

Препоръки за поведение при сърдечно-съдови болести при пациенти с диабет

Разработено от работната група за лечение на сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет на Европейското дружество по кардиология (ESC)

Автори/членове на работната група: Nikolaus Marx *†, (Председател) (Германия), Massimo Federici *†, (Председател) (Италия), Katharina Schütt ‡, (Координатор на работната група) (Германия), Dirk Müller-Wieland ‡, (Координатор на работната група) (Германия), Ramzi A. Ajjan  (Великобритания), Manuel J. Antunes  (Португалия),  Ruxandra M. Christodorescu (Румъния), Carolyn Crawford (Великобритания),  Emanuele Di Angelantonio (Великобритания/Италия), Björn Eliasson  (Швеция),  Christine Espinola-Klein (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Martin Halle  (Германия), William G. Herrington  (Великобритания), Alexandra Kautzky-Willer  (Австрия), Ekaterini Lambrinou (Кипър), Maciej Lesiak  (Полша), Maddalena Lettino  (Италия), Darren K. McGuire  (САЩ), Wilfried Mullens (Белгия), Bianca Rossa  (Италия), Naveed Sattar  (Великобритания), и ESC Scientific Document Group

* **Автори-кореспонденти:** Nikolaus Marx, Department of Internal Medicine I, Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany. Tel: +49 241 80-89300, E-mail: nmarx@ukaachen.de; и Massimo Federici, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, and Center for Atherosclerosis, Policlinico Tor Vergata, Rome, Italy. Tel: +39 06 20902085, E-mail: federicm@uniroma2.it

† Двамата председатели допринесоха еднакво за документа и са съвместни автори.

‡ Двамата координатори на работните групи допринесоха еднакво за документа.

Принадлежностите на автора/члена на работната група са изброени в информацията за авторите.

Комитети по клинични практически препоръки на ESC (Clinical Practice Guidelines, CPG): списък в приложението.

Комитети на под-специалности в ESC, участвали в разработването на този документ:

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

Съвети: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension.

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

Пациентски форум

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) е публикувано само за лична и образователна употреба. Не е разрешено търговско използване. Някаква част от този документ не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено при подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност. Препоръките на ESC представят възгледите на ESC и са изготвени след внимателно разглеждане на научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Препоръките на ESC и всякакви други официални препоръки или насоки, издадени от съответните органи за обществено здравеопазване, особено свързаните с добро използване на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло под внимание Препоръките на ESC, при упражняване на клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това препоръките на ESC не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с нея/него, а когато е подходящо и/или необходимо – с болногледача на пациента. Препоръките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани препоръки или насоки, издадени от компетентните органи за обществено здравеопазване, за да управляват случая на всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения. Отговорност на здравния специалист е също така да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия към момента на предписване.

© Автор(и) 2023. Публикувано от Oxford University Press от името на European Society of Cardiology. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля изпратете имейл до: journals.permissions@oup.com

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• AstraZeneca • **teva** • **sopharma** • **SERVIER** • **Pfizer** • MEDOCHEMIE •

Рецензенти: Eva Prescott, (Координатор на рецензиите на Clinical Practice Guidelines) (Дания), Francesco Cosentino, (Координатор на рецензиите на Clinical Practice Guidelines) (Швеция), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Sotiris Antoniou (Великобритания), Riccardo Asteggiano (Италия), Iris Baumgartner (Швейцария), Sergio Buccheri (Швеция), Hector Bueno (Испания), Jelena Celutkienė (Литва), Alaide Chieffo (Италия), Christina Christersson (Швеция), Andrew Coats (Великобритания), Bernard Cosyns (Белгия), Martin Czerny (Германия), Christi Deaton (Великобритания), Volkmar Falk (Германия), Brian A. Ference (Великобритания), Gerasimos Filippatos (Гърция), Miles Fisher (Великобритания), Heikki Huikuri (Финландия), Borja Ibanez (Испания), Tiny Jaarsma (Швеция), Stefan James (Швеция), Kamlesh Khunti (Великобритания), Lars Køber (Дания), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Basil S. Lewis (Израел), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), John William McEvoy (Ирландия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Richard Mindham (Великобритания), Lis Neubeck (Великобритания), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Gianfranco Parati (Италия), Agnes A. Pasquet (Белгия), Carlo Patrono (Италия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Amina Rakisheva (Казахстан), Xavier Rossello (Испания), Peter Rossing (Дания), Lars Rydén (Швеция), Eberhard Standl (Германия), Lale Tokgozoglu (Турция), Rhian M. Touyz (Канада/Великобритания), Frank Visseren (Нидерландия), Massimo Volpe (Италия), Christiaan Vrints (Белгия), and Adam Witkowski (Полша)

Всички експерти, участващи в разработването на тези препоръки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и едновременно публикувани в допълнителен документ към препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/Guidelines

SD Вижте European Heart Journal онлайн за допълнителни документи, които включват основна информация и таблици с доказателства.

Редактор: Проф. д-р Нина Гочева, д.м. - почетен член на Дружество на кардиолозите в България, главен редактор на списание "Българска кардиология"

Публикувано онлайн преди отпечатването на 25 август 2023 г.

Ключови думи Препоръки • Болести на аортата и периферните артерии • Аритмии • Предсърдно мъждене • Сърдечно-съдови заболявания • Оценка на сърдечно-съдовия риск • Хронично бъбречно заболяване • Коронарна артериална болест • Захарен диабет • Сърдечна недостатъчност • Грижа, ориентирана към пациента • Фармакологично лечение • Превенция • Рискови фактори •

Съдържание

	Стр.		Стр.
1. Предисловие	8	5.1.1. Намаление на телесното тегло	20
2. Въведение	8	5.1.2. Промяна в диетата или храненето	20
2.1. Централна фигура	10	5.1.3. Увеличаване на физическата активност и упражненията	21
2.2. Кое е ново	11	5.1.4. Отказ от тютюнопушене	21
3. Диагностика на диабета	15	5.2. Гликемични цели	22
3.1. Лабораторни критерии за диагностициране на диабет и предиабет	15	5.2.1. Роля на гликирания хемоглобин	22
3.1.1. Глюкоза на гладно	15	5.2.2. Допълнителни гликемични цели	22
3.1.2. Двучасов перорален тест за глюкозен толеранс и случайна глюкоза	15	5.2.3. Гликемичен контрол след съдови инциденти	22
3.1.3. Гликиран хемоглобин	16	5.3. Намалване на риска от атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания чрез глюкозопонижаващи лекарства при диабет	23
3.2. Класификация на диабета	17	5.3.1. Глюкозопонижаващи медикаменти със сърдечно-съдова ефикасност, демонстрирана в специални проучвания за сърдечно-съдови резултати	23
3.2.1. Диабет тип 1	17	5.3.1.1. Инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2	23
3.2.2. Диабет тип 2	17	5.3.1.2. Агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор	24
3.2.3. Моногенен диабет	17	5.3.1.3. Пиоглитазон	26
3.2.4. Вторичен диабет и стресова хипергликемия	17	5.3.2. Глюкозопонижаващи лекарства със сърдечно-съдова безопасност, но без нарастваща ефикасност, демонстрирани в специализирани проучвания на сърдечно-съдовите резултати	26
3.2.5. Гестационен диабет	17	5.3.2.1. Инхибитори на дипептидил пептидаза-4	26
3.2.6. Допълнителна под-групова класификация на диабет тип 2	17	5.3.2.2. Ликсисенатид и ексенатид	26
3.3. Скрининг за диабет	17	5.3.2.3. Инсулин	26
4. Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет тип 2	18	5.3.2.4. Глимепирид	27
4.1. Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет тип 2	18	5.3.3. Сърдечно-съдови съображения при по-старите лекарства за понижаване на глюкоза, които не са тествани в специални проучвания за сърдечно-съдов изход	27
4.1.1. Сърдечно-съдови рискови категории при диабет тип 2	18		
4.1.2. SCORE2-Diabetes: изчисляване на 10-годишния риск от сърдечно-съдови заболявания	18		
5. Намалване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет: цели и лечения	19		
5.1. Начин на живот и диабет	19		

5.3.3.1. Метформин	27	6.2.2.3. Реперфузионни стратегии при	43
5.3.3.2. Сулфониурейни препарати	27	миокарден инфаркт с ST-елевация	
5.3.4. Специални съображения	27	6.2.2.4. Оптимално време за инвазивна стратегия	
5.3.4.1. Хипогликемия и сърдечно-съдов риск	27	при остър коронарен синдром без ST-елевация	43
5.3.4.2. Ефекти върху телесното тегло	28	6.3. Ишемия без обструктивна коронарна артериална	
5.3.5. Последници от резултатите от проучвания за		болест при диабет	44
сърдечно-съдови резултати при лекарства за		7. Сърдечна недостатъчност и диабет	44
понижаване на глюкозата	28	7.1. Определение и патофизиология	44
5.4. Кръвно налягане и диабет	30	7.2. Епидемиология и прогноза	44
5.4.1. Скрининг и диагностика	30	7.3. Скрининг и диагностика	45
5.4.2. Лечебни цели	30	7.4. Лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти с	
5.4.3. Лечение на хипертонията	31	диабет	46
5.4.3.1. Ефекти от намесата в начина на живот и		7.4.1. Лечение на сърдечна недостатъчност с намалена	
загубата на телесно тегло	31	фракция на изтласкване	46
5.4.3.2. Видове фармакологично лечение при		7.4.1.1. Инхибитори на натрий-глюкозен ко-	
пациенти с диабет	32	транспортен-2	47
5.4.3.3. Промени на кръвното налягане с		7.4.1.2. Ангиотензин-рецепторен инхибитор на	
глюкозопонижаващи средства	32	неприлизин и инхибитори на ангиотензин-	
5.4.4. Полово-специфични аспекти	32	конвертиращия ензим	47
5.5. Липиди и диабет	33	7.4.1.3. Минералокортикоидни рецепторни	
5.5.1. Цели на лечението	33	антагонисти	47
5.5.2. Липидопонижаващи средства	33	7.4.1.4. Бета-блокери	47
5.5.2.1. Статини	33	7.4.1.5. Ангиотензин-II рецепторни блокери	47
5.5.2.2. Езетимиб	33	7.4.1.6. Ивабрадин	48
5.5.2.3. Инхибитори на пропротеин конвертазен		7.4.1.7. Хидралазин и изосорбид динитрат	48
субтилизин/кексин тип 9	34	7.4.1.8. Дигоксин	48
5.5.2.4. Фибрати и други TG-понижаващи		7.4.1.9. Диуретици	48
лекарства	34	7.4.1.10. Терапия с устройства и хирургия	48
5.5.3. Нови холестерол-понижаващи лекарства	34	7.4.2. Лечение на сърдечна недостатъчност с леко	
5.5.3.1. Инклизиран	34	намалена фракция на изтласкване	48
5.5.3.2. Бемпедоева киселина	34	7.4.3. Лечение на сърдечната недостатъчност със	
5.6. Анти тромботична терапия и диабет	35	запазена фракция на изтласкване	49
5.6.1. Пациенти без анамнеза за симптомно		7.5. Профил на безопасност на глюкоза-понижаващите	
атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или		средства при пациенти със сърдечна недостатъчност и	
реваскуларизация	35	диабет	49
5.6.2. Пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово		7.5.1. Инхибитори на натрий-глюкозен ко-	
заболяване и/или реваскуларизация без показания за		транспортен-2	49
дългосрочна перорална антикоагулация	36	7.5.2. Агонисти на глюкагоно-подобния пептид-1	
5.6.2.1. Хронични коронарни синдроми	36	рецептор	51
5.6.2.2. Остър коронарен синдром	37	7.5.3. Инхибитори на дипептидил пептидаза-4	51
5.6.2.2.1. Пери-процедурен подход	37	7.5.4. Инсулин	51
5.6.2.2.2. След-процедурен подход	37	7.5.5. Метформин	51
5.6.2.2.3. Удължаване на DAPT след ОКС	37	7.5.6. Сулфониурейи	51
5.6.2.2.4. Съкращаване или де-ескалация		7.5.7. Тиазолидиндиони	51
на DAPT след ОКС при диабет	37	7.5.8. Специални съображения: хипогликемия и риск	
5.6.3. Пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово		от хоспитализация за сърдечна недостатъчност	51
заболяване и/или реваскуларизация, изискващи		8. Аритмии: предсърдно мъждене, камерни	
дългосрочна перорална антикоагулация	39	аритмии и внезапна сърдечна смърт при диабет	54
5.6.4. Превенция на стомашно-чревната хеморагия	39	8.1. Предсърдно мъждене и диабет	54
5.7. Многофакторен подход за управление на рисковите		8.1.1. Епидемиология на предсърдното мъждене и	
фактори при диабет	39	връзката му с диабета	54
6. Лечение на коронарна артериална болест и		8.1.2. Скрининг и лечение на предсърдно мъждене	
диабет	41	при пациенти с диабет	54
6.1. Хронични коронарни синдроми и диабет	41	8.1.3. Предотвратяване на инсулт при пациенти с	
6.1.1. Клинична изява	41	предсърдно мъждене и диабет	56
6.1.2. Скрининг и диагноза	41	8.2. Камерни аритмии и риск от внезапна сърдечна смърт	
6.1.3. Подход	42	при диабет	56
6.1.3.1. Фармакотерапия	42	9. Хронични бъбречни заболявания и диабет	57
6.1.3.1.1. Глюкоза-понижаващо лечение	42	9.1. Дефиниции, стадиране и скрининг за хронично	
6.1.3.1.2. Други лекарства	42	бъбречно заболяване	57
6.1.3.2. Реваскуларизация	42	9.2. Управление на риска от сърдечно-съдови заболявания	
6.2. Остри коронарни синдроми и диабет	42	и бъбречна недостатъчност при пациенти с хронично	
6.2.1. Клинична картина и диагноза	42	бъбречно заболяване и диабет	58
6.2.2. Подход	42	9.3. Кръвно налягане и гликемичен контрол при пациенти	
6.2.2.1. Фармакотерапия	42	с диабет и хронично бъбречно заболяване	61
6.2.2.2. Контрол на глюкозата при пациенти с		9.4. Роли на анти тромботичната терапия и инвазивните	
остър коронарен синдром	43	стратегии за управление на атеросклеротичното	
		сърдечно-съдово заболяване при пациенти с диабет и	
		хронично бъбречно заболяване	61

10. Аортни и периферни артериални заболявания и диабет

10.1. Влиянието на диабета върху периферната атеросклероза

10.1.1. Диабет и артериална болест на долните крайници

10.1.2. Диабет и каротидна болест

10.2. Диабет и аортна аневризма

11. Диабет тип 1 и сърдечно-съдови заболявания

11.1. Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет тип 1

11.2. Управление на сърдечно-съдовия риск

11.2.1. Упражнение и начин на живот

11.2.2. Понижаване на липидите

11.2.3. Кръвно налягане

11.2.4. Антиагрегантна терапия

11.3. Средства за понижаване на глюкозата освен инсулин

11.4. Бъбречна защита при диабет тип 1

12. Грижа за конкретния пациент

13. Практическо ръководство

14. Ключови послания

15. Празници в доказателствата

16. Полови различия

17. Послания "Какво да правим" и "Какво да не правим" от Препоръките

18. Показатели за качество

19. Допълнителни данни

20. Декларация за наличност на данни

21. Информация за авторите

22. Приложение

23. Благодарности

24. Литература

Таблицы с препоръки

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за диагностициране на диабет.....

Препоръки Таблица 2 – Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет тип 2.....

Препоръки Таблица 3 – Препоръки за намаляване на тежкото при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване.....

Препоръки Таблица 4 – Препоръка за хранене при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване.....

Препоръки Таблица 5 – Препоръки за физическа активност/упражнения при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване.....

Препоръки Таблица 6 – Препоръки за спиране на тютюнопушенето при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване.....

Препоръки Таблица 7 – Препоръки за гликемични цели при пациенти с диабет.....

Препоръки Таблица 8 – Препоръки за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 и атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване за намаляване на сърдечно-съдовия риск.....

Препоръки Таблица 9 – Препоръки за глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 без атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или тежко увреждане на таргетни органи с цел намаляване на сърдечно-съдовия риск.....

Препоръки Таблица 10 – Препоръки за контрол на кръвното налягане при пациенти с диабет.....

Препоръки Таблица 11 – Препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с диабет.....

62	Препоръки Таблица 12 – Препоръки при пациенти с диабет без анамнеза за симптоматично атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или реваскуларизация.....	35
62	Препоръки Таблица 13 – Препоръки за антиагрегантна терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром без показания за дългосрочна перорална антикоагулация.....	38
62	Препоръки Таблица 14 – Препоръки за антитромботична терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром, и/или постперкутанна коронарна интервенция, нуждаещи се от дългосрочна перорална антикоагулация	39
64	Препоръки Таблица 15 – Препоръки за стомашна протекция при пациенти с диабет, приемащи антитромботични лекарства.....	39
64	Препоръки Таблица 16 – Препоръки за многофакторен подход при пациенти с диабет тип 2 със и без сърдечно-съдово заболяване.....	40
64	Препоръки Таблица 17 – Препоръки за реваскуларизация при пациенти с диабет.....	42
65	Препоръки Таблица 18 – Препоръки за гликемичен контрол при пациенти с диабет и остър коронарен синдром..	43
65	Препоръки Таблица 19 – Препоръки за скрининг и диагностика на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет.	46
66	Препоръки Таблица 20 – Препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване и диабет	48
66	Препоръки Таблица 21 – Препоръки за лечение на сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет и левокамерна фракция на изтласкване над 40%.....	49
66	Препоръки Таблица 22 – Препоръки за глюкоза-понижаващи лекарства при пациенти с диабет тип 2 с и без сърдечна недостатъчност.....	52
66	Препоръки Таблица 23 – Препоръки, когато има предсърдно мъждене, при пациенти с диабет.....	56
66	Препоръки Таблица 24 – Препоръки за пациенти с хронично бъбречно заболяване и диабет.....	61
66	Препоръки Таблица 25 – Препоръки за периферни артериални и аортни заболявания при пациенти с диабет.....	64
66	Препоръки Таблица 26 – Препоръки за пациенти с диабет тип 1.....	66
66	Препоръки Таблица 27 – Препоръки за персонализирани грижи при диабет.....	68

Стр.

Списък на таблиците

9	Таблица 1 Класове препоръки	9
9	Таблица 2 Доказателствени нива	9
11	Таблица 3 Нови препоръки	11
14	Таблица 4 Ревизирани препоръки	14
15	Таблица 5 Ревизирани концепции в Препоръки 2023	15
16	Таблица 6 Биохимични диагностични критерии за диабет и предиабет според Световната здравна организация и Американската диабетна асоциация	16
18	Таблица 7 Сърдечносъдови рискови категории при диабет тип 2	18
31	Таблица 8 Измерване на кръвното налягане	31
44	Таблица 9 Фенотипове на сърдечна недостатъчност според разпределението на фракцията на изтласкване	44
44	Таблица 10 Рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет	44
57	Таблица 11 KDIGO стадии по степен на гломерулна филтрация и категорични съотношения албумин към креатинин в урината с цветна диаграма за риск от започване на поддържаща бъбречно-заместителна терапