху трикомпонентен MACE при 9901 лица със T2DM, които са имали предшестващо CV усложнение или CVRFs. При среден срок на проследяване 5.4 години съчетаният първичен краен резултат е настъпил при 594 (12.0%) участници в групата с дулаглутид и при 663 (13.4%) участници в плацебо групата (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99; P=0.026).³⁰³ Макар че механизъмът, по който някои от тези GLP-RAs са редуцирали CV последствия не е установен, дългият им полуживот вероятно допринася за CV ползи от тях. В допълнение, GLP1-RAs подобряват няколко CV параметри, включително малка редукция на SBP и загуба на тегло, и имат директни съдови и сърдечни ефекти, които вероятно имат принос за резултатите.³⁰⁴ Постепенното отдалечаване на кривите на събитията в изпитванията подсказват, че CV полза е опосредствена от редукция на свързаните с атеросклероза усложнения.

7.1.2.2.3. Натрий-глюкоза котранспортер 2 инхибитори.

Публикувани са четири CVOTs с SGLT2 инхибитори EMPA-REG OUTCOME [Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose], програмата CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis In Myocardial Infarction) и CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial). In EMPA-REG OUTCOME 7020 пациенти със DM с голяма давност (57% >10 години) и CVD са рандомизирани да получат емпаглифлозин 10 или 25 mg o.d., или плацебо; пациентите са проследени за среден срок от 3.1 години.³⁰⁵ Пациентската популация е била лекувана правилно с добро овладяване на рисковите фактори (средно BP 135/77 mmHg и средна стойност на LDL-C 2.2 mmol/L). Емпаглифлозин е намалил сигнификантно риска от трикомпонентния съчетан първичен краен резултат (CV смърт, нефатален MI или нефатален инсулт) с 14% в сравнение с плацебо. Водещо място в тази редукция е имала високо сигнификантната 38% редукция на CV смърт (P < 0.0001), с видимо разделяне на рамената с емпаглилозин и

Таблица 10: Пациентски характеристики в проучвания за сърдечносъдова безопасност с глюкозопонижаващи средства^a

Изпит-ване	SGLT2 инхибитори					GLP1-RAs					DPP4 инхибитори				
	EMPA-REG OUT-COME ³⁰⁶	CANVAS ³⁰⁹	DECLARE-TIMI 58 ³¹¹	CRE-DENCE ³¹³	ELIXA ²⁹⁷	LEADER ¹⁷⁶	SUSTAIN-6 ²⁹⁹	EXSCCEL ¹⁵⁸	Harmony Outcomes ³⁰¹	REWIND ³⁰³	PIONEER 6 ³⁰⁰	SAVOR-TIMI 53 ²⁹¹	EXAMINE ²⁹²	TECOS ²⁹³	CARMELINA ²⁹⁴
Базална линия	Емпаглифлозин vs. плацебо	Канаглифлозин vs. плацебо	Дапаглифлозин vs. плацебо	Канаглифлозин vs. плацебо	Ликсисенатид vs. плацебо	Лирогларутид vs. плацебо	Семаглутид vs. плацебо	Еккенатид vs. плацебо	Абиглиутид vs. плацебо	Дулаглутид vs. плацебо	Перолен семаглутид vs. плацебо	Сакаглиптин vs. плацебо	Алоглиптин vs. плацебо	Ситаглиптин vs. плацебо	Линаглиптин vs. глимиперид
n	7020	10 142	17 160	4401	6068	9340	3297	14 752	9463	9901	3182	16 492	5400	14 671	6033
Възраст (години)	63	63	63	63	60	64	64	62	64	66	66	65	61	66	64
DM (години)	57% >10	13.5	11.8	15.8	9.3	12.8	13.9	12.0	14.1	10.5	14.9	10	7.2	9.4	6.2
Индекс на телесна маса (kg/m ²)	30.6	32.0	32.1	31.3	30.1	32.5	32.8	31.8	32	32.3	32.3	31	29	30	30.1
Инсулин (%)	48	50	~40	65	39	44	58	46	60	24	61	41	30	23	0
HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.3	7.7	8.7	8.7	8.0	8.7	7.2	8.2	8.0	8.0	7.3	7.2
Предшестващи CVD (%)	99	65	40	50.4	100	~81	~83	73	100	31	35	78	100	100	42
Включени критерии за CV риск	MI, CHD, CVD, или PVD	MI, CHD, CVD, или PVD	CVD или най-малко един CVRF	CKD	ACS <180 дни	Възраст ≥50 години и CVDb или CKD, или възраст ≥60 години и най-малко един CVRF	CHD, CVD или PVD 27%, без предишно CV събитие	CHD, CVD, или PVD	MI, CHD, CVD, или PVD	Възраст ≥50 години и CVD или CVRFs	Възраст ≥50 години и CVD или CVRFs	Възраст ≥40 години и CVD (CHD, CVD или PVD), или възраст ≥55 години и най-малко един CVRF	ACS <90 дни	CHD, CVD или PVD	CVD и/или CKD
Хипертензия (%)	94	89	89	96.8	76	92	92	90	86	93	94	81	83	86	90
Срок на проследяване (години)	3.1	2.4	4.5	2.6	2.1	3.8	2.1	3.2	1.6	5.4	1.3	2.1	1.5	2.8	6.3

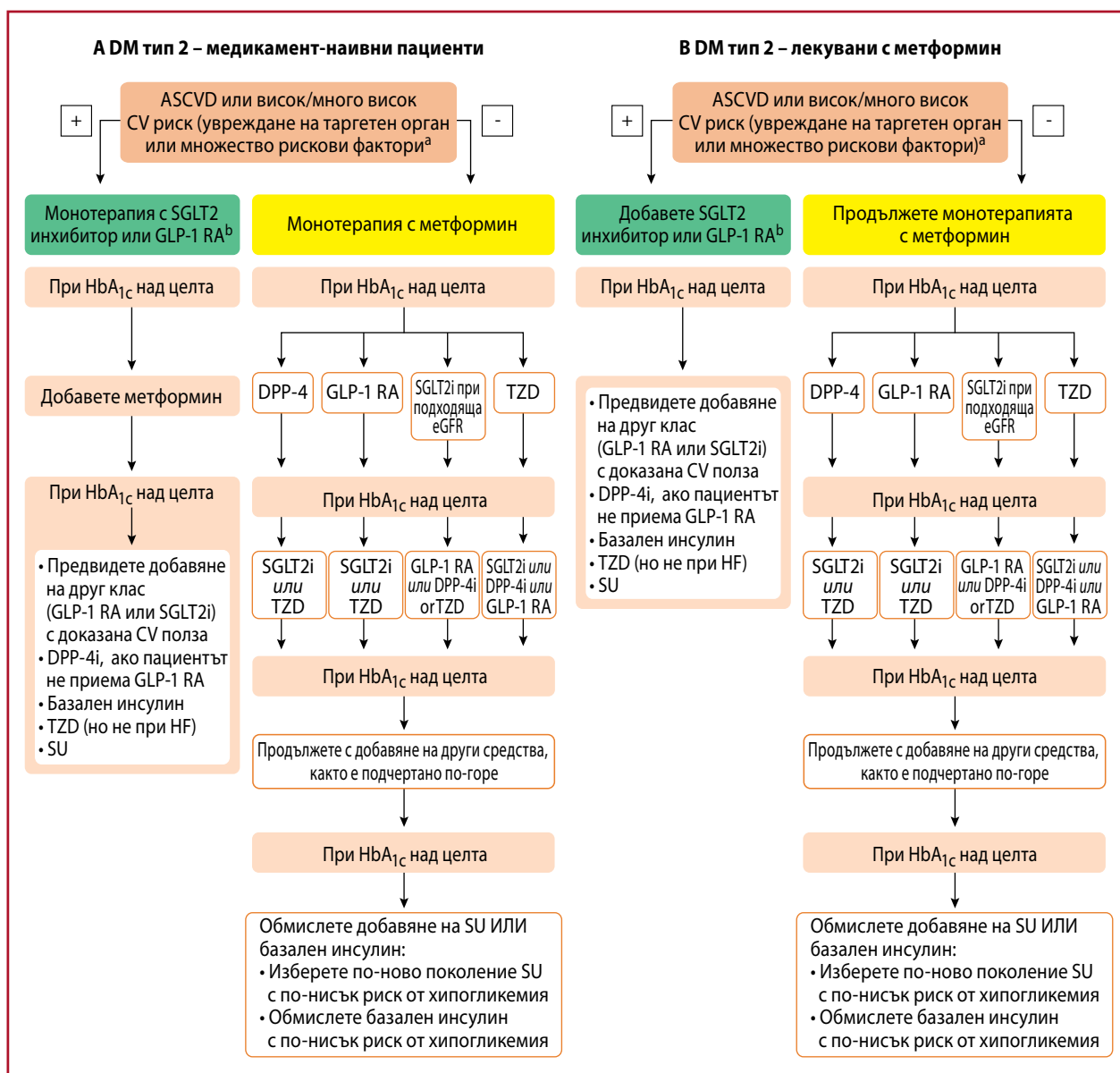
ACS = остър коронарен синдром; CANVAS = Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CARMELINA = Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; CAROLINA = Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes; CHD = коронарна сърдечна болест; CKD = хронична бъбречна недостатъчност >степен 3; CRE-DENCE = Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial; CV = сърдечносъдови заболявания; CVRF = сърдечносъдов рисков фактор; DECLARETIMI 58 = Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 trial; DM = захарен диабет; DPP4 = дипептидил пептидаза-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; EXSCCEL = Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering; GLP1-RAs = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; Harmony Outcomes = Abiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease; HbA1c = хемоглобин A1c; HF = сърдечна недостатъчност (New York Heart Association клас II или III); LEADER = Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; MI = миокарден инфаркт; PIONEER 6 = A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes; PVD = периферно-съдова болест; 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; SGLT2 = натрий-глюкоза кортранспортер 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.

^a Модифицирани впоследствие.³¹⁸

^b CVD в LEADER и SUSTAIN-6 включват CHD, CVD, PVD и HF.

плацебо още 2 месеца след началото на изпитването. Има и незначителна 13% редукция на нефаталния MI ($P=0.30$) и незначително увеличение с 24% на нефаталния инсулт.³⁰⁶ Във вторичен анализ емпаглифлозин е бил свързан с 35% редукция на хоспитализацията за HF ($P < 0.002$), с видимо разделяне на групата с емпаглифлозин от тази с плацебо веднага след инициране на лечението, което подсказва много ранен ефект върху риска от HF. Емпаглифлозин е

редуцирал и общата смъртност с 32% ($P < 0.0001$), високо значим ефект, изразяващ се в необходим брой лекувани 39 пациенти за 3 години с цел предотвратяване на 1 смъртен случай. Тези резултати са били постоянни във всички подгрупи. Допълнителни анализи в EMPA-REG OUTCOME са разкрили, че CV полза е спечелена от лица с и лица без HF към момента на включване, като вторите съставляват 10% от проучваната кохорта.³⁰⁷



Фигура 3: Алгоритъм на лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 и атеросклеротични сърдечносъдови заболявания или висок/много висок CV риск.

Алгоритъм на лечение при (A) медикамент-наивни пациенти и (B) пациенти със захарен диабет лекувани с метформин. ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; DPP4i = дипептидил пептидаза-4 инхибитор; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA_{1c} = хемоглобин A_{1c}; HF = сърдечна недостатъчност; SGLT2i = натрий-глюкоза котранспортер 2 инхибитор; SU= сулфонилуреи; T2DM = захарен диабет тип 2 TZD = тиазолидиндион.

^a Вижте Таблица 2.

^b Използвайте лекарства с доказана полза по отношение на CVD.

Програмата CANVAS е интегрирала данни от две RCTs (CANVAS и CANVAS-R), в които 10 142 пациенти със DM с висок CV риск са били рандомизирани да получат канаглифлозин 100–300 mg o.d. vs. плацебо.³⁰⁸ След 3.1 години канаглифлозин е редуцирал сигнификантно съчетания трикомпонентен показател MACE с 14% (P=0.02), но не е променил сигнификантно CV смъртност или общата смъртност.³⁰⁹ Подобно на резултатите в EMPAREG OUTCOME, канаглифлозин е редуцирал сигнификантно хоспитализациите за HF. Канаглифлозин обаче е довел до необяснимо повишена честота на фрактура и ампутация на долните крайници (макар че числата са малки), явление което не се е повторило в скорошно проучване на голяма кохорта.³¹⁰

В DECLARE-TIMI 58 е изследван ефектът от 10 mg дапаглифлозин o.d. vs. плацебо при 17 160 пациенти със DM и CVD или множество CVRFs, 10 186 от които без атеросклеротични CVD.³¹¹ След среден срок на проследяване 4.2 години дапаглифлозин е покрил предварително зададените критерии за равностойност по отношение на обединения трикомпонентен показател MACE в сравнение с плацебо. В двата анализа за първична ефикасност дапаглифлозин не е понижил сигнификантно MACE, но е довел до по-ниска стойност на комбинирания краен показател CV смърт или хоспитализация за HF (4.9 vs. 5.8%; HR 0.83, 95% CI 0.73–0.95; P=0.005). Водеща роля за този резултат има по-ниската честота на хоспитализациите за HF (HR 0.73, 95% CI 0.61–0.88), но не и междугруповата разлика в CV смърт (HR 0.98, 95% CI 0.82–1.17). Ползата от дапаглифлозин по отношение на CV смърт или хоспитализацията за HF е била сходна в подгрупата със CVD на тази при лицата с множество рискови фактори. Метаанализ на трите изпитвания подсказва постоянна полза, изразяваща се в намаляване на съчетания показател хоспитализация за

HF или CV смърт, както и по отношение на прогресията на бъбречната недостатъчност, независимо от наличието на атеросклеротични CVD или анамнеза за HF, докато редукцията на MACE е била видима само при пациенти с установени CVD.³¹² В изпитване CREDENCE313 са рандомизирани 4401 пациенти със T2DM и албуминурична CKD (eGFR 30 до <90 mL/min/1.73 m²) да получат канаглифлозин или плацебо, и показва релативна редукция на първичния бъбречен краен резултат с 30% при канаглифлозин за среден срок от 2.6 години. Допълнително, канаглифлозин е редуцирал сигнификантно предварително зададените вторични CV крайни показатели в трикомпонентния показател MACE (HR 0.80, 95% CI 0.67–0.95; P=0.01) и хоспитализацията за HF (HR 0.61, 95% CI 0.47–0.80; P < 0.001) в сравнение с плацебо в тази група пациенти с много висок CV риск (вижте раздел 11).³¹³

CV ползи от SGLT2 инхибиторите почти не са свързани със степента на глюкозопонижаване и настъпват твърде рано, за да са резултат от редукция на теглото. Бързото разделяне на кривите между плацебо и активните рамене в четирите проучвания отразяващи редукцията на хоспитализациите за HF показва, че благоприятните ефекти постигнати в тези изпитвания са по-вероятно в резултат на намаляване на свързаните със HF явления. Те е възможно да включват ефекти върху хемодинамичните параметри, като намален плазмен обем, директни ефекти върху сърдечния метаболизъм и функция или други CV ефекти.^{314–317}

7.1.2.3. Изводи от скорошни изпитвания за сърдечносъдов изход

За първи път в историята на DM ние разполагаме с данни от няколко CVOTs, които сочат CV ползи от употребата на глюкозопонижаващи лекарства при пациенти със CVD

Препоръки за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
SGLT2 инхибитори		
Емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел редукция на CV усложнения. ^{306,308,309,311}	I	A
Емпаглифлозин се препоръчва при пациенти със T2DM и CVD с цел редукция на смъртността. ³⁰⁶	I	B
GLP1-RAs		
Лираглутид, семаглутид или дулаглутид се препоръчват при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел редукция на CV усложнения. ^{176,299–300,302–303}	I	A
Лираглутид се препоръчва при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел редукция на смъртността. ¹⁷⁶	I	B
Бигваниди		
Метформин трябва да се вземе предвид при пациенти с наднормено тегло със T2DM без CVD и с умерен CV риск. ^{146,149}	IIa	C
Инсулин		
Инсулин-базиран гликемичен контрол трябва да се вземе предвид при пациенти с ACS със сигнификантна хипергликемия (>10 mmol/L или >180 mg/dL), като целта се определя в зависимост от коморбидностите. ^{260–262}	IIa	C
Тиазолидиндиони		
Тиазолидиндиони не се препоръчват при пациенти със HF.	III	A
DPP4 инхибитори		
Саксаглиптин не се препоръчва при пациенти със T2DM и висок риск от HF. ²⁹¹	III	B

ACS = остри коронарни синдроми; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; DPP4 = дипептидил пептидаза-4; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HF = сърдечна недостатъчност; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте Таблица 7.

или с много висок/висок CV риск. Резултатите получени в тези изпитвания използващи GLP1-RA (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND и PIONEER 6), както и SGLT2 инхибитори (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 и CREDENCE) показват убедително, че тези лекарства трябва да бъдат препоръчани при пациенти със T2DM с преобладаващи CVD или много висок/висок CV риск, като тези с увреждане на таргетен орган или няколко CVRFs (вижте *Таблица 7*), независимо дали те не са лекувани дотогава или са вече на метформин. Освен това, въз основа на ползите по отношение на смъртността наблюдавани в LEADER и EMPA-REG OUTCOME, лираглутид се препоръчва при пациенти с преобладаващи CVD или много висок/висок CV риск, а емплаглифлозин се препоръчва при пациенти с преобладаващи CVD с цел редуция на риска от смърт. Препоръките за емплаглифлозин се подкрепят от скорошен метаанализ, който е установил висока хетерогенност между CVOTs в редуцията на смъртността.³¹² Ползите наблюдавани при GLP1-RA са най-вероятно се дължат на намаляване на свързаните с атеросклероза събития, докато SGLT2 инхибиторите най-вероятно намаляват последствията свързани със HF. И така, SGLT2 инхибитори крият възможни ползи именно при пациенти, които показват висок риск от HF. При лица с новодиагностициран T2DM без CVD и с умерен риск резултатите от UKPDS подсказват благоприятен ефект на метформин за първична превенция. Макар че базиращите се на изпитване доказателства за монотерапията с метформин в UKPDS не са толкова силни, колкото при новите лекарства проверени в скорошни CVOTs, те са подкрепени от обширни наблюдения в ежедневната клинична практика. В скорошните CVOTs мнозинството от пациентите са получавали метформин преди и едновременно с по-новото лекарство подложено на тестване. Все пак, тъй като метформин е бил еднакво представен в активните и в плацебо-групите, малко вероятно е той да обяснява благоприятните ефекти на по-новите подложени на проверка лекарства. И така, изборът на лекарство за редуциране на CV събития при пациенти със T2DM трябва да се базира преди всичко на наличието на CVD и CV риск (*Фигура 3*).

7.1.3. Специфична сърдечносъдова терапия

7.1.3.1. Бета-блокери

При CCS бета-блокерите редуцират ефективно провокираната от усилие ангина, както и безсимптомните исхемични епизоди, поради което подобряват физическия капацитет.²⁵⁴ Благоприятният им ефект върху прогнозата е спорен и не беше потвърден в уеднаквен за тенденции анализ при пациенти включени в голямо обсервационно проучване.³²⁰ Дългосрочното приложение на бета-блокери при пациенти със DM напоследък беше поставено под въпрос в проспективно обсервационно проучване, както и в *post hoc* анализ от проучване ACCORD, подсказващи повишена обща смъртност при пациенти със DM лекувани с бета-блокери.^{321,322} Има нужда от допълнителна бъдеща оценка.

От друга страна, полза от дългосрочно приложение на перорални бета-блокери след преживян MI е установена при пациенти със HF и LV изтласкваща фракция (LVEF) <40%, както е описано в *раздел 8.4.2*.^{252,323} Карведилол и небиволол могат да бъдат предпочитани, поради способността им да подобряват инсулиновата чувствителност без негативни ефекти върху гликемичния контрол.^{324,325}

7.1.3.2. Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Лечение с ACEIs се препоръчва с цел превенция на големи CV усложнения и на HF при всички пациенти с CCS или ACS и систолна LV дисфункция, въз основа на систематичен обзор на RCTs.³²⁶ ARB трябва да се приложи при пациенти с непоносимост към ACEIs. И накрая, при пациенти с LV систолна дисфункция или HF след MI се препоръчват минералокортикоид рецепторни антагонисти (MRA).^{252,327}

7.1.3.3. Липидопонижаващи лекарства

Подробности за липидопонижаващите лекарства са дадени в *раздел 6.4.1*.

7.1.3.4. Нитрати и калциеви антагонисти

Нитрати (за предпочитане бързодействащи) и калциеви антагонисти са показани за облекчаване на ангинозни симптоми²⁵⁵ и често се използват, когато бета-блокерите са противопоказани или не се понасят, или в допълнение към бета-блокери, ако пациентите останат симптомни, но не предлагат прогностична полза.²⁵⁵

7.1.3.5. Други антиисхемични лекарства

Ранолазин е селективен инхибитор на късния натиев поток, ефективен при лечение на хронична ангина.²⁵⁵ Ако бъде добавен към едно или повече антиангинозни лекарства при пациенти със DM, ранолазин намалява допълнително броя на исхемичните епизоди и употребата на нитрати в сравнение с плацебо.³²⁸ Ранолазин има и метаболитни ефекти и може да понижи нивата на HbA1c при пациенти със DM.³²⁹ Триметазидин е антиисхемичен метаболитен модулатор, който подобрява глюкозния контрол и сърдечната функция при пациенти със DM,^{330,331} както и миокардна исхемия провокирана при усилие при пациенти с CCS.^{332,333} Лекарството беше ревизирано от European Medicines Agency през 2012 г. и е противопоказано при паркинсонова болест и нарушения на движението.³³⁴ Ивабрадин инхибира If потока – основен модулатор на спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел – което води до забавяне на сърдечната честота и антиангинозни ефекти. Тези лекарства трябва да бъдат взети предвид като лечение от втора линия.^{255,335}

7.1.3.6. Антитромбоцитни и антитромбозни лекарства

До този момент няма доказателства подкрепящи различни антитромбоцитни стратегии при пациенти с ACS или CCS с или без DM (вижте и *раздел 6.5*).^{72,252,253,336}

7.1.3.6.1. Аспирин.

Във вторичната превенция нискодозовият (75–160 mg) аспирин, самостоятелно или в комбинация (вижте *раздел 7.1.3.6.2* по-долу), остава препоръчаното лекарство при пациенти със DM.⁷²

7.1.3.6.2. P2Y₁₂ рецепторни блокери.

Клопидогрел осигурява алтернатива при пациенти с непоносимост към аспирин и се комбинира с ниска доза аспирин като двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) (клопидогрел 75 mg o.d. и аспирин 75–160 mg o.d.) при пациенти с ACS и тези подложени на PCI, с непроменени доказателства след Препоръки 2013 г.⁷² *Post hoc* анализ на проучването CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) е подсказало, че клопидогрел добавен на фона на аспирин може да повиши общата и CV смъртност при пациенти със DM с

микроалбуминурия ($\geq 30 \mu\text{g/mL}$).³³⁷ При пациенти с ACS DAPT с прасугрел³³⁸ или тикагрелор³³⁹ на фона на нискодозов аспирин е превъзхождала DAPT с клопидогрел в подгрупата със DM при полза подобна на тази сред популацията без DM. При пациенти със DM има тенденция за по-голяма редукция на исхемичните прояви с прасугрел, отколкото с клопидогрел,³³⁸ без нарастване на големите хеморагии. Изпитването 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) сравнява добавянето на тикагрелор 60 или 90 mg b.i.d. vs. плацебо на фона на нискодозов аспирин при пациенти, които са преживяли MI 1–3 години преди рекрутиране в проучването.³⁴⁰ Релативната рискова редукция на MACE с тикагрелор е била сходна в кохортите със DM и без DM (съответно HR 0.84, 95% CI 0.72–0.99 и HR 0.84, 95% CI 0.74–0.96). Тикагрелор е бил свързан с нарастване на големите хеморагии, което е било подобно в двете групи (съответно HR 2.56, 95% CI 1.52–4.33 при наличие на DM и HR 2.47, 95% CI 1.73–3.53 при липса на DM).³⁴⁰

7.1.3.6.3. Нови перорални антикоагулантни лекарства.

В изпитването ATLAS-ACS-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51) при пациенти със скоросен ACS (32% DM), ниска доза активиран фактор Ха блокатор ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) добавен към DAPT е редуцирал сигнификантно CV смърт, MI или инсулт в сравнение с плацебо (9.1 vs. 10.7%; HR 0.84, 95% CI 0.72–0.97; $P=0.02$).³⁴¹ Тази полза е била свързана със сигнификантно нарастване на показателите голяма несвързана с CABG хеморагия (1.8 vs. 0.6%) и интракраниална хеморагия (0.4 vs. 0.2%) в рамото с ривароксабан, без разлика във фаталната хеморагия.³⁴¹ В изпитването COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) са рекрутирани 27 395 пациенти със стабилна атеросклеротична болест и то е показало, че ниска доза аспирин (100 mg o.d.) комбинирана с ниска доза ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) превъзхожда монотерапията с аспирин в превенцията на MI, инсулт или CV смърт (съответно 4.1 vs. 5.4%; HR 0.76, 95% CI 0.66–0.86; $P<0.001$).³⁴² Показателят голяма нефатална хеморагия, но не и интракраниална хеморагия, е нараснал (HR 1.7, 95% CI 1.7–2.05; $P<0.001$). Нетната клинична полза подкрепя комбинацията (HR 0.80, 95% CI 0.70–0.91; $P<0.001$ vs. монотерапия с аспирин). Приблизително 38% от цялата популация на COMPASS са били със DM, а пропорционалният профил полза–риск при комбинацията аспирин/ривароксабан спрямо аспириновата монотерапия е бил сходен за двете популации.³⁴³

Голямо потенциално значение има находката, че при пациенти с артериална болест на долните крайници (LEAD) неблагоприятните последици за крайника плюс големите ампутации са намалели с 46% (вижте раздел 10.2.3). Сред пациентите набрани в изпитване COMPASS, 24 824 са били с основна диагноза стабилна CAD (CCS).

7.1.3.6.4. Други антикоагулантни стратегии.

При пациенти с ACS подложени на PCI са използвани най-различни антитромбоцитни и антитромбозни стратегии. Те включват гликопротеин IIb/IIIa инхибитори, нефракциониран хепарин и бивалирудин. Показанията за тяхното приложение са обсъдени в Препоръки 2018 на ESC/Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS) за миокардна реваскуларизация.³⁴⁴

Препоръки за поведение при пациенти с диабет и остри или хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ACEIs или ARBs са показани при пациенти със DM и CAD с цел редукция на риска от CV усложнения. ^{326,345–347}	I	A
Статинова терапия се препоръчва при пациенти със DM и CAD с цел редукция на риска от CV усложнения. ^{211,348}	I	A
Аспирин в доза 75–160 mg/ден се препоръчва като вторична превенция при пациенти със DM. ³⁴⁹	I	A
Лечение с P2Y12 рецепторните блокери тикагрелор или прасугрел се препоръчва при пациенти със DM и ACS за 1 година с аспирин, както и при подложените на PCI или CABG. ^{350,351}	I	A
Едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа се препоръчва при пациенти получаващи DAPT или перорална антикоагулантна монотерапия, които са с висок риск от гастроинтестинална хеморагия. ^{253,336,352}	I	A
Клопидогрел се препоръчва като алтернативна антитромбоцитна терапия в случай на аспиринова непоносимост. ³⁵³	I	B
Удължаване на DAPT след 12-те месеца трябва да се вземе предвид за до 3 години при пациенти със DM, които са понесли DAPT без големи хеморагични усложнения. ^{341,342,354–356}	IIa	A
Добавянето на второ антитромбозно лекарство на фона на аспирин с цел дългосрочна вторична превенция трябва да се вземе предвид при пациенти без голям хеморагичен риск. ^{d 341,342,354–356}	IIa	A
Бета-блокери могат да се вземат предвид при пациенти със DM и CAD. ^{320–322}	IIb	B

Препоръки за прицелни стойности на глюкоза са очертани в раздел 6.2.1. Препоръки за глюкозопонижаващи лекарства при DM са очертани в раздел 7.1.2.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ACS = остри коронарни синдроми; ARB = ангиотензин рецепторен блокатор; b.i.d. = два пъти дневно; CABG = коронарен артериален байпас графт; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; CV = сърдечносъдов/a/o/i; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DM = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Пълна доза клопидогрел или редуцирана доза тикагрелор (60 mg b.i.d.).

^d Предшестваща анамнеза за интракраниална хеморагия или исхемичен инсулт, анамнеза за друга интракраниална патология, скорошна гастроинтестинална хеморагия или анемия поради възможна гастроинтестинална кръвозагуба, друга гастроинтестинална патология свързана с повишен хеморагичен риск, чернодробна недостатъчност, хеморагична диатеза или коагулопатия, извънредно напреднала възраст или уязвимост, бъбречна недостатъчност изискваща диализа или с eGFR $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

7.2. Реваскуларизация

Анатомичният модел на CAD при пациенти със DM повлиява прогнозата и отговора към реваскуларизация. Ангиографски проучвания са показали, че пациенти със DM са по-склонни да имат стволова CAD и многоклонова CAD и че коронарната патология е по-често дифузна и обхваща малките съдове.³⁵⁷ Освен това, при DM има често придружаващи заболявания, като СКД, cerebroваскуларна болест и LEAD, които повлияват неблагоприятно клиничния изход след коронарна ревас-

куларизация. Показанията за миокардна ревазуларизация, по симптомни, както и по прогностични причини, са еднакви при пациенти със DM и без DM и са изложени в Препоръки 2018 на ESC/EACTS за миокардна ревазуларизация.³⁴⁴ В изпитването BARI 2D пациенти със DM и стабилна CAD са рандомизирани да получат само оптимално медикаментозно лечение или ревазуларизация (PCI или CABG) плюс оптимална медикаментозна терапия.³⁵⁸ След 5 години не са установени разлики в комбинирания краен показател смърт, MI или инсулт между групите. Подобно на наблюденията при недиабетици, негативното отражение на непълната ревазуларизация е документирано и при пациенти със DM.³⁵⁹ В условията на хронична HF с исхемичен произход, само едно RCT (включващо 1212 пациенти) сравнява ревазуларизация (с CABG) плюс оптимална медикаментозна терапия vs. само оптимална медикаментозна терапия при пациенти с LVEF $\leq 35\%$ и установява сигнификантна полза в преживяемостта при пациенти рандомизирани да получат ревазуларизация при среден срок на проследяване 9.8 години.³⁶⁰ Ползата наблюдавана сред пациенти със DM е била от същия порядък, но не е достигнала статистическа значимост. При ACS без елевация на ST-сегмента, метаанализ на девет RCTs включващи 9904 пациенти подсказва подобна полза след 12 месеца от ранна инвазивна стратегия в сравнение с консервативна стратегия при пациенти с и без DM по отношение на смърт, нефатален MI или хоспитализация за ACS.³⁶¹ Все пак, поради по-високия базален риск, абсолютната рискова редукция е била по-изразена при тези със DM. Скоросен метаанализ на индивидуални пациентски данни ($n=5324$) подсказва, че при среден срок на проследяване 6 месеца ранната инвазивна стратегия в сравнение с отложена стратегия е била свързана с намалена смъртност при пациенти със DM (HR 0.67, 95% CI 0.45–0.99), но при липса на редукция на рекурентния MI.³⁶²

7.2.1. Перкутанна коронарна интервенция vs. коронарна артериална байпас графт хирургия

DM трябва да бъде считан за специфична болестна единица, която има решаващо значение за избора на стратегия за миокардна ревазуларизация при многоклонова болест.

Три RCTs сравняват двата метода на ревазуларизация при пациенти със DM, предимно в условията на стабилна многоклонова CAD, чрез използване на първо поколение медикамент-излъчващи стентове (DES), но едно от тях е било прекратено преждевременно и е с недостатъчна статистическа сила.³⁶³ В изпитването CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) 510 пациенти с многоклонова или сложна едноклонова CAD са били рандомизирани да получат CABG или PCI с гол метален стент (BMS) или първо поколение DES.³⁶⁴ Между двете групи след 1 година не е имало разлики по отношение на първичния краен показател смърт, MI или инсулт, но и това проучване е с недостатъчна статистическа сила. Повторна ревазуларизация е била осъществена по-често след PCI ($P < 0.001$). В изпитване FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) са рандомизирани 1900 пациенти с многоклонова CAD, но без стеноза, да получат планова CABG или PCI с първо поколение DES.³⁶⁵ Първичният краен показател включващ обща смърт, нефатален MI или инсулт за 5 години е настъпил при 26.6% от пациентите в групата на PCI и при 18.7% от пациентите в групата на CABG ($P=0.005$). Честотата на смъртта (16.3 vs. 10.9%; $P=0.049$) и на MI (13.9 vs. 6.0%;

$P < 0.001$) е била по-висока в групата с PCI, а честотата на инсулта е била по-ниска (2.4 vs. 5.2%; $P=0.03$). Макар че пациентите на инсулин са имали по-чести събития, по отношение на първичния краен показател не е наблюдавано сигнификантно взаимодействие между инсулиновия статус и лечебния ефект.³⁶⁶ Освен това, не са наблюдавани взаимодействия между лечебния ефект и степента на коронарна сложност определена със SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) скор.

В подгрупата със DM ($n=452$) набрана в изпитване SYNTAX не е имало разлики между PCI с първо поколение DES и CABG в съчетания краен показател смърт, инсулт или MI след 5 години. Все пак, 5-годишната честота на големи неблагоприятни CV и цереброваскуларни събития (MACCE) (PCI 46.5% vs. CABG 29.0%; $P < 0.001$) и нуждата от повторна ревазуларизация (HR 2.75; $P < 0.001$) са били по-големи при PCI.³⁶⁷

Като цяло, метаанализите на 3052 пациенти със DM рандомизирани да получат PCI с предимно първо поколение DES vs. CABG съобщават за по-голям риск от смърт или MI при PCI (релативен риск 1.51; $P=0.01$), докато рискът от инсулт е бил по-нисък (релативен риск 0.59; $P=0.01$).³⁶⁸ Анализът за чувствителност показва, че предимството на CABG над PCI по отношение на MACCE е било по-отчетливо при сложна CAD (висок SYNTAX скор). Най-новият метаанализ на 11 RCTs, включващи 11 518 пациенти рандомизирани да получат PCI със стентове (BMS или DES) или CABG, показва, че 5-годишната смъртност е била 11.2% след PCI и 9.2% след CABG (HR 1.20, 95% CI 1.06–1.37; $P=0.0038$).³⁶⁹ Сред пациенти със DM (38% от кохортата) съответната смъртност е била респективно 15.7 и 10.1% (HR 1.44, 95% CI 1.20–1.74; $P=0.0001$), докато при пациентите без DM не са наблюдавани разлики ($P^{\text{взаимодействие}}=0.0077$). При пациенти със DM тези данни подкрепят ползата от хирургия в сравнение с PCI.

По отношение на новото поколение DES, метаанализ на RCTs включващ 8095 пациенти със DM показват сигнификантна редукция на MI, стент-тромбоза и MACE при пациенти рандомизирани да получат ново поколение еверолиму-излъчващ стент в сравнение с тези получаващи първо поколение DES.³⁷⁰ Въпреки това, сред пациентите със DM ($n=363$) набрани в проучването BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease), честотата на първичния краен показател смърт, MI или ревазуларизация на таргетния съд (TVR) след 2 години е била сигнификантно по-висока в рамото с PCI отколкото в рамото с CABG (19.2 vs. 9.1%; $P=0.007$).³⁷¹ И накрая, сред 505-те пациенти със DM в изпитване EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), първичният краен показател смърт, MI или инсулт след 3 години е настъпил при 21.2% от пациентите в рамото с PCI и 19.4% в рамото с CABG (HR 1.04, 95% CI 0.70–1.55).³⁷² Остава да се определи дали употребата на по-ново поколение DES ще намали, поне отчасти, разликата в клиничния изход в полза на CABG при пациенти със DM и многоклонова CAD и дали удълженият срок на проследяване в изпитване EXCEL отново ще покаже сигнификантни разлики между PCI и CABG за стеновата болест. При ACS без елевация на ST-сегмента има ограничени данни сравняващи PCI и CABG. В регистър на 2947 пациенти със DM и стабилизирани ACS е направено сравнение между CABG и PCI с DES.³⁷³ Първичният краен резултат в проучването е съчетание от смърт, MI и нефатален инсулт. Ползата от CABG над PCI е била сигнификантна след 30 дни (HR 0.49,

95% CI 0.34–0.71) и след среден период на проследяване 3.3 години (HR 0.67, 95% CI 0.55–0.81). Скорошно обсервационно проучване изследва клиничния изход с PCI или CABG при многоклонова CAD и LV дисфункция на 1738 пациенти със DM и съответстващи характеристики. След среден срок на проследяване 5.5 години CABG спрямо PCI е бил свързан със сигнификантно по-нисък риск от MACE и смърт.³⁷⁴ Предимство в преживяемостта след CABG е наблюдавано при пациенти с LVEF 35–49%, както и при тези с LVEF <35%.^{360,374,375}

Най-добрата стратегия за коронарна реваскуларизация и избор на графтове при пациенти със DM е все още обект на спорове. Превъзхождащата проходимост на графта с артерия мамария интерна и отражението ѝ върху преживяемостта при байпасиране на лявата предна десцендентна коронарна артерия (LAD) би трябвало да направи употребата на двете артерия мамария интерна най-логичната и полезна стратегия.³⁷⁶ Превъзходството на двустранния графтинг с артерия мамария интерна (BIMA) спрямо използването на една артерия мамария интерна (SIMA) по отношение на смъртността е потвърдено само в обсервационни проучвания и съответните им метаанализи.³⁷⁷ Фактори, които нямат връзка с проходимостта на графта, като общо състояние на пациента и други неизмерени смущаващи фактори, вероятно са допринесли за по-добрата преживяемост след BIMA графтинг в обсервационната серия.³⁷⁸ В изпитването ART (Arterial Revascularization Trial) е направено сравнение на BIMA срещу SIMA и допълнителни вени при 1554 пациенти и след 10 години не е показало сигнификантна разлика в честотата на смъртните случаи или комбинирания краен показател смърт, MI или инсулт.^{379,380} Радиалната артерия може да бъде предпочитан втори графт предвид по-добрата дългосрочна проходимост на радиалната артерия в сравнение с вена сафена, но са необходими още изследвания³⁸¹ (вижте за допълнителна информация Препоръки 2018 на ESC/EACTS за миокардна реваскуларизация³⁴⁴).

Подходящият реваскуларизационен метод при пациенти със DM и многоклонова болест трябва да бъде обсъден от сърдечен тим, вземайки предвид индивидуалните сърдечни и екстракардиални характеристики, както и предпочитанията на добре информирания пациент. Като цяло, сегашните данни показват, че при стабилни пациенти с коронарна анатомия подходяща и за двете процедури и ниска предсказана хирургична смъртност CABG превъзхожда PCI, което се изразява в по-нисък съчетан риск от смърт, MI или инсулт, както и от смърт. Все пак, при пациенти със DM с ниска сложност на коронарната анатомия (SYNTAX скор ≤22), PCI е постигнала сходни на CABG резултати по отношение на смъртността и комбинацията от смърт, MI или инсулт. Следователно, PCI може да бъде алтернатива на CABG при ниска сложност на коронарната анатомия, докато при умерена до висока анатомична сложност (SYNTAX скор >22) се препоръчва CABG.

7.2.2. Допълваща фармакотерапия

Като общо правило, допълващата фармакотерапия в условията на миокардна реваскуларизация не се различава между пациенти с DM и без DM (вижте раздел 7.1.3.6 за анти тромбозна терапия и раздел 7.1.2 за глюкозопонижаване). Данните в подкрепа на спирането на метформин 24–48 часа преди ангиография или PCI са недостатъчно, тъй като риска от лактацидоза е пренебрежимо малък. При пациенти с СКД метформин трябва да бъде спрял преди процедурата. Бъбречната функция трябва да се проследи внимателно сред PCI при всички пациенти с базално бъбречно нарушение или

Препоръки за коронарна реваскуларизация при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се прилагат едни и същи техники за реваскуларизация (напр. употреба на DES и радиален достъп за PCI, както и използване на лява артерия мамария интерна като графт при CABG) при пациенти с или без DM. ³⁴⁴	I	A
Препоръчва се проверка на бъбречната функция, ако пациентите са взели метформин непосредствено преди ангиография и метформин да бъде спрял при влошаване на бъбречната функция.	I	C
Оптималната медикаментозна терапия трябва да бъде взета предвид като предпочитано лечение при пациенти с CCS и DM, освен когато има неовладяни исхемични симптоми, големи зони на исхемия или сигнификантни лезии на ствола или на проксимална LAD. ³⁵⁸	IIa	B

За подробности вижте Препоръки 2018 на ESC/EACTS за миокардна реваскуларизация.³⁴⁴

CABG = коронарен артериален байпас графт; CCS = хронични коронарни синдроми; DES = медикамент-излъчващ стент; DM = захарен диабет; EACTS = Европейска асоциация по кардиоторакална хирургия; ESC = Европейско кардиологично дружество; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

на метформин. Ако бъбречната функция се влоши при пациенти на метформин подложени на коронарна ангиография/PCI, метформин трябва да се спре за 48 h или до връщане на бъбречната функция към началните ѝ стойности.

Празнини в доказателствата

- Патофизиологичните механизми стоящи в основата на развитието на CAD и на най-лошата прогноза при пациенти със DM трябва да бъдат допълнително изяснени.
- Ефектите от вторични превантивни марки при пациенти с CAD и DM се базират най-вече на подгрупов анализ на изпитвания набиращи пациенти с и без DM.
- Липсват проучвания сравняващи различни анти тромбозни стратегии при пациенти със DM и CAD.
- Оптималният гликемичен контрол за клиничния изход от ACS и стабилна CAD, както и след коронарна реваскуларизация все още остава неустановен.
- Механизмите на редукция на CV събития от по-новите терапии се нуждаят от изясняване.
- Ролята на хипогликемията за настъпване на CV усложнения/смърт се нуждаят от изясняване.
- След реваскуларизация честотата на нежеланите реакции остава по-висока при пациенти с DM спрямо тези без DM; трябва да бъдат проучени превантивни терапии.
- Макар че по-новите поколения DES водят до подобрен клиничен изход при пациенти със DM, има нужда от RCTs с цел определяне дали те могат да заличат разликата в клиничния изход между CABG и PCI.

Препоръки за вида реваскуларизация при пациенти с диабет със стабилна коронарна артериална болест, подходяща и за двете процедури коронарна анатомия и ниска предсказана хирургична смъртност

Препоръки	CABG		PCI	
	Клас ^a	Ниво ^b	Клас ^a	Ниво ^b
Едноклонова CAD				
Без стеноза на проксимална LAD	IIb	C	I	C
Със стеноза на проксимална LAD ^{382–389}	I	A	I	A
Двуклонова CAD				
Без стеноза на проксимална LAD	IIb	C	I	C
Със стеноза на проксимална LAD ^{389–391}	I	B	I	C
Триклонова CAD				
С ниска сложност на болестта (SYNTAX скорс 0–22) ^{363–365,367–369,371,392–398}	I	A	IIb	A
С умерена или висока сложност на болестта (SYNTAX скорс >22) ^{363–365,367–369,371,392–398}	I	A	III	A
Стволова CAD				
С ниска сложност на болестта (SYNTAX скорс 0–22) ^{369,397,399–404}	I	A	I	A
С умерена сложност на болестта (SYNTAX скорс 23–32) ^{369,397,399–404}	I	A	IIa	A
С висока сложност на болестта (SYNTAX скорс ≥33) ^{369,397,399–404}	I	A	III	B

CABG = коронарен артериален байпас графт; CAD = коронарна артериална болест; DM = захарен диабет; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

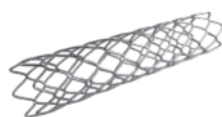
^c Калкулация на SYNTAX скор: <http://www.syntaxscore.com>.

8. Сърдечна недостатъчност и диабет

Основни послания

- Пациенти с пре-DM и DM са с повишен риск от развитие на HF.
- Пациенти със DM са с по-голям риск от HF с намалена изтласкваща фракция (HFrEF) или HF със запазена изтласкваща фракция (HFpEF); от друга страна, HF повишава риска от DM.
- Едновременното наличие на DM и HF създава по-висок риск от хоспитализация за HF, смърт по всяка причина и CV смърт.
- Основаната на препоръки терапия с медикаменти и с устройства е еднакво ефективна при пациенти със DM и без DM; тъй като бъбречната дисфункция и хиперкалиемията са по-чести при пациенти със DM, има нужда от приспособяване на дозата на някои лекарства за HF (напр. RAAS блокерите).
- Лечението от първа линия при DM със HF трябва да включва метформин и SGLT2 инхибитори; напротив, саксаглиптин, пиоглитазон и розиглитазон не се препоръчват при пациенти със DM и HF.

DM е важен рисков фактор за HF.^{405–407} В изпитвания на глюкозопонижаващи медикаменти, HF е наблюдавана при 4–30% от участниците.^{292,299,306,408} При пациенти със DM може често да има и неразпозната HF: обсервационни данни показват, че HF е налице при 28% от пациентите (~25% HFrEF и ~75% HFpEF).⁴⁰⁹ При пациенти със DM без базална HF вероятността за развитие на HF е ~2–5 пъти

CABG	PCI
	
1-клонова или 2-клонова CAD, без проксимална LAD	
1-клонова или 2-клонова CAD, проксимална LAD	
3-клонова CAD	
Ниска сложност	
Умерена или висока сложност	
Стволова CAD	
Ниска сложност	
Умерена сложност	
Висока сложност	
Клас I	Клас IIa
Клас IIb	Клас III

Фигура 4: Препоръки за коронарна реваскуларизация. Изчисляване на SYNTAX скор: <http://www.syntaxscore.com>. CABG = коронарен артериален байпас графтинг; CAD = коронарна артериална болест; Висока сложност = SYNTAX скор ≥33; Умерена сложност = SYNTAX скор 23–32; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; Ниска сложност = SYNTAX скор 0–22; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

по-голяма.^{410,411} Рискът от HF е повишен и при тези с нива на HbA1c в предиабетен диапазон (≥ 5.5 –6.4%), които имат 20–40% по-висок риск от HF.⁴¹² Самата HF е свързана с по-голяма честота на DM и други дисгликемични състояния и се счита за рисков фактор за развитие на DM, най-вероятно свързан с инсулино-резистентен статус.^{413–416} Наличните данни показват, че честотата на DM при HF е сходна, независимо от категорията LVEF [HFrEF, HF с междинна изтласкваща фракция (HFmrEF) и HFpEF (вижте Таблица 11 по-долу)].^{417–419} Всъщност, в проучвания при HFpEF^{420,421} и HFmrEF^{422–425} се съобщава, че ~30–40% от пациентите със HF са били с пре-DM или DM. Данни от голям паневропейски регистър са показали, че ~36% от извънболничните пациенти със стабилна HF са имали DM,⁴²⁶ докато сред хоспитализираните за остра HF пациенти, DM е бил налице в $\leq 50\%$.⁴²⁷ Важно е да се отбележи, че пациенти със HF без DM са с повишен риск от DM,^{413,428} а рискът се увеличава с тежестта на HF и употребата на бримкови диуретици.⁴²⁸

8.1. Прогностични последици от захарния диабет при сърдечна недостатъчност

Съществува сигнификантна връзка между DM и неблагоприятния изход от HF, като най-силната предсказваща стойност на DM за изход се наблюдава при пациенти със HFpEF.^{421,423,426,429–432} CV смъртност, включително смърт причинена от влошена HF, е и по-висока с ~50–90% при пациенти със HF и DM, независимо от фенотипа на HF.^{421,432–434} Две изпитвания са показали, че пре-DM и недиагностициран DM при пациенти със HF са свързани с по-висок риск от смърт и неблагоприятни клинични последици.^{421,431,435} В допълнение, при пациенти с влошаваща се HFpEF, новодиагностицираният пре-DM е бил независимо свързан с по-висок дългосрочен риск от смърт по всякакви причини и CV смърт, което подчертава необходимостта от скрининг за пре-DM в тази популация.⁴³⁶ При остра HF, DM повишава рисковете от вътрехоспитална смърт,⁴²⁷ 1-годишна смърт по всякакви причини⁴³⁷ и 1-годишна рехоспитализация за HF.⁴²⁷

8.2. Механизми на левокамерна дисфункция при захарен диабет

Основни причини за HF при пациенти със DM са CAD, CKD (вижте раздел 11), хипертония и директните ефекти на инсулиновата резистентност/хипергликемията върху миокарда.⁴³⁸ CAD е често ускорена, тежка, дифузна и тиха, и повишава риска от MI и ишемична миокардна дисфункция.^{411,439–441} Хипертоничният контрол е свързан с по-малък риск от развитие на HF.⁴³⁹ Обсервационните данни са идентифицирали и LEAD, по-голямата продължителност на DM, нарастването на възрастта, повишения индекс на телесната маса и CKD като предиктори за HF при пациенти със DM.^{411,439–441} За развитието на миокардна дисфункция могат да бъдат отговорни сложни патофизиологични механизми, дори и при липса на CAD или хипертония.⁴⁴² Не е потвърдено съществуването на диабетна кардиомиопатия.^{438,443} Доказателства за диабетна кардиомиопатия идват предимно от експериментални и по-малки обсервационни проучвания.^{438,444–448}

8.3. Фенотипове левокамерна дисфункция при захарен диабет

LV дисфункция при пациенти със DM може да се представи като HFpEF, HFmrEF или HFrEF (Таблица 11). LV диастолна дисфункция е честа при пре-DM и манифестен DM, а тежестта е в корелация с инсулиновата резистентност и степента на глюкозна дисрегулация.^{449–453} DM и HFpEF се съчетават често при по-стари пациенти, хипертоници и жени със DM.⁴⁵⁴

8.4. Лечение на сърдечна недостатъчност при захарен диабет

Лечението на HF обхваща фармакологична терапия и терапия с устройства с доказателства за полза в RCTs, в които ~30–40% от пациентите са били със DM. Лечебните ефекти се проявяват независимо дали пациентът има или няма DM, с изключение на алискирен, който не се препоръчва при пациенти със DM, поради риск от сериозни нежелани реакции.^{455,456}

Таблица 11: Фенотипове сърдечна недостатъчност³²³

	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Критерий 1	Симптоми и/или признаци ^a	Симптоми и/или признаци ^a	Симптоми и/или признаци ^a
Критерий 2	LVEF $\geq 50\%$	LVEF 40–49%	LVEF $< 40\%$
Критерий 3	1. Повишени натриуретични пептиди ^b 2. Най-малко един допълнителен критерий: a) структурно сърдечно заболяване (напр. LVH и/или LAE) b) диастолна дисфункция ^c	1. Повишени натриуретични пептиди ^b 3. Най-малко един допълнителен критерий: a) структурно сърдечно заболяване (напр. LVH и/или LAE) a) диастолна дисфункция ^c	Няма

HF = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LAE = увеличено ляво предсърдие; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.

^a Признаци може да не са налице в ранен стадий или при пациенти получаващи диуретици.

^b Повишение на B-тип натриуретичен пептид ≥ 35 pg/mL и/или NT-proBNP ≥ 125 pg/mL.

^c Например, E/e' ≥ 13 , и средна стойност на e' за септалната и латералната стена < 9 cm/s при ехокардиография.

8.4.1. Ренин-ангиотензин-алдостеронова система и инхибитори на неприлизин

ACEIs и ARBs има сходни лечебни ефекти при пациенти със HFrEF, със и без DM.^{457–462} RAAS блокерите трябва да бъдат стартирани в ниска доза, която да бъде увеличена постепенно до максималната поносима доза.^{459,463} Има данни за позитивни ефекти от ACEIs и ARBs върху превенцията на DM.⁴⁶⁴ MRAs намаляват смъртността и хоспитализацията за HF при HFrEF.^{465,466} Препоръчва се рутинно проследяване на серумния креатинин и нивата на калия, тъй като при пациенти с диабет RAAS блокерите повишават риска от влошена бъбречна функция и хиперкалиемия.^{467–470} Ангиотензин рецепторния неприлизинов инхибитор сакубитрил/валсартан е показал по-висока ефикасност от еналаприл в редуцията на CV смъртност и хоспитализацията за HF при пациенти със HFrEF. Ефектът от лечението обаче е по-слабо изразен при пациенти със съществуващ DM.⁴²¹ Благоприятният ефект от сакубитрил/валсартан спрямо еналаприл е постоянен в целия спектър на базален HbA1c.^{421,471} Терапията със сакубитрил/валсартан при пациенти със DM е довела до по-голяма редукция на нивата на HbA1c и по-ниска честота на инициране на инсулин за 3-годишен срок на проследяване в сравнение с еналаприл.⁴⁷²

8.4.2. Бета-блокери

Бета-блокери са ефективно средство за редукция на общата смъртност и хоспитализацията за HFrEF при пациенти със DM.^{473–476} Ползите от лечението подкрепят силно употребата на бета-блокери при пациенти със HFrEF и DM.

8.4.3. Ивабрадин

Ивабрадин подобрява лечението при HFrEF в синусов ритъм, особено по отношение на показателите хоспитализация за HF и подобряване на LV функция.³³⁵

8.4.4. Дигоксин

Дигоксин би могъл да редуцира риска от хоспитализация за HF при HFrEF лекувана с ACEIs.⁴⁷⁷

8.4.5. Диуретици

Въпреки липсата на данни за ефикасността на тиазидните, както и на бримковите диуретици, изразяваща се в редукция на CV последствия при пациенти със HF, диуретиците предотвратяват и лекуват симптоми и признаци на задръжка на течности при пациенти със HF.⁴⁷⁸

8.4.6. Терапия с устройства и хирургия

Терапиите с устройства [имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD), сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) и CRT с имплантируем дефибрилатор (CRT-D)] показват сходна ефикасност и рискове при пациенти с и без DM.^{479–481} Тези терапии трябва да се вземат предвид в зависимост от насоките за лечение сред общата популация. В клинично изпитване на CABG и HFrEF, и дву- или триклонова CAD не е имало разлика в ефикасността на хирургичната реваскуларизация при наличие или липса на DM.⁴⁸² Сърдечна трансплантация трябва да се вземе предвид в крайния стадий на HF, но едно голямо проспективно проучване на трансплантирани пациенти показва намалена вероятност за 1-годишна преживяемост при пациенти със DM.⁴⁸³

8.5. Ефекти на пероралните глюкозопонижаващи средства върху сърдечната недостатъчност

8.5.1. Метформин

Метформин е безопасен във всички стадии на HF със запазена или стабилна умерено редуцирана бъбречна функция,

Препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ACEIs и бета-блокери са показани при симптомни пациенти със HFrEF и DM с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт. ^{458,461,473–476,497}	I	A
MRAs са показани при пациенти със HFrEF и DM, които остават симптомни, въпреки лечението с ACEIs и бета-блокери, с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт. ^{465,466}	I	A
Терапия с устройства като ICD, CRT или CRT-D се препоръчва при пациенти със DM, както при цялата популация със HF. ^{479–481}	I	A
ARBs са показани при симптомни пациенти със HFrEF и DM, които не понасят ACEIs, с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт. ^{457,459,460}	I	B
Сакубитрил/валсартан е показан вместо ACEIs с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт при пациенти със HFrEF и DM, които остават симптомни, въпреки лечението с ACEIs, бета-блокери и MRAs. ^{421,471}	I	B
Диуретици се препоръчват при пациенти със HFrEF, HfmrEF или HFrEF с признаци и/или симптоми на задръжка на течности с цел подобряване на симптоматиката. ⁴⁷⁸	I	B
Сърдечната реваскуларизация с CABG хирургия е показала подобни ползи за редуцията на дългосрочния риск от смърт при пациенти със HFrEF с и без DM и се препоръчва при пациенти с дву- или триклонова CAD, включваща сигнификантна стеноза на LAD. ⁴⁸²	I	B
Ивабрадин трябва да се вземе предвид с цел редукция на хоспитализация за HF и смърт при пациенти със HFrEF и DM в синусов ритъм със сърдечна честота в покой ≥ 70 b.p.m., които остават симптомни, въпреки лечението с бета-блокери (максимална поносима доза), ACEIs/ARBs и MRAs. ³³⁵	IIa	B
Алискирен (директен ренинов инхибитор) не се препоръчва при пациенти със HFrEF и DM, поради по-висок риск от хипотония, влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия и инсулт. ⁴⁵⁵	III	B

ACEIs = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори; ARBs = ангиотензин рецепторни блокери; b.p.m. = удара в минута; CABG = коронарен артериален байпас графт; CAD = коронарна артериална болест; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с имплантируем дефибрилатор; DM = захарен диабет; HF = сърдечна недостатъчност; HfmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; MRAs = минералкортикоидни рецепторни антагонисти.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

т.е. eGFR >30 mL/min) и води до по-нисък риск от смърт и хоспитализация за HF в сравнение с инсулин и сулфониуреи.^{484,485} Опасенията свързани с лактацидоза не са се оказали основателни.⁴⁸⁶

8.5.2. Сулфониуреи

Данните за ефектите на сулфониулеите върху HF са противоречиви. Сигналът за неблагоприятен профил на безопасност показва ~20–60% по-висока смъртност и ~20–30% по-висок риск от HF в сравнение с метформин.^{487,488} Добавянето на сулфониурея към метформин е било свързано с по-висок риск от нежелани реакции и смърт, в сравнение с комбинацията от метформин и един DPP4 инхибитор.⁴⁸⁹ В проучванията UKPDS, NAVIGATOR и ADOPT обаче няма сигнал за повишена HF.^{45,278,490}

8.5.3. Тиазолидиндиони

Тиазолидиндиони не се препоръчват при пациенти със DM и симптомна HF.^{279,491–494}

8.5.4. Дипептидил пептидаза-4 инхибитори

Саксаглиптин е увеличил сигнификантно риска от хоспитализация за HF²⁹¹ и не се препоръчва при пациенти със DM и HF. Алоглиптин е бил свързан с несигнификантна тенден-

ция към хоспитализация за HF.²⁹² Ситаглиптин и линаглиптин имат неутрален ефект.^{293,294} Вилдаглиптин не е имал сигнификантен ефект върху LVEF, но е довел до повишаване на LV обеми.⁴⁹⁵

8.5.5. Глюкагон-подобни пептид-1 рецепторни агонисти

Всички GLP1-RAs са имали неутрален ефект върху риска от хоспитализация за HF в техните плацебо-контролирани RCTs, което подсказва, че те трябва да бъдат взети предвид при пациенти със DM и HF.^{272–274}

8.5.6. Натрий-глюкоза котранспортер 2 инхибитори

Емпаглифлозин е редуцирал риска от хоспитализация за HF с 35% при пациенти с или без предшестваща HF, а пациентите хоспитализирани за HF са били с по-нисък риск от смърт.³⁰⁶ Канаглифлозин също намалява сигнификантно риска от хоспитализация за HF с 32%.⁴⁹⁶ Дапаглифлозин е редуцирал сигнификантно комбинирания краен показател CV смърт и хоспитализация за HF, като резултатът е повлиян предимно от по-ниската честота на хоспитализацията за HF.³¹¹ SGLT2 инхибитори се препоръчват при пациенти със DM във висок риск от HF. Вижте и раздел 7.1.2.2.3.

Препоръки за лечение на пациенти с диабет с цел намаляване на риска от сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
SGLT2 инхибиторите (емпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин) са свързани с по-нисък риск от хоспитализация за HF при пациенти със DM и се препоръчват. ^{306,311,496}	I	A
Метформин трябва да се вземе предвид за лечение на DM при пациенти със HF, ако eGFR е стабилна и >30 mL/min/1.73 m ² . ^{484,485}	IIa	C
GLP1-RAs (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, ексенатид и дулаглутид) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за HF и могат да се вземат предвид за лечение на DM при пациенти със HF. ^{158,176,297,299,300,303,498,499}	IIb	A
DPP4 инхибиторите ситаглиптин и линаглиптин имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за HF и могат да се вземат предвид за лечение на DM при пациенти със HF. ^{293,294}	IIb	B
Инсулин може да се вземе предвид при пациенти с напреднала систолна HFrEF. ⁵⁰⁰	IIb	C
Тиазолидиндионите (пиоглитазон и розиглитазон) са свързани с повишен риск от епизод на HF при пациенти със DM и не се препоръчват за лечение на DM при пациенти с риск за HF (или с предшестваща HF). ^{279,491–493}	III	A
DPP4 инхибиторът саксаглиптин е свързан с повишен риск от хоспитализация за HF и не се препоръчва за лечение на DM при пациенти с повишен риск за HF (или с предшестваща HF). ²⁹¹	III	B

DM = захарен диабет; DPP4 = дипептидил пептидаза-4; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер тип 2; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Празнини в доказателствата

- Необходими са проучвания за по-добро разбиране на двупосочната връзка между DM и HF, включително патофизиологията на диабетната кардиомиопатия.
- Предвид разнородните данни за връзката между DPP4 инхибитори и риска от HF, има нужда от изследвания за пълно изясняване на тази връзка.
- Как SGLT2 инхибитори подобряват изхода за HF?
- Необходими са проучвания за да се потвърди дали SGLT2 инхибитори намаляват риска от HF при не-DM (HF и пре-DM).
- Дали комбинацията от SGLT2 инхибитор и сакубитрил/валсартан води до прекомерна диуреза/хипотония?
- Допълнителни проучвания трябва да обхванат риска от полифармация по отношение на придържане, нежелани реакции и взаимодействия, особено сред уязвими пациенти със HF и DM, като тези, които са по-възрастни и/или немощни поради множество коморбидности.

9. Аритмии: предсърдно мъждене, камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт

Основни послания

- Предсърдното мъждене (AF) се среща често при пациенти със DM и повишава смъртността и морбидността.
- При всички пациенти със DM на възраст >65 години се препоръчва скрининг чрез палпация на пулса или преносими устройства. AF трябва винаги да се потвърждава с ECG.
- Антикоагулация се препоръчва при всички пациенти със DM и AF.
- Внезапната сърдечна смърт е по-честа при пациенти със DM, особено при жени.
- При диабетици със HF, трябва редовно да се прави измерване на продължителността на QRS и на LVEF с цел определяне на показания за CRT ± ICD.

9.1. Предсърдно мъждене

Скорошно проучване съобщи, че DM е независим рисков фактор за AF, особено при млади пациенти.⁵⁰¹ Няколко фактора, като автономно, електромеханично и структурно ремоделиране и гликемични колебания, изглежда участват в патофизиологията на AF в условията на DM.⁵⁰² Предсърдните екстрасистолите също са чести при пациенти със DM и могат да предразположат към развитие на AF. Пациенти със DM имат повишен риск от остра HF по време на нов пристъп на AF, поради загуба на предсърден тласък и нарушено LV пълнене.⁴²⁷

При едновременно наличие на DM и AF има значително по-висок риск от обща смърт, CV смърт, инсулт и HF.⁵⁰² Тези факти подсказват, че AF идентифицира лица със DM, при които има по-голяма вероятност за по-големи ползи от агресивно лечение на CVRFs. Тъй като AF е безсимптомно или с лека симптоматика при значителна част от пациентите, при пациенти със DM може да се препоръча скрининг за AF, а то трябва да бъде потвърдено с ECG в 12 отвеждания, записи на Holter или записи на пристъпи с продължителност >30 s.

9.1.1. Диабет и риск от инсулт при предсърдно мъждене

DM повишава риска от инсулт при пароксизмално или перманентно AF.⁵⁰³ Настоящите указания препоръчват, че трябва да се вземе предвид перорална антикоагулантна терапия с не-витаминов K антагонистични (VKA) перорални антикоагуланти (NOACs; дабигатран, апиксабан, ривароксабан или едоксабан) или VKAs.⁵⁰³ Трябва да се направи старателна преценка на бъбречната функция, когато при пациенти със DM се предписва NOAC, с цел избягване на предозиране поради намалена лекарствена елиминация.⁵⁰³

9.2. Камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт

9.2.1. Камерни екстрасистолите и пароксизмална камерна тахикардия

Палпитации, камерни екстрасистолите и непродължителна камерна тахикардия (VT) се срещат често при пациенти със DM. Диагностичният процес и лечението на камерните аритмии не се различават между пациенти с и пациенти без DM.⁵⁰⁴ При пациенти със DM с чести симптомни камерни екстрасистолите или епизоди на непродължителна VT, трябва да се направят изследвания за наличие на подлежащо структурно сърдечно заболяване с работна ECG, ехокардиография, коронарна ангиография или ядрено-магнитен резонанс. Рискът от сърдечни прояви обикновено се диктува по-скоро от подлежащо заболяване, отколкото от екстрасистолите. При силно симптомни пациенти с камерни екстрасистолите или непродължителна VT с цел потискане на аритмиите могат да се използват бета-блокери, калциеви антагонисти, клас Ic лекарства (флекаинид или пропафенон) или катетърна аблация (в случаите на липса на структурно сърдечно заболяване).⁵⁰⁵

9.2.2. Продължителни камерни аритмии

Диагностицирането и лечението на продължителна VT или на ресусцитирано камерно мъждене е сходно при пациенти с или без DM.⁵⁰⁴ Обикновено има нужда от диагностика за подлежащо структурно сърдечно заболяване с образни методи и коронарна ангиография, ако не могат да се идентифицират очевидни провокиращи фактори, като електрически дисбаланс или остър инфаркт. Повечето пациенти с продължителна VT или прекратен сърдечен арест без диагностициран триггер се нуждаят от ICD за превенция на внезапна смърт.^{504,506}

9.2.3. Внезапна сърдечна смърт при диабет

Епидемиологични проучвания са показали, че пациенти със DM или пре-DM са с повишен риск от внезапна сърдечна смърт.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹ Жените от всички възрасти са с по-нисък риск от внезапна сърдечна смърт от мъжете, но при наличие на DM рискът от внезапна сърдечна смърт при мъжете, както и при жените е четворно по-висок.⁵¹⁰ В проучвателна програма CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) DM е бил независим предиктор на смъртност, включително внезапна сърдечна смърт, при наличие на HF независимо от LVEF.⁴³² При пациенти прекарвали MI честотата на внезапната сърдечна смърт е била по-висока при тези със DM.⁵¹¹ Честотата на внезапната сърдечна смърт е била значително по-висока при пациенти със DM с LVEF <35%.⁵¹¹ След остър MI, LVEF трябва да бъде измервана при пациентите, независимо от наличието на DM, с цел идентификация на кандидати за имплантация на ICD. При пациенти със HF и DM, ширината на QRS и LVEF трябва да бъде определена с цел идентифициране на кандидатите за CRT ± ICD.⁵⁰⁵ При пациенти със HFrEF се препоръчват бета-блокери, RAAS блокери (включително сакубитрил/валсартан) и MRAs с цел редукция на риска от внезапна сърдечна смърт.

Причините свързани с повишената податливост на електрическа нестабилност при пациенти със DM са неясни и вероятно включват няколко фактора. Едновременно проследяване на глюкозата и амбулаторната ECG е показало, че брадикардията и предсърдните и камерните екстрасистолите са по-чести при пациенти със DM по време на нощна хипогликемия.⁵¹² Тази констатация подсказва възможни механизми за

повишена смъртност (синдром на умиране в леглото) по време на интензивен гликемичен контрол. Смята се, че нефропатията, автономната невропатия, удълженият QTc интервал, хипогликемията и коморбидностите свързани със DM повишават риска от внезапна сърдечна смърт. Въз основа на получените дока-

Препоръки за подход към аритмии при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Перорална антикоагулация с NOAC, която се предпочита пред VKA, се препоръчва при пациенти със DM на възраст >65 години с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥2, ако не е противопоказана. ⁵⁰³	I	A
i. Терапия с ICD се препоръчва при пациенти със DM със симптомна HF (New York Heart Association клас II или III) и LVEF ≤35% след 3-месечна оптимална медикаментозна терапия с очаквана преживяемост най-малко 1 година при добър функционален статус. ii. Терапия с ICD се препоръчва при пациенти със DM с документирано камерно мъждене или хемодинамично нестабилна VT, за която липсват обратими причини и не е настъпила през първите 48 часа на MI. ⁵⁰⁶	I	A
Бета-блокери се препоръчват при пациенти със DM със HF и след остър MI с LVEF <40% с цел превенция на внезапна сърдечна смърт. ⁵¹²	I	A
Скрининг за AF чрез палпация на пулса трябва да се вземе предвид при пациенти на възраст >65 години със DM и да бъде потвърдена с ECG, при всяко съмнение за AF, тъй като AF при пациенти със DM повишава морбидността и смъртността. ^{501,513–517}	IIa	C
Перорална антикоагулация трябва да се вземе предвид на индивидуална основа при пациенти на възраст <65 години със DM и AF, без никакви други тромбоемболични рискови фактори (CHA ₂ DS ₂ -VASc скор <2). ⁵⁰³	IIa	C
При предписване на анти тромбозна терапия на пациенти с AF и DM трябва да се вземе предвид оценка на хеморагичния риск (т.е. HAS-BLED скор). ⁵⁰³	IIa	C
При пациенти със DM и предшестваш MI или HF трябва да се вземе предвид скрининг за рискови фактори за внезапна сърдечна смърт, особено измерване на LVEF.	IIa	C
При пациенти със DM и чести камерни екстрасистолите трябва да се вземе предвид изключване на структурно сърдечно заболяване. ⁵⁰⁴	IIa	C
Трябва да се избягва хипогликемия, тъй като тя може да причини аритмии. ^{512,518}	IIa	C

AF = предсърдно мъждене; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години (по 2), Захарен диабет, Инсулт или транзитрна исхемична атака (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория; DM = захарен диабет; ECG = електрокардиограма; HAS-BLED = Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно международно нормализирано отношение, По-възрастни (>65 години), Едновременно употреба на лекарства/алкохол; HF = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; VKA = витамин К антагонист; VT = камерна тахикардия.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

зателства, изглежда че нарушеният глюкозен толеранс, даже и при пре-DM, е свързан с прогресивно развитие на различни нарушения, които повлияват неблагоприятно преживяемостта и предразполагат към внезапна ритъмна смърт. Освен изследването на LVEF, идентификацията на независими предиктори при пациенти със DM не е напреднала до степен, при която е възможно да се направи рисковата стратификация с цел превенция.

Празнини в доказателствата

- Ролята на новите преносими устройства не е добре установена за домашна диагностика на AF и трябва да бъде проверена в добре структурирани клинични изпитвания.
- Ролята на няколко неинвазивни рискови маркери за внезапна сърдечна смърт – като вариабилност на сърдечната честота, QTc интервал, албуминурия, хипогликемия и т.н. – не е достатъчно добре изяснена, че да бъде използвана при вземане на клинично решение за превенция на внезапна сърдечна смърт.
- Ролята на новите противодиабетни средства при внезапна сърдечна смърт не е известна.
- Профилактичната ICD терапия при пациенти със DM не е добре установена.

10. Аортни и периферни артериални заболявания

Основни послания

- LEAD е често усложнение на DM, с нарастваща честота при дълготрайни и/или придружаващи други рискови фактори за CVD.
- На всеки стадий на LEAD, едновременното наличие на DM е свързано с по-лоша прогноза.
- Пациенти със DM са с висок риск от хронична застрашаваща крайника исхемия (CLTI) като първа клинична проява на LEAD, което подкрепя редовния скрининг чрез измерване на ABI с цел ранна диагноза.
- Лечението с различни лечебни стратегии и показанията за тях са сходни при пациенти с LEAD с или без DM, макар че възможностите за реваскуларизация могат да бъдат по-ограничени, поради дифузните и дистални лезии.
- Лечението при каротидна артериална болест е еднакво при пациенти със DM и недиабетици.

10.1. Аортни заболявания

Няколко проучвания показаха намален риск от абдоминална аортна аневризма при пациенти със DM, причините за което са неизяснени.⁵¹⁹ От друга страна, краткосрочните и дългосрочните резултати след корекция на абдоминална аортна аневризма са по-лоши при пациенти със DM.⁵²⁰ Все пак, тъй като липсват специфични проучвания върху скрининга за абдоминална аортна аневризма и поведението при пациенти със DM, препоръките за популяционен скрининг за абдоминална аортна аневризма, предложени в Препоръки 2014 за диагностика и лечение на аортни заболявания,⁵²¹ остават валидни при пациенти със DM.

10.2. Артериални заболявания на долните крайници

Съгласно Препоръки 2017 на ESC за диагностика и лечение на PADs,⁵²² това понятие включва състояния засягащи всички артерии, с изключение на аортата, коронарните и интракраниалните артерии.

10.2.1. Епидемиология и естествена еволюция

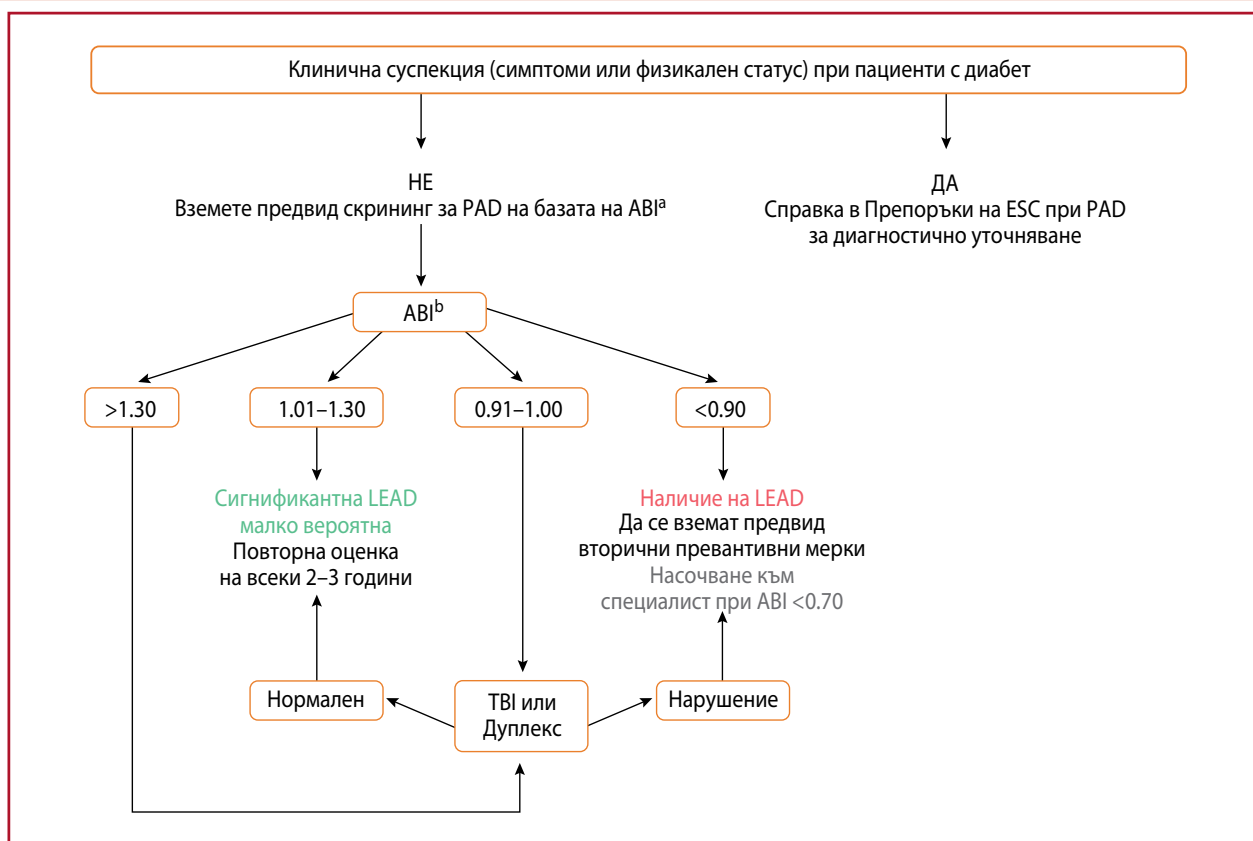
LEAD е често съдово усложнение на DM, като една трета от пациентите хоспитализирани за LEAD имат DM.⁵²³ Удълженото времетраене на DM, субоптималният гликемичен контрол, придружаващото съществуване на други CVRFs и/или увреждане на друг таргетен орган (напр. протеинурия) повишават честотата на LEAD.⁵²³ LEAD не са чести при пре-DM при липса на други рискови фактори.⁵²⁴ При пациенти със DM, LEAD по-често засяга артериите под коляното; в резултат на това, възможностите за реваскуларизация, както и шансовете за успех, са намалени.⁵²³ При пациенти със DM, LEAD се диагностицира често в по-късен стадий (напр. незаздравяваща язва), поради едновременна невропатия с

намалена чувствителност към болка. Всички тези фактори повишават риска от инфекция на крайника.⁵²⁵

Пациенти със DM, имат често клинично нетипични видове болка при усилие, която не покрива типичните критерии за интермитентна клаудикация.⁵²⁶ CLTI е клинична картина на напреднала болест, характеризираща се с исхемична болка в покой, но тя може и да липсва при пациенти със DM. Около 50–70% от всички пациенти с CLTI имат DM. Препоръки 2017 на ESC за диагностика и лечение на PADs предложила класификация с обозначение Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection, Рана, Ишемия и Инфекция на стъпалото) с цел стратификация на риска от ампутация и на потенциалните ползи от реваскуларизация (Таблица 12).⁵²²

10.2.2. Скрининг и диагностика

Скринингът и диагностиката играят основна роля при пациент DM. Клиничната оценка включва медицинска анамнеза, оценка на симптоматиката и изследване за невропатия на ежегодна основа. ABI е сегашният метод на скрининг за LEAD. ABI <0.90 е диагностичен за LEAD, с 80% чувствителност и 95% специфичност сред всички популации.⁵²³ Точ-



Фигура 5: Скрининг за артериално заболяване на долните крайници при пациенти със захарен диабет

ABI = индекс глезен-мишница; DM = захарен диабет; ESC = Европейско кардиологично дружество; LEAD = артериално заболяване на долните крайници; PAD = периферна артериална болест; TBI = индекс палец-мишница.

^a Скрининг с ABI трябва да се извърши еднократно след поставена диагноза DM, а по-нататък след 10 години със DM, ако резултатите от началното изследване са били нормални (може да се вземе предвид 5 години след поставяне на диагнозата, ако има други рискови фактори, като тютюнопушене). Всяка година при пациентите се прави преценка за симптоматика с проверка на пулсацията. Скрининг на базата на ABI се предлага при липса на клинична суспекция за PAD.

^b В случай на гранични резултати (напр. 0.89), направете повторно измерване и усреднете резултатите с цел повишаване на точността. Ако има възможности за измерване на TBI, той може да бъде измерен заедно с ABI.

ността на ABI при пациенти със DM е обаче по-ниска (вижте по-долу).⁵²⁷ Освен с LEAD, ABI <0.90 (или >1.40) е свързан с повишен риск от смърт и CV усложнения (Фигура 5).⁵²⁸ Ако симптомите насочват към LEAD, но резултатът от ABI е нормален, чувствителността може да бъде повишена чрез ABI след натоварване или индекса палец-мишница (TBI) в покой.^{522,529} при интермитентна клаудикация тредмил тестът помага за оценка на изминато разстояние. ABI >1.40 е най-често свързан с калциноза на медията, но е свързан с LEAD в 50% от случаите.⁵³⁰ В присъствие на медиална калциноза са полезни други тестове за диагностика на LEAD, включително доплеров анализ на формата на вълната на глезенните артерии или TBI, който може да бъде полезен, защото медиалната некроза засяга едва артериите на пръстите. TBI <0.70 е диагностичен за LEAD.⁵²⁹

Ролята на дуплекса като образна диагностика от първа линия за потвърждаване на LEAD,⁵²² CT ангиографията и/или ядрено-магнитният резонанс при планирана реваскуларизация, както и други по-подробни образни изследвания са напълно описани в Препоръки 2017 на ESC за диагностика и лечение на PADs.⁵²²

10.2.3. Поведение при артериални заболявания на долните крайници при диабет

Медикаментозното лечение на LEAD при пациенти със DM не е непременно различно от препоръчаното по принцип при пациенти със CVD (вижте *раздели 5 и 6*). Основните резултати от изпитване COMPASS съобщават за ползата от: (i) ривароксабан 2.5 mg b.i.d. плюс аспирин 100 mg o.d. срещу (ii) ривароксабан 5 mg b.i.d. или (iii) aspirin 100 mg o.d. при

27 395 пациенти със стабилно атеросклеротично съдово заболяване, посочвайки сигнификантна редукция на първичния изход CV смърт, инсулт или MI, което е довело до ранно прекратяване на изпитването.³⁴² В подпроучване на 7240 пациенти с CAD или LEAD със среден срок на проследяване 23 месеца (44% със DM), големите нежелани последствия от крайника включващи ампутация са намалели сигнификантно с комбинираната терапия (HR 0.54; P=0.0037).⁵³¹ Тези ползи са получени за сметка на риска от големи хеморагии (HR 1.61; P=0.0089). Сигнификантната редукция на големите неблагоприятни последствия от крайника в това подпроучване на COMPASS повдига въпроса за нов терапевтичен режим при високорискови съдови пациенти с цел подобряване на усложненията на LEAD.^{532,533}

Пациенти с интермитентна клаудикация трябва да участват в програми за физически тренировки (>30–45 min, най-малко три пъти седмично), тъй като редовните интензивни физически упражнения подобряват изминаването разстояние, макар и при не толкова изразена полза при пациенти със DM.⁵³⁴

При пациенти с CLTI, стриктният гликемичен контрол е свързан с подобрен изход за крайника.^{535,536} Все пак, когато е възможно, трябва да се направи опит за реваскуларизация, а ампутацията трябва да се вземе предвид само при неуспех на варианта реваскуларизация.⁵²² Реваскуларизация трябва да се вземе предвид и при тежка/инвалидизираща клаудикация. По отношение на реваскуларизационните методи на избор, ние насочваме читателя към специализираните препоръки.⁵²² Не е проведено специфично изпитване на реваскуларизационни стратегии при пациенти със DM; все

Таблица 12: Преценка на риска от ампутация: класификация Рана (Wound), Ишемия (Ischaemia) и Инфекция на стъпалото (foot Infection)⁵²²

Рана		Ишемия			Инфекция на стъпалото
Score		ABI	Глезенно налягане (mmHg)	Налягане в палеца или TcPO ₂	
0	Без улкус (ишемична болка в покой)	≥0.80	>100	≥60	Без симптоми/признаци на инфекция
1	Малък, плитък улкус (дистален долен крайник или стъпало), няма гангрена	0.60–0.79	70–100	40–59	Локална инфекция засягаща само кожата и подкожната тъкан
2	Дълбока язва (експонирана кост, става или сухожилие) ± гангренозни промени ограничени до пръстите	0.40–0.59	50–70	30–39	Локална инфекция засягаща по-дълбоко от кожата и подкожната тъкан
3	Обширна дълбока язва, стъпален улкус засягащ цялата дебелина на петата ± обширна гангрена	<0.40	<50	<30	Синдром на системен възпалителен отговор

Едногодишен ампутационен риск

Оценка на едногодишния риск от ампутация за всяка комбинация

	Ишемия – 0				Ишемия – 1					Ишемия – 2				Ишемия – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	H	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

ABI = индекс глезен-мишница; DM = захарен диабет; fl = Инфекция на стъпалото, H = висок риск, L = нисък риск, M = умерен риск; PAD = периферна артериална болест; TcPO₂ = транскутанно кислородно налягане; VL = много нисък риск, W = Рана; Wfl = Рана, Ишемия и Инфекция на стъпалото.

пак, обзор на 56 проучвания включващи пациенти със DM показва по-висока честота на спасяване на крайника след реваскуларизация (78–85% за 1 година) в сравнение с консервативното лечение.⁵³⁷

10.3. Каротидна артериална болест

Тромбоемболизъм от каротидна артериална стеноза е механизъмът стоящ в основата на 10–15% от всички инсулти. Накратко, при пациенти представящи се с транзиторна исхемична атака или инсулт трябва бързо да бъде изключена каротидна артериална стеноза. При пациенти със DM без анамнеза за цереброваскуларна болест няма доказателства, че каротидният скрининг подобрява изхода и не се препоръчва систематичен скрининг.

Безсимптомната каротидна болест често се лекува консервативно, а пациентът се проследява с дуплекс ултразвук. При безсимптомни пациенти каротидна реваскуларизация трябва да се вземе предвид при наличие на един или повече индикатори за повишен риск от инсулт (предшестваща транзиторна исхемична атака/инсулт, тих ипсилатерален инфаркт, прогресия на стенозата или високорискови плаки) и когато изчислената честота на периперативен инсулт или смърт е <3%, а очакваната продължителност на живота на пациента е >5 години.⁵²²

При симптомни пациенти каротидна реваскуларизация е показана, когато стенозата е >70%, а трябва да се вземе предвид, когато стенозата е >50%, при условие че изчислената периперативна честота на инсулта или смъртността е <6%.⁵²²

Препоръки за диагностика и лечение на периферни артериални заболявания при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Каротидна артериална болест		
При пациенти със DM и каротидна артериална болест се препоръчва използване на същия диагностичен процес и терапевтични варианти (консервативни, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без DM.	I	C
Диагностика на LEAD		
Показан е ежегоден скрининг за LEAD с клинична оценка и/или измерване на ABI.	I	C
При пациенти със DM се препоръчва обучение на пациента как да се грижи за долните си крайници и особено при тези с LEAD, дори и да са безсимптомни. Ранното разпознаване на тъканна загуба и/или инфекция и насочване към мултидисциплинарен тимс и задължително, с цел по-голяма вероятност за спасяване на крайника. ⁵²²	I	C
Стойност на ABI <0.90 е диагностична за LEAD, независимо от симптомите. В случай на симптоматика има показания за допълнителна оценка, включително дуплекс ултразвук.	I	C
В случай на повишен ABI (>1.40) са показани други неинвазивни изследвания, включително TBI или дуплекс ултразвук.	I	C
Дуплекс ултразвук е показан като образен метод от първа линия за оценка на анатомията и хемодинамичния статус на артериите на долните крайници.	I	C
В случай на LEAD, когато се обмисля реваскуларизация, има показания за CT ангиография или маготно-резонансна ангиография.	I	C
В случай на симптоми предполагащи интермитентна клаудикация с нормален ABI трябва да се вземе предвид тредмил тест и ABI след натоварване. ⁵²²	IIa	C
При пациенти със DM и CLTI с лезии под коляното преди реваскуларизация трябва да се вземе предвид ангиография включваща дренажа (run-off) на крака.	IIa	C
Поведение при LEAD		
При пациенти със DM и симптомна LEAD се препоръчва антитромбоцитна терапия. ⁵⁴¹	I	A
Тъй като пациентите със DM и LEAD с с много висок CV риск, ^d препоръчваната цел за LDL-C е <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) или редукция на LDL-C с най-малко 50%. ^{200,201,210}	I	B
При пациенти със DM и CLTI се препоръчва оценка на риска от ампутация; за тази цел е полезен Wifl скор. ^{e 494,522}	I	B
В случай на CLTI има показания за реваскуларизация, когато е възможна, с цел спасяване на крайника. ⁵⁴²	I	C
При пациенти със DM и CLTI трябва да се вземе предвид оптимален гликемичен контрол с цел подобряване на изхода за крайника.	IIa	C
При пациенти със DM и хронична симптомна LEAD без висок хеморагичен риск трябва да се вземе предвид комбинация от ниска доза ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) и аспирин (100 mg o.d.). ^{f 531}	IIa	B

ABI = индекс глезен-мишница; b.i.d. = два пъти дневно; CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия; CT = компютърна томографска; CV = сърдечносъдов/a/o/i; DM = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; LEAD = артериална болест на долните крайници; o.d. = веднъж дневно; PAD = периферни артериални заболявания; TBI = индекс палец-мишница; Wifl = Рана, Исхемия и Инфекция на стъпалото.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c Включващо диабетолог и съдов специалист.

^d Вижте Таблица 7.

^e Вижте Таблица 12.

^f Като висок хеморагичен риск се дефинира анамнеза за интрацеребрална хеморагия или исхемичен инсулт, анамнеза за друга интракраниална патология, скоростна гастроинтестинална хеморагия или анемия поради вероятна гастроинтестинална кръвозагуба, друга гастроинтестинална патология свързана с повишен хеморагичен риск, чернодробна недостатъчност, хеморагична диатеза или коагулопатия, прекалено напреднала възраст или уязвимост или бъбречна недостатъчност изискваща диализа или с eGFR <15 mL/min/1.73 m².

RCTs сравняващи каротидна ендартеректомия с каротидно артериално стентирание в перипроцедурния период са показали повече малки инсулти при каротидно артериално стентирание и повече епизоди на миокардна исхемия и парализи на черепен нерв с ендартеректомия. Следоперативно, и двата вида лечение предлагат сходна протекция от рекурентен инсулт и честота на повторните интервенции.⁵³⁸ Каротидната ендартеректомия остава стандартен метод, докато стентирането може да се вземе предвид като алтернатива при пациенти с висок риск от ендартеректомия.⁵²²

Що се отнася до отражението на DM върху каротидната реваскуларизация, метаанализ на 14 обсервационни проучвания включващи 16 264 пациенти е показал, че тези със DM са имали по-висок риск от периперативен инсулт и смърт.⁵³⁹ CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) е единственото изпитване сравняващо каротидната ендартеректомия с каротидното артериално стентирание, което е набрало достатъчно пациенти със DM (n=759) за подгрупов анализ. Въпреки че честотата на рестенозите е била ниска 2 години след каротидно стентирание (6.0%) и каротидна ендартеректомия (6.3%), DM е бил фактор на рестенози и при двата метода.⁵⁴⁰

Празнини в доказателствата

- Редовността и методът на съдовия скрининг при пациенти със DM не са достатъчно оценени.
- Употребата на антитромбозни терапии в различни клинични етапи не е достатъчно проучена.
- Необходими са специфични изпитвания, които да помогат на клинициста при избора на различни фармакологични стратегии според наличието на PAD.

11. Хронична бъбречна недостатъчност при диабет

Основни послания

- CKD е свързана с висока честота на CVD и трябва да се вземе предвид при най-високорисковата група с цел лечение на рисковите фактори.
- Скринингът за бъбречна недостатъчност при пациенти със DM изисква измерване на серумния креатинин, даващ възможност за изчисляване на eGFR, и изследвания на урината за албуминова екскреция.
- Оптимизацията на гликемичния контрол и контрола на хипертонията може да забави намаляването на бъбречната функция.
- ACEIs и ARBs са предпочитаните антихипертензивни лекарства при пациенти с албинурия.
- Терапевтичните редукции на албинурията са свързани с „ренопротекция“.
- Данни от скорошни CVOTs подсказват, че SGLT2 инхибиторите и GLP1-RAs могат да породят ренопротекция.
- В изпитване CREDENCE канаглифлозин е редуцирал релативния риск от първичен бъбречен изход с 30% в сравнение с плацебо.

CKD развиваща се в контекста на DM е сериозен здравословен проблем, който е свързан с най-висок риск от CVD²³

и по тази причина трябва да бъде лекуван по съответен начин. CKD се дефинира като редукция на eGFR до $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ и/или персистираща протеинурия (т.е. отношение албумин в урината:креатинин $>3 \text{ mg/mmol}$) в продължение на ≥ 90 дни. Най-широката класификационна система, разработена в Kidney Disease: Improving Global Outcomes, стратифицира пациентите в зависимост от тяхната eGFR (етап „G“) и тяхната албуминова екскреция в урината (етап „A“) по двуизмерен модел (Таблица 13).⁵⁴³ Проследяването на DM трябва да включва оценка на бъбречната функция чрез едновременно изследване на кръвта и урината за определяне на eGFR и съответно на отношението албумин:креатинин. Приблизително 30% от пациентите със T1DM и 40% със T2DM развиват CKD.⁵⁴⁴ Понижението на eGFR прави гликемичния контрол по-труден и повишава риска от лекарствено-индуцирани нежелани реакции, като хипогликемия.⁵⁴⁵

11.1. Поведение

11.1.1. Гликемичен контрол

Подобряването на гликемията може да намали риска от прогресия на нефропатията,⁵⁴⁶ но е по-сложно при диабетна бъбречна болест, защото спадът на eGFR ограничава употребата на няколко перорални глюкозопонижаващи лекарства.⁵⁴⁵ Например, въпреки че метформин е полезен и възможно благоприятен при CKD в стадий 1–3, обсервационно проучване от Тайван съобщава за 35% повишена смъртност при употребяващи метформин в стадий 5 CKD, резултат, който не е бил потвърден с други глюкозопонижаващи средства. Следователно, метформин трябва да се използва с повишено внимание при спадане на eGFR в посока $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Акумулирането на бъбречно екскретирани сулфонилуреи може да повиши вероятността за хипогликемия.⁵⁴⁷ С влошаване на бъбречната функция, употребата на инсулин на мястото на пероралните режими вероятно ще помогне за постигане на по-добър гликемичен контрол, особено с приближаването на пациентите до бъбречно-заместваща терапия. GLP1-RAs лираглутид, дулаглутид и семаглутид могат да бъдат прилагани даже при $\text{eGFR} >15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

11.1.2. Нови подходи за ренопротекция

Данни за комбинирани бъбречни крайни показатели от скорошно CVOTs подсказват, че някои от по-новите перорални антихипергликемични лекарства имат благоприятни ренални ефекти. Нефропротекция се наблюдава в CVOTs при два GLP1-RAs (лираглутид¹⁷⁶ и семаглутид²⁹⁹) и три SGLT2 инхибитора (емпаглифлозин,⁵⁴⁸ канаглифлозин³⁰⁹ и дапаглифлозин³¹¹). Тези изпитвания не са включвали пациенти с напреднала CKD, а нефропротекцията не е била зададеният първичен изход. В отговор на тези предварителни резултати са започнати няколко проучвания за изследване на бъбречния изход [DAPA-CKD (clinicaltrials.gov ID: NCT03036150), EMPA-Kidney,⁵⁴⁹ и CREDENCE550]. Изпитването CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)³¹³ е рандомизирало пациенти със T2DM и $\text{eGFR} 30 \text{ до } <90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (отношение албумин в урината:креатинин $33.9\text{--}565 \text{ mg/mmol}$) да получат канаглифлозин 100 mg/ден или плацебо. Проучването е било спряно преждевременно от комитета по безопасност след междинен анализ демонстриращ превъзходство. Общо 4401 пациенти са били проследени за срок от 2.6 години и релативният риск от първичен изход (съчетание на бъбречна

Таблица 13: Класификация на хроничната бъбречна недостатъчност по изчислената скорост на гломерулна филтрация и албуминурията⁵⁴³

eGFR (mL/min/1.73 m²)	Категории албуминурия (отношение албумин креатинин в порции урина)			
	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3–30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)	
G1 (≥0)	No CKD	G1 A2	G1 A3	Нарастващ риск ↓
G2 (60–89)	No CKD	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	
	Нарастващ риск →			

■ Зелено = нисък риск; ■ Жълто = среден риск; ■ Оранжево = висок риск; ■ Червено = много висок риск.
CKD = хронична бъбречна недостатъчност; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация.

недостатъчност в краен стадий, удвояване на нивата на сурмния креатинин или смърт по бъбречни или CV причини) е намалал с 30% (43.2 vs. 61.2/100 пациент-години, $P=0.00001$). Вторичните крайни показатели, включващи съчетание от CV смърт или хоспитализация за HF, съчетание от CV смърт, MI

или инсулт, анализ само на хоспитализацията за HF, са демонстрирали всички сигнификантна полза от канаглифлозин. Тези данни във високорискова популация пациенти със T2DM и бъбречно увреждане потвърждават наблюденията за вторичен изход в CVOTs и потвърждават значението на SGLT2 инхибитори за лечение при DM, CKD и придружаващи CVD. Изпитването CREDENCE демонстрира също, че SGLT2 инхибиторът канаглифлозин може да се използва с изгода чак до eGFR 30 mL/min/1.73m².

Препоръки за превенция и лечение на хронична бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти със DM се провежда ежегоден скрининг за бъбречна недостатъчност чрез оценка на eGFR и на отношението албумин в урината:креатинин. ⁵⁴³	I	A
При пациенти със DM се препоръчва стриктен глюкозен контрол с прицелна стойност на HbA1c (<7.0% или <53 mmol/mol) с цел намаляване на микроваскуларните усложнения. ^{145–149}	I	A
Препоръчва се индивидуализирано лечение при пациенти с хипертония и DM, с прицелна стойност на SBP 130 mmHg и при поносимост <130 mmHg, но не и <120 mmHg. При по-стари хора (на възраст >65 години) прицелната стойност на SBP е в диапазона 130–139 mmHg. ^{155,159,181–183}	I	A
За лечение на хипертония при пациенти със DM се препоръчва RAAS блокер (ACEI или ARB), особено при наличие на протеинурия, микроалбуминурия или LVH. ^{167–170}	I	A
Лечението с SGLT2 инхибитор емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин е свързано с по-нисък риск от бъбречни последиствия и се препоръчва, ако eGFR е от 30 до <90 mL/min/1.73 m ² . ^{306,311,313,496}	I	B
Лечението с GLP1-RAAs лираглутид и семаглутид е свързано с по-нисък риск от бъбречни последиствия и трябва да се вземе предвид за лечение на DM, при eGFR >30 mL/min/1.73m ² . ^{176,299}	IIa	B

ACEI = ангиотензин-конвертиращ инхибитор; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; BP = кръвно налягане; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; DM = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-, рецепторен агонист; HbA1c = хемоглобин A1c; LVH = левокамерна хипертрофия; RAAS = ренин-ангиотензин-алдостеронова система SBP= систолно кръвно налягане; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Празнини в доказателствата

- Липсват изпитвания с GLP1-RAAs за бъбречен първичен изход при пациенти със DM.
- Остава да бъде определено, дали нефропротекцията показана в изпитване CREDENCE е класов ефект на SGLT2 инхибиция или специфичен за канаглифлозин ефект.

12. Грижи съсредоточени върху пациента

Основни послания

- Организираните групови образователни програми подобряват знанията за болестта, гликемичния контрол, поведението към заболяването и възможностите на пациенти със DM.

12.1. Общи аспекти

Подкрепата на пациентите за постигане и поддържане на промените в начина на живот на индивидуална основа чрез използване на дефинирани терапевтични цели продължава да бъде предизвикателство.⁵⁵¹ Например, 33–49% от пациентите със DM не успяват да постигнат целите за гликемия, холестерол или контрол на BP, а даже още по-малко покриват целите при всичките три мерки.⁵⁵² Макар че широк кръг проучвания са документирали ефектите от обучението към самостоятелен подход и от помощни програми при пациенти

със DM върху изхода от DM, както и отделни програми при пациенти със CVD, доказателствата в подкрепа на най-добрия начин за обучение и самостоятелно справяне едновременно с DM и CVD са ограничени. Съсредоточеният върху пациента подход се счита за важен начин засилващ способностите на пациентите за самостоятелно справяне със състоянията им,⁵⁵³ като трябва да бъде основа и на взаимодействието здравен специалист–пациент при пациенти със DM и CVD.

Грижите съсредоточени върху пациента е подход, който улеснява споделяния контрол и вземането на решение от пациент и доставчик. Той поставя общият акцент върху личността и преживяванията й свързани с болестта по-скоро в социален контекст, отколкото върху единично заболяване или органа система, като развива терапевтично сътрудничество между пациент и доставчик.⁵⁵⁴ Те са и стратегия за грижи, която зачита и се съобразява с индивидуалните предпочитания, нужди и ценности на пациента,⁵⁵⁵ и определя централно място на грижите за пациента, като „активно лекарство“ работещо в сътрудничество със здравните специалисти. Съществуват различни подходи за интеграция на съсредоточените върху пациента грижи с клиничната практика. Един от тези подходи обхваща шест интерактивни компоненти, включително съобразяване с преживяванията на пациента, вземане предвид на по-широкия контекст на съществуване на заболяването, насочена работа към взаимно разбиране между здравните специалисти и пациентите, ангажиране в здравна популяризация, възприемане на подход на партньорство във взаимоотношенията здравен специалист–пациент и реализъм на целите.⁵⁵⁶ В допълнение, при пациентите с нисък социално-икономически статус има по-голяма вероятност за съчетаване на DM⁵⁵⁷ със CVD.⁵⁵⁸ Ограничената здравна грамотност е основна бариера пред превенцията на заболяването, поведението към заболяването и положителния изход. Следователно, вниманието към възможностите за здравна грамотност в общуването доставчик на здравни грижи–пациент са важни при пациенти със DM и CVD.⁵⁵⁹

Ефектите от стратегиите на обучение и самостоятелни грижи за себе си се оценяват както по изхода от DM, така и по рисковите фактори за CVD. Систематичен обзор включващ пациенти със DM е установил, че за срок от 12–14 месеца структурираните групови образователни програми са довели до клинично значимо подобрене на гликемичния контрол, познанията за DM, триглицеридните нива, BP, намаляване на броя на лекарствата и на самостоятелните грижи за себе си. Ползата за 2–4 години, включително намалена диабетна ретинопатия, е била очевидна при осигуряване на ежегодно включване в групови занимания.⁵⁶⁰ Систематичен обзор с метаанализ е показал, че структурираните групови програми за обучение на пациента на самостоятелни грижи за DM е редуцирал HbA1c, FPG и телесното тегло и е подобрил познанията за DM, уменията за самостоятелни грижи за себе си и самочувствието.⁵⁶¹ Друго проучване е сравнило ефективността на структурираните групови интервенции със структурираните индивидуални интервенции или обичайните грижи при пациенти със DM. Резултатите изразяващи се в редукция на HbA1c са били в полза на структурираните групови образователни програми в сравнение с контролите.⁵⁶² Проучвания върху образователни програми за полагане на грижи за себе си са показали, че те са рентабилни в дългосрочен аспект.⁵⁶³

Стратегиите за подобряване на самочувствието включващи индивидуални консултации, обаждания по телефона,

уеб-сесии и употреба на брошури са оценени в рамките на 11 проучвания. Клиничният изход е включвал нива на HbA1c, себе-ефикасност, ниво на познания върху DM и качество на живота. Част от проучванията са оценили допълнително вторични резултати под формата на риск от CVD. Тези проучвания са били проведени при пациенти със T1DM и със T2DM в системите за първични и за вторични грижи. Подобреното, постигнато със стратегии за подобряване на индивидуалните възможности, е включило себе-ефикасността, нивата на познаване на DM и качеството на живота. За нивата на HbA1c обаче не е била установено статистически значимо подобрене.⁵⁶⁴

Пациенти с пре-DM имат полза от структурирани интервенции за подобряване на себеувереността и обучение върху начина на живот с цел забавяне на прогресията към DM,^{565–567} а има и съобщения за благоприятни ефекти върху рисковите фактори за CVD, като BP и общ холестерол.^{82,568} Програмата за превенция на диабета (Diabetes Prevention Program) осигурява най-убедителните доказателства за превенция на DM при лица с пре-DM.⁵⁶⁹

При пациенти със DM след ACS, четири включени в систематичен обзор RCTs са оценили ефективността на структурираните интервенции за самоогрижване плюс интензифицирана комплексна програма за сърдечна рехабилитация. Обзорът прави извод, че понастоящем няма доказателства подкрепящи ефективността на комбинираните интервенции за насърчаването на поведението за самостоятелни грижи по отношение на клинични, психологични или поведенчески резултати.⁵⁷⁰ При пациенти подложени на PCI, едно ретроспективно проучване е установило, че пациенти със DM са имали полза от сърдечната рехабилитация по отношение на общата смъртност до степен подобна на тази при пациенти без DM.⁵⁷¹ Въпреки това, няколко проучвания са показали същевременно, че степента на използване на сърдечна рехабилитация е ниска при пациенти със DM.^{571,572}

Празнини в доказателствата

- Необходими са допълнителни изследвания за определяне на ефектите от структурирани групови и индивидуални програми за обучение на пациентите върху рисковите фактори за CVD.
- Ефектите върху микро- и макроваскуларните усложнения от съсредоточени върху пациента интервенции са неизвестни.
- Необходими са повече изследвания за разработване на силни комбинирани интервенции за самостоятелни грижи за себе си, включително оценка за рентабилността на обединени интервенции върху DM и CVD; бъдещи проучвания трябва да сравняват различни начини на осигуряване на стратегии за засилване на индивидуалното самочувствие.
- При пациенти със CVD и придружаващ DM трябва да бъдат изследвани препятствията пред сърдечната рехабилитация, а бъдещи проспективни проучвания трябва да изследват ползата от програми за сърдечна рехабилитация.
- Има нужда от оценка на програми за повишаване на себеувереността в различни етнически групи.
- Трябва да бъдат изследвани възможните разлики между мъжете и жените по отношение на оптималното осигуряване на грижи съсредоточени върху пациента, структурирано обучение и програми за самоогрижване.

Препоръки за съобразени с пациента грижи при лица с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти със DM се препоръчват групови структурирани образователни програми с цел подобряване на знанията за DM, гликемичния контрол, лечението на заболяването и даване на увереност на пациента. ^{560–562}	I	A
Препоръчват се съобразени с пациента грижи с цел улесняване на взаимния контрол и вземане на решения свързани с приоритетите и целите при пациента. ^{553,554,573}	I	C
Трябва да се взема предвид предоставяне на стратегии даващи увереност на пациента с цел засилване на себе-ефикасността, грижите за себе си и мотивацията при пациенти със DM. ^{564,574–579}	IIa	B

DM = захарен диабет.
^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

13. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Диагностика на нарушенията на глюкозния метаболизъм		
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се скринингът за възможен T2DM при пациенти със CVD да бъде започнат с HbA1c и FPG, а OGTT се добавя, когато HbA1c и FPG са неубедителни. ^{13–18}	I	A
Препоръчва се за диагностика на IGT да се използва OGTT. ^{24,16–22}	I	A
Препоръчва се, ако все още е несигурна, диагнозата DM да се базира на HbA1c и/или FPG, или на OGTT. ^{14,9,10,16–22}	I	B
Използване на лабораторни, електрокардиографски и образни изследвания за оценка на сърдечносъдовия риск при безсимптомни пациенти със DM		
Рутинно изследване на албуминурия е показано с цел идентификация на пациенти с повишен риск от развитие на бъбречна дисфункция или с висок риск от бъдещи CVD. ^{27,38}	I	B
ECG в покой е показана при пациенти със DM с диагностицирана хипертония или със суспекция за CVD. ^{38,39}	I	C
Не се препоръчва скрининг на дебелината интима–медия с каротиден ултразвук за оценка на CV риск. ^{62,73,78}	III	A
Не се препоръчва рутинно изследване на циркулиращи биомаркери за CV рисковата стратификация. ^{27,31,35–37}	III	B
Рисковите скорове разработени за общото население не се препоръчват за оценка на CV риск при пациенти със DM.	III	C
Промени в начина на живот при DM и пре-DM		
Спиране на тютюнопушенето водено от структурирани съвети се препоръчва при всички лица със DM и пре-DM. ^{27,117}	I	A
Препоръчва се намеса в начина на живот с цел забавяне или предотвратяване на конверсията от състояния на пре-DM към T2DM. ^{85,86}	I	A
Препоръчва се редукция на калорийния прием с цел понижаване на прекомерното телесно тегло при лица с пре-DM и DM. ^{82,83,89,90}	I	A
Умерена до енергична физическа активност, а именно комбинация от аеробни упражнения и упражнения за съпротивление за ≥ 150 min/седмица се препоръчват с цел превенция и контрол на DM, освен при противопоказания, като наличие на тежки коморбидности или ограничена очаквана продължителност на живота. ^{d 110,111–113,119}	I	A
Не се препоръчват добавки с витамини или микроелементи с цел намаляване на риска от DM или CVD при пациенти с DM. ^{79,120}	III	B
Гликемичен контрол при DM		
Препоръчва се прилагане на стриктен глюкозен контрол целящ почти нормален HbA1c ($<7.0\%$ или <53 mmol/mol) за намаляване на микроваскуларните усложнения при лица със DM. ^{145–149}	I	A
Препоръчват се индивидуализирани прицелни стойности на HbA1c в зависимост от продължителността на DM, коморбидностите и възрастта. ^{122,150}	I	A
Препоръчва се избягване на хипогликемия. ^{136,139,140,151}	I	C
Подход към кръвното налягане при пациенти със DM и пре-DM		
Цели на лечението		
Антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва при лица със DM, когато офисното BP е $>140/90$ mmHg. ^{155,178–180}	I	A
Препоръчва се пациентите с хипертония и DM да се лекуват по индивидуализиран начин: Прицелните стойности на BP включват понижаване на SBP до 130 mmHg и <130 mmHg, ако се понася, но не и <120 mmHg. При по-стари хора (на възраст >65 години) прицелното SBP е в диапазона 130–139 mmHg. ^{155,159,160,181–183}	I	A
Препоръчва се постигане на прицелно DBP <80 mmHg, но не и <70 mmHg. ¹⁶⁰	I	C

Продължава

Продължение

Лечение и оценка		
Промени в начина на живот [загуба на тегло при наднормено тегло, физическа активност, ограничаване на алкохола, ограничаване на солта и повишена консумация на плодове (напр. 2–3 порции), зеленчуци (напр. 2–3 порции) и млечни продукти с ниско съдържание на мазнини] се препоръчват при пациенти със DM и пре-DM с хипертония. ^{161–163,166}	I	A
RAAS блокери (ACEi или ARB) се препоръчват в лечението на хипертония при пациенти със DM, особено при наличие на микроалбуминурия, протеинурия или LV хипертрофия. ^{167–170}	I	A
Препоръчва се лечението да започва с комбинация от RAAS блокери и калциев антагонист или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. ^{167–171}	I	A
Подход към дислипидемията с липидопонижаващи средства		
Цели		
При пациенти със T2DM с умерен CV риск се препоръчват прицелни стойности на LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL). ^{210–212}	I	A
При пациенти със T2DM с висок CV риск се препоръчват прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция на LDL-C с минимум 50%. ^{f 210–212}	I	A
При пациенти със T2DM с много висок CV риск се препоръчват прицелни стойности на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) или редукция на LDL-C с минимум 50%. ^{200,201,210}	I	B
При пациенти със T2DM се препоръчват като вторична цел прицелни стойности на не-HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) при пациенти с много висок CV риск и <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) при пациенти с висок CV риск. ^{213,214}	I	B
Лечение		
Статините се препоръчват като липидопонижаващо лечение на първи избор при пациенти със DM и повишени нива на LDL-C; приложението на статините се определя въз основа на CV рисков профил на пациента и препоръчваните прицелни нива на LDL-C (или не-HDL-C). ¹⁸⁷	I	A
Ако не е постигнато прицелно ниво на LDL-C се препоръчва комбинирана терапия с езетимиб. ^{200,201}	I	B
При пациенти с много висок CV риск с персистиращи повишени нива на LDL-C, въпреки лечението с максимално поносима статинова доза в комбинация с езетимиб, или при пациенти със статинова непоносимост, се препоръчва PCSK9 инхибитор. ^{203–206}	I	A
Статини не се препоръчват при жени с потенциал за забременяване. ^{189,190}	III	A
Антитромбоцитна терапия за първична превенция при DM		
При пациенти със DM с умерен CV риск не се препоръчва аспирин с цел първична превенция.	III	B
Глюкозопонижаващо лечение при DM		
SGLT2 инхибитори		
Емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел редукция на CV усложнения. ^{306,308,309,311}	I	A
Емпаглифлозин се препоръчва при пациенти със T2DM и CVD с цел редукция на смъртността. ³⁰⁶	I	B
GLP-1 RAs		
Лираглутид, семаглутид или дулаглутид се препоръчват при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел редукция на CV усложнения. ^{176,299–300,302–303}	I	A
Лираглутид се препоръчва при пациенти със T2DM и CVD или с много висок/висок CV риск с цел редукция на смъртността. ¹⁷⁶	I	B
Тиазолидиндиони		
Тиазолидиндиони не се препоръчват при пациенти със HF	III	A
DPP4 инхибитори		
Саксаглиптин не се препоръчва при пациенти със T2DM и висок риск от HF. ²⁹¹	III	B
Поведение при пациенти с DM и ACS или CCS		
ACEIs или ARBs са показани при пациенти със DM и CAD с цел редукция на риска от CV усложнения. ^{326,345–347}	I	A
Статинова терапия се препоръчва при пациенти със DM и CAD с цел редукция на риска от CV усложнения. ^{211,348}	I	A
Аспирин в доза 75–160 mg/ден се препоръчва като вторична превенция при пациенти със DM. ³⁴⁹	I	A
Лечение с P2Y12 рецепторните блокери тикагрелор или прасугрел се препоръчва при пациенти със DM и ACS за 1 година с аспирин, както и при подложените на PCI или CABG. ^{350,351}	I	A
Едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа се препоръчва при пациенти получаващи DAPT или перорална антикоагулантна монотерапия, които са с висок риск от гастроинтестинална хеморагия. ^{253,336,352}	I	A
Клопидогрел се препоръчва като алтернативна антитромбоцитна терапия в случай на аспиринова непоносимост. ³⁵³	I	B
Продължава		

Продължение

Коронарна реваскуларизация при пациенти със DM		
Препоръчва се да се прилагат едни и същи техники за реваскуларизация (напр. употреба на DES и радиален достъп за PCI, както и използване на лява артерия мамария интерна като графт при CABG) при пациенти с или без DM. ³⁴⁴	I	A
Препоръчва се проверка на бъбречната функция, ако пациентите са взели метформин неосредствено преди ангиография и метформин да бъде спрял при влошаване на бъбречната функция.	I	C
Лечение на HF при пациенти със DM		
ACEIs и бета-блокери са показани при симптомни пациенти със HFrEF и DM с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт. ^{458,461,473–476,497}	I	A
MRAs са показани при пациенти със HFrEF и DM, които остават симптомни, въпреки лечението с ACEIs и бета-блокери, с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт. ^{465,466}	I	A
Терапия с устройства като ICD, CRT или CRT-D се препоръчва при пациенти със DM, както при цялата популацията със HF. ^{479–481}	I	A
ARBs са показани при симптомни пациенти със HFrEF и DM, които не понасят ACEIs, с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт. ^{457,459,460}	I	B
Сакубитрил/валсартан е показан вместо ACEIs с цел редукция на риска от хоспитализация за HF и смърт при пациенти със HFrEF и DM, които остават симптомни, въпреки лечението с ACEIs, бета-блокери и MRAs. ^{421,471}	I	B
Диуретици се препоръчват при пациенти със HFrEF, HfmrEF или HFREF с признаци и/или симптоми на задръжка на течности с цел подобряване на симптоматиката. ⁴⁷⁸	I	B
Сърдечната реваскуларизация с CABG хирургия е показала подобни ползи за редукцията на дългосрочния риск от смърт при пациенти със HFrEF с и без DM и се препоръчва при пациенти с дву- или триклонова CAD, включваща сигнификантна стеноза на LAD. ⁴⁸²	I	B
Алискирен (директен ренинов инхибитор) не се препоръчва при пациенти със HFrEF и DM, поради по-висок риск от хипотония, влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия и инсулт. ⁴⁵⁵	III	B
Лечение на T2DM с цел намаляване на риска от HF		
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
SGLT2 инхибиторите (емпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин) са свързани с по-нисък риск от хоспитализация за HF при пациенти със DM и се препоръчват. ^{306,311,496}	I	A
Тиазолидиндионите (пиоглитазон и розиглитазон) са свързани с повишен риск от епизод на HF при пациенти със DM и не се препоръчват за лечение на DM при пациенти с риск за HF (или с предшестваща HF). ^{279,491–493}	III	A
DPP4 инхибиторът саксаглиптин е свързан с повишен риск от хоспитализация за HF и не се препоръчва за лечение на DM при пациенти с повишен риск за HF (или с предшестваща HF). ²⁹¹	III	B
Подход към аритмиите при пациенти с DM		
Перорална антикоагулация с NOAC, която се предпочита пред VKA, се препоръчва при пациенти със DM на възраст >65 години с AF и CHA2DS2-VASc скор ≥ 2 , ако не е противопоказана. ⁵⁰³	I	A
- Терапия с ICD се препоръчва при пациенти със DM със симптомна HF (New York Heart Association клас II или III) и LVEF $\leq 35\%$ след 3-месечна оптимална медикаментозна терапия с очаквана преживяемост най-малко 1 година при добър функционален статус. - Терапия с ICD се препоръчва при пациенти със DM с документирано камерно мъждене или хемодинамично нестабилна VT, за която липсват обратими причини и не е настъпила през първите 48 часа на MI.⁵⁰⁶	I	A
Бета-блокери се препоръчват при пациенти със DM със HF и след остър MI с LVEF <40% с цел превенция на внезапна сърдечна смърт. ⁵¹²	I	A
Диагностика и лечение на PAD при пациенти със DM		
Каротидна артериална болест		
При пациенти със DM и каротидна артериална болест се препоръчва използване на същия диагностичен процес и терапевтични варианти (консервативни, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без DM.	I	C
Показан е ежегоден скрининг за LEAD с клинична оценка и/или измерване на ABI.	I	C
При пациенти със DM се препоръчва обучение на пациента как да се грижи за долните си крайници и особено при тези с LEAD, дори и да са безсимптомни. Ранното разпознаване на тъканна загуба и/или инфекция и насочване към мултидисциплинарен тим и задължително, с цел по-голяма вероятност за спасяване на крайника. ⁵²²	I	C
Стойност на ABI <0.90 е диагностична за LEAD, независимо от симптомите. В случай на симптоматика има показания за допълнителна оценка, включително дуплекс ултразвук.	I	C
В случай на повишен ABI (>1.40) са показани други неинвазивни изследвания, включително TBI или дуплекс ултразвук.	I	C
Дуплекс ултразвук е показан като образен метод от първа линия за оценка на анатомията и хемодинамичния статус на артериите на долните крайници.	I	C
В случай на LEAD, когато се обмисля реваскуларизация, има показания за CT ангиография или маготно-резонансна ангиография.	I	C

Продължава

Продължение

Поведение при LEAD		
При пациенти със DM и симптомна LEAD се препоръчва антитромбоцитна терапия. ⁵⁴¹	I	A
Тъй като пациентите със DM и LEAD с много висок CV риск, е препоръчваната цел за LDL-C е <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) или редукция на LDL-C с най-малко 50%. ^{200,201,210}	I	B
При пациенти със DM и CLTI се препоръчва оценка на риска от ампутация; за тази цел е полезен Wifl скор. ^{h 494,522}	I	B
В случай на CLTI има показания за реваскуларизация, когато е възможна, с цел спасяване на крайника. ⁵⁴²	I	C
Превенция и лечение на СКД при пациенти със DM		
При пациенти със DM се провежда ежегоден скрининг за бъбречна недостатъчност чрез оценка на eGFR и на отношението албумин в урината:креатинин. ⁵⁴³	I	A
При пациенти със DM се препоръчва стриктен глюкозен контрол с прицелна стойност на HbA1c (<7.0% или <53 mmol/mol) с цел намаляване на микроваскуларните усложнения. ^{145–149}	I	A
Препоръчва се индивидуализирано лечение при пациенти с хипертония и DM, с прицелна стойност на SBP 130 mmHg и при нощна стойност <130 mmHg, но не и <120 mmHg. При по-стари хора (на възраст >65 години) прицелната стойност на SBP е в диапазона 130–139 mmHg. ^{155,159,181–183}	I	A
За лечение на хипертония при пациенти със DM се препоръчва RAAS блокер (ACEI или ARB), особено при наличие на протеинурия, микроалбуминурия или LVH. ^{167–170}	I	A
Лечението с SGLT2 инхибитор емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин е свързано с по-нисък риск от бъбречни последиствия и се препоръчва, ако eGFR е от 30 до <90 mL/min/1.73 m ² . ^{306,311,313,496}	I	B
Съобразени с пациента грижи при DM		
При пациенти със DM се препоръчват групови структурирани образователни програми с цел подобряване на знанията за DM, гликемичния контрол, лечението на заболяването и даване на увереност на пациента. ^{560–562}	I	A
Препоръчват се съобразени с пациента грижи с цел улесняване на взаимния контрол и вземане на решения свързани с приоритетите и целите при пациента. ^{553,554,573}	I	C

ABI = индекс глезен-мишница; ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ACS = остри коронарни синдроми; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; BP = кръвно налягане; CABG = коронарен артериален байпас графт; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години (по 2), Захарен диабет, Инсулт или транзиторна исхемична атака (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с имплантируем дефибрилатор; CT = компютърна томография; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DBP = диастолично кръвно налягане; DES = медикамент-излъчващ стент; DM = захарен диабет; DPP4 = дипептидил пептидаза-4; EAS = Европейско дружество по атеросклероза; ECG = електрокардиограма; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ESC = Европейско кардиологично дружество; FPG = кръвна захар на гладно; GLP1-RA = глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HAS-BLED = Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно междупродово нормализирано отношение, По-възрастни (>65 години), Едновременно употреба на лекарства/алкохол; HbA1c = хемоглобин A1c; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; HR = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; IGT = нарушен глюкозен толеранс; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; LEAD = артериални болести на долните крайници; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; MI = миокарден инфаркт; MRAs = инералкортикоид рецепторни антагонисти; NOAC = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти; OGTT = перорален глюкозо-толерансен тест; PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; RAAS = ренин-ангиотензин-алдостеронова система; SBP = систолно кръвно налягане; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; T2DM = захарен диабет тип 2; TBI = индекс палец-мишница; VKA = витамин К антагонист; VT = камерна тахикардия; Wifl = Рана, Исхемия и Инфекция на стъпалото.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c Често определяна цел при пациенти със затлъстяване със DM е загуба на около 5% от базалното тегло.

^d Препоръчва се всички лица да ограничат количеството време на бездвижване чрез периоди на прекъсване на бездвижването с умерена до енергична физическа активност в епизоди от ≥10 min (еквивалентни най-общо на 1000 крачки).

^e Вижте Таблица 7.

^f Вижте в Препоръки 2019 на ESC/EAS за поведение при дислипидемии за прицелни стойности на не-HDL-C и на аполипопротеин В.

^g Включващ диетолог и съдов специалист.

^h Вижте Таблица 12.

14. Приложение

Автори/присъединени членове на работната група:

Victor Aboyans, Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, France; **Clifford J. Bailey**, Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom; **Antonio Ceriello**, Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS MultiMedica, Milan, Italy; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Massimo Federici**, Department of Systems Medicine, University of Rome

Tor Vergata, Rome, Italy; **Gerasimos Filippatos**, University of Athens, Athens, Greece and University of Cyprus, Nicosia, Cyprus; **Diederick E. Grobbee**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, Netherlands; **Tina Birgitte Hansen**, Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; **Heikki V. Huikuri**, Internal Medicine, University of Oulu, Oulu, Finland; **Isabelle Johansson**, Cardiology Unit, Department of Medicine K2, Karolinska

Institute and Karolinska University Stockholm, Sweden; **Peter Jüni**, Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada; **Maddalena Lettino**, Cardiology, Cardiovascular Department, San Gerardo Hospital ASST Monza, Monza, Italy; **Nikolaus Marx**, Internal Medicine I, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; **Linda G. Mellbin**, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; **Carl J. Östgren**, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; **Bianca Rocca**, Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; **Marco Roffi**, Cardiology, University Hospitals, Geneva, Швейцария; **Naveed Sattar**, Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; **Petar M. Seferovic**, Heart Failure Center, Belgrade University Medical Center, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia; **Miguel Sousa-Uva**, Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Carnaxide, Portugal; **Paul Valensi**, Endocrinology Diabetology Nutrition, Jean Verdier Hospital, APHP, Paris Nord University, CINFO, CRNH-IdF, Bondy, France; **David C. Wheeler**, Department of Renal Medicine, University College London, London, United Kingdom.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Colin Baigent (Великобритания), Jean-Philippe Collet (Франция), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Chris P. Gale (Обединено кралство), Diederick E. Grobbee (Холандия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израел), Bela Merkely (Унгария), Christian Mueller (Швейцария), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Rhian M. Touyz (Обединено кралство).

Национални кардиологични дружества към ESC взели активно участие в процеса на ревизиране на 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

Армения: Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofig Jahangirov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Bharati Shivalkar; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Nabil Naser; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivan Gruev; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Petros M. Petrou; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Ales Linhart; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Per Hildebrandt; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Seppo Lehto; **Франция:** French Society of Cardiology, Jacques Mansourati; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Ramaz Kurashvili; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Csaba Lengyel; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Inga S. Thrainsdottir; **Израел:** Israel Heart Society, Doron Aronson;

Италия: Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aigul Raissova; **Косово (Република):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Saamai Abilova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Либия:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Молдова (Република):** Moldavian Society of Cardiology, Lilia David; **Черна гора:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Нидерландия:** Netherlands Society of Cardiology, An Ho Liem; **Северна Македония:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Gard Frodahl Tveitevaag Svingen; **Полша:** Polish Cardiac Society, Marianna Janion; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Marina Deljanin Ilic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Lubomira Fabryova; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Manuel F. Jiménez-Navarro; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Anna Norhammar; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Обединено кралство Великобритания и Северна Ирландия:** British Cardiovascular Society, Tahseen Ahmad Chowdhury.

15. Източници

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;**37**:S81-S90.
3. 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/ (June 14 2019).
4. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (June 14 2019).
5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care* 2019;**42**:S13-S28.
6. 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.
7. Cosson E, Hamo-Tchatchouang 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**:312-318.
8. Shahim B, Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Rydén 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.
9. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction

- and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140-2144.
10. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons-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**:72-77.
 11. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Rydén 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**:1171-1177.
 12. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Batfeld W, Kulzer B, Klinge A, Ludwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschöpe 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**:2923-2930.
 13. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;**117**:2172-2177.
 14. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Rydén L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:2770-2776.
 15. 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.
 16. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Nasman P, Rydén 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**:23-32.
 17. Roberts S, Barry E, Craig D, Airoldi 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, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Rydén 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**:1233-1240.
 19. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care* 2018;**41**:S13-S27.
 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**:1969-1977.
 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**:1365-1372.
 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**:67-73.
 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**:2215-2222.
 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**:477-486.
 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**:1720-1732.
 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**:2228-2237.
 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**:2315-2381.
 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**:876-883.
 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**:538-546.
 30. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki 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**:899-906.
 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, Björkelund 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, Kahonen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tsoetso 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**:1310-1320.
 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**:43-50.
 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**:1242-1248.
 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**:2259-2264.
 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**:617-622.
 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 Steno2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;**59**:2298-2307.
 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**:178-188.

39. Hadaegh F, Ehteshami-Afshar S, Hajebehrimi MA, Hajsheikhholeslami 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**:334-339.
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**:3040-3045.
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**:186-194.
42. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002;**51**:3524-3531.
43. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf 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**:1578-1584.
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**:307-312.
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**:713-721.
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**:65-71.
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**:1954-1961.
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**:1001-1010.
49. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001;**119**:1576-1581.
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**:342-348.
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**:2566-2571.
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**:2722-2727.
53. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, Czibik G, Volpi C, Canoui-Poitaine 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**:1704-1716.
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**:300-305.
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**:693-702.
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**:1398-1401.
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**:343-350.
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**:2538-2544.
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**:51-59.
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**:1053-1066.
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**:2126-2134.
62. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plachart 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**:2053-2062.
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. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penforis 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, Giannopoulos 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**:838-846.
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**:1313-1314.
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**:2234-2243.
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**:1547-1555.
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**:e1-e6.
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**:407-413.

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**:124-130.
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, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge 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**:3035-3087.
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**:2285-2290.
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**:396-403.
75. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Nishio M, Kasami R, Sakamoto K, Umayahara Y, Sumitsuiji 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**:399-405.
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**:1731-1735.
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**:1937-1944.
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, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:796-803.
79. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S38-S50.
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**:S120-S143.
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**:429-442.
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**:437-451.
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**:1637-1658.
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**:1526-1534.
85. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta 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**:1343-1350.
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**:474-480.
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**:452-461.
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**:866-875.
89. Hamdy O, Motalib 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**:1447-1463.
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**:145-154.
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, Sniehotta 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**:541-551.
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, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna 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**:344-355.
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**:2683-2693.
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**:266-278.
96. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán 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**:491-500.
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**:e1-e23.
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**:434-445.
101. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggion AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:309-318.
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, Bodansky 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**:1540-1550.
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**:11-22.
104. Locke A, Schneiderhan J, Zick SM. Diets for health: goals and guidelines. *Am Fam Physician* 2018;**97**:721-728.
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, Quirios 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, Groni 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, Voortman 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**:1513-1523.
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**:2618-2626.
107. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989;**321**:1432-1437.
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**:2053-2063.
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, Monninkhof 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**:1285-1295.
110. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Bjorsson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidebuchel 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**:1005-1033.
111. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaen 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**:1790-1799.
112. Church TS, Blair SN, Cocroham 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**:2253-2262.
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**:2065-2079.
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, Brusaferrero 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 Quirios J, Rolandsson 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, Netherrcott 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. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;**42**:416-426.
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**:S17-S33.
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, Bozиков V, Gitt AK, Jermendy G, Campagne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;**32**:381-386.
128. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battioi 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 glycemia. *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, Tendera 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 e9-e18.
 131. Hirakawa 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 Lekdorf 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**:48-57.
 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 glycemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism* 2014;**63**:1553-1561.
 134. Borg R, Kuonen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. HbA(1)c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;**54**:69-72.
 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, Waldenstrom A, Wedel H, Ryden 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, Bompont 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, Ryden L, Riddle MC, Probstfield 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 Lekdorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;**61**:58-65.
 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, Weinzimer 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**:2254-2263.
 144. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing 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**:55-73.
 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**:837-853.
 146. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-865.
 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**:631-642.
 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 long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
 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**:1577-1589.
 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**:465-472.
 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**:22-28.
 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**:3976-3986.
 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**:991-1006.
 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**:2799-2810, 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**:603-615.
 156. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Boussier 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**:1284-1285.
 157. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;**61**:517-525.
 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**:1228-1239.
 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**:3021-3104.
 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**:3-10.
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**:1299-1313.
 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**:1781-1797.
 165. Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:730-743.
 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**:1481-1486.
 167. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf 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**:1004-1010.
 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**:2091-2096.
 169. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristiansson 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**:2103-2111.
 170. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf 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**:77-85.
 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**:290-300.
 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**:893-898.
 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**:582-590.
 174. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;**355**: 1551-1562.
 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, Villamiel AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;**362**:1477-1490.
 176. Marso SP, Daniels GH, Brown-Franden 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**:311-322.
 177. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport2 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**:613-622.
 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**: 922-944.
 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**:2296-2304.
 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**:1565-1576.
 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**:1296-1303.
 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**:435-443.
 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; TASMINH Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:949-959.
 185. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, 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**:846-853.
 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**:581-590.
 188. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski 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**:255-262.
 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**:363-378.
 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**:1563-1574.
 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, Taskiran 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**:2999-3058.

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**:198-204.
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**:597-603.
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**:526-534.
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**:1580-1590.
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-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA* 2011;**305**:2556-2564.
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**:735-742.
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, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec 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**:2387-2397.
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**:1571-1582.
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**:1781-1792.
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**:1713-1722.
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**:941-950.
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**:2097-2107.
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**:618-628.
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**:493-498.
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**:157-166.
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, Rosenson 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**:319-335.
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**:1397-1405.
211. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhaln A, 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**:1670-1681.
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**:117-125.
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**:473-480.
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**:760-765.
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**:1769-1774.
217. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 2011;**105**:S43-S54.
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**:224-230.
219. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattoscio 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**:1220-1230.
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**:491-499.
221. Zaccardi F, Rocca B, Rizzi A, Ciminello A, Teofili 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**:902-909.
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**:402-410.

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**:802-807.
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**:1760-1776.
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**:600-606.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**:1849-1860.
228. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-dose 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**:659-670.
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**:306-313.
230. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope 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**:1036-1046.
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**:1529-1539.
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**:231-241.
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**:387-399.
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**:1672-1686f.
235. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;**125**:375-380.
236. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, Ciuffardini 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**:503-509.
237. Ng AC, Delgado V, Djaber 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**:9-47.
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, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul L, Vulic 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**:633-644.
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**:43-48.
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**:2015-2023.
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**:e409-e416.
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**:647-656.
244. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetes with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int* 2017;**91**:982-988.
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**:1724-1733.
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**:951-964.
247. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden 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**:216-223.
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**:580-591.
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**:2969-2974.
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**:466-470.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**:1880-1890.
252. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos 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**:119-177.
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 K, 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 Zamora-

- no 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**:267-315.
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**:2949-3003.
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, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Gitt AK, 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**:1575-1585.
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**:2545-2559.
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**:129-139.
259. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillou 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**:983-990.
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**:57-65.
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**:1512-1515.
262. Rietsinger 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 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:627-633.
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**:650-661.
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 insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2010;**96**:1622-1626.
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**:178-180.
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**:1255-1261.
267. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation* 2008;**117**:2523-2533.
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, Pirrallo 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**:1599-1605.
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**:5-33.
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**:543-551.
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**:2529-2540.
272. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless 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**:740-751.
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**:179-190.
274. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Silman 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**:329-335.
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**:1160-1171.
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, Holzhauer 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 nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;**362**:1463-1476.
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, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha 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**:1279-1289.
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**:1772-1780.

281. Wilcox R, Boussier 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**:865-873.
282. Kerner 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**:1321-1331.
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**:2773-2778.
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 AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Iannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scaranca C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglia 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**:887-897.
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**:2457-2471.
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**:290-296.
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**:14-31.
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, Doaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryde LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:319-328.
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**:723-732.
291. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick 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**:1317-1326.
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**:1327-1335.
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**:232-42.
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**:69-79.
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**:351-361.
296. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederick 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**:1579-1588.
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**:2247-2257.
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**:839-848.
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**:1834-1844.
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/NEJMoa1901118. 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**:1519-1529.
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**:2022-2031.
303. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atsuo 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 P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz 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**:121-130.
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**:849-870.
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**:2117-2128.
307. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME[®] trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:1526-1534.
308. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erond N, Desai M, Shaw W, Vercruysse 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**:387-393.
309. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Cana-

- gliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644-657.
310. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Paterno 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**:347-357.
 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**:31-39.
 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**:2295-2306.
 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**:3192-3200.
 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**:1333-1339.
 316. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;**60**:215-225.
 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**:939-940.
 318. Bailey CJ, Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: insights from recent outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:3-14.
 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**:1340-1349.
 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**:103-110.
 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**:409-418.
 323. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalo-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**:2129-2200.
 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**:2227-2236.
 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**:65-70.
 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**:2202-2212.
 327. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley 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**:1309-1321.
 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**:2038-2045.
 329. Gilbert BW, 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**:509-512.
 330. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk 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**:1657-1661.
 332. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cockinos 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**:279-288.
 333. Meiszerics Z, Konyi A, Hild G, Szarszegi 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**:649-657.
 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 (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**:1294-1301.
 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**:213-260.
 337. Dasgupta A, Steinhilbl 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**:1359-1363.
 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**:1626-1636.
 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 PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:3006-3016.
 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**:2732-2740.
 341. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno 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**:9-19.
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, Pogossova N, Dans AL, Lanus F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319-1330.
 343. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus 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**:205-218.
 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**:87-165.
 345. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, 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**:293-302.
 346. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer 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**:669-677.
 347. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyer 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**:1575-1581.
 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**:1409-1415.
 349. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
 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**:1045-1057.
 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**:2001-2015.
 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**:71-86.
 353. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329-1339.
 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**:293-303.
 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**:2155-2166.
 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**:1791-1800.
 357. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guermontprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1543-1550.
 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**:2503-2515.
 359. Schwartz L, Bertolet 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**:166-173.
 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**:1511-1520.
 361. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson 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**:106-111.
 362. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle 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**:737-746.
 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**:808-816.
 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**:432-440.
 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**:2375-2384.
 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**:1189-1197.
 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**:1006-1013.
 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, Kamalesh 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**:939-948.
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**:310-318.
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 ML, 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**:1204-1212.
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, Noisieux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaeert 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**:2223-2235.
373. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, 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**:2995-3006.
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**:819-827.
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**:853-872.
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**:515-524.
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**:539-545.
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-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med* 2016;**375**:2540-2549.
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**:437-446.
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. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2018;**378**:2069-2077.
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**:20-26.
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 sirolimus-eluting 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**:30-38.
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**:2717-2726.
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**:152-161.
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**:483-491.
388. Thiele H, Neumann-Schneiderwind 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**:2324-2331.
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, Varnauskas 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**:563-570.
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**:119-126.
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**:331-341.
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**:1213-1222.
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 follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:2821-2830.
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**:629-638.
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**:961-972.
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**:2198-2206.
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**:2177-2185.
 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**:1426-1432.
 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**:999-1009.
 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**:1079-1088.
 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**:2388-2394.
 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**:611-612, 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**:605-612.
 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**:1628-1637.
 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**:938-948.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**:2154-2162.
 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**:1879-1884.
 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**:1614-1619.
 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**:2020-2026.
 413. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico 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**:213-218.
 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**:349-357.
 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**:281-287.
 416. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgerirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryde L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;**28**:612-616.
 417. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis 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**:1574-1585.
 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**:494-503.
 419. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;**336**:525-533.
 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 left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;**362**:767-771.
 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**:993-1004.
 422. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;**114**:397-403.
 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**:1956-1964.
 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**:759-766.
 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**:671-678.
 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**:54-65.
 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**:1595-1600.
 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**:923-931.
 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**:1404-1416.
 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**:545-549.
 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**:1377-1385.

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**:724-735.
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**:777-781.
435. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, 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**:744-758.
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**:72-82.
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, Kavaliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic 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**:613-625.
438. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;**36**:1718-1727.
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**:412-419.
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**:699-703.
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**:1530-1536.
442. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl 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, Wanner 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**:4243-4254.
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**:416-423.
445. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen 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**:1186-1190.
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**:1146-1155.
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**:1793-1799.
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, Shiriha OS, Vita JA. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;**124**:444-453.
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**:870-875.
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**:334-341.
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**:1943-1949.
453. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kocksammer 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**:1331-1340.
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**:373-377.
455. Gheorghiade 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**:1125-35.
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**:149-151.
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 left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-776.
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**:83-89.
459. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha 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**:1840-1848.
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**:1414-1421.
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**:2-8; discussion 26-30.
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**:1529-1538.
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**:1967-1978.
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**:821-826.
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**:709-717.
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**:11-21.
 467. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghiade 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**:2105-2114.
 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**:271-305.
 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**:573-579.
 470. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;**88**:1135-1143, 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 JJV, 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**:333-340.
 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**:192-202.
 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**:159-167.
 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**:469-479.
 476. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi 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**:2194-2199.
 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**:310-316.
 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**:2140-2150.
 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**:769-773.
 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**:1221-1230.
 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, Castelvaccchio 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**:725-734.
 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**:699-704.
 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**:2345-2351.
 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**:583-590.
 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**:395-402.
 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**:145-154.
 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**:39-47.
 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**:1737-1743.
 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**:1096-1105.
 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**:115-128.
 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**:2125-2135.
 494. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S86-S104.
 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**:8-17.
 496. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy 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**:323-334.
 497. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, 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**:914-922.
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, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:69-77.
 499. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola P; 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**:500-508.
 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**:168-174.
 501. Pallisgaard JL, Schjerner AM, Lindhardt TB, Procida 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**:621-627.
 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**:1128-1135.
 503. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks 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, Rosenhk 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**:2893-2962.
 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, Ilesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;**16**:1257-1283.
 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**:2281-2329.
 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**:2793-2867.
 507. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;**26**:2142-2147.
 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**:2591-2595.
 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**:161-168.
 510. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;**136**:205-212.
 511. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm 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**:1396-1403.
 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**:1738-1747.
 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**:840-844.
 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**:2370-2375.
 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**:476-484.
 516. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;**32**:1851-1856.
 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**:2455-2461.
 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**:2169-2178.
 519. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;**29**:1330-1336.
 520. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;**47**:243-61.
 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**:2873-2926.
 522. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert 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**:763-816.
 523. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;**116**:1509-1526.
 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**:482-487.
 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**:977-982.
 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**:3501-3508.
 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**:116-125.
 528. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, de Backer G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AR, 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, Witteman 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 metaanalysis. *JAMA* 2008;**300**:197-208.
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**:2890-2909.
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**:1197-1203.
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, Vanassche 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**:219-229.
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**:135-144.
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**:363-377.
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**:307-314.
536. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuo 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**:2538-2542.
537. Hinchcliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fittidge 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**:136-144.
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-Ayeeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;**63**:1099-1107.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, Voeks 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**:755-763.
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**:325-425.
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**:1-150.
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, S1-S305.
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**:1029-1064.
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**:694-700.
547. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;**9**:529-550.
548. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus 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**:323-334.
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**:749-761.
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**:462-472.
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**:1677-1686.
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**:1613-1624.
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**:804-818.
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**:2166-2178.

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**:e48-e74.
560. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management 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**:1027-1039.
563. Lian JX, McGhee SM, Chau J, Wong CKH, Lam CLK, Wong WCW. Systematic review on the cost-effectiveness of self-management education programme for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;**127**:21-34.
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**:97-110.
565. Chen MF, Hung SL, Chen SL. Empowerment program for people with prediabetes: a randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2017;**25**:99-111.
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**:18-27.
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: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;**64**:338-47.
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**:393-403.
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**:1458-1472.
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**:145-149.
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**:248-251.
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**:28-35.
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**:211-217.
578. Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nurs* 2009;**65**:2118-2130.
579. Wu HC, Tan SE, Yeh CH, Wu SM. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Science J* 2011;**8**:215-219.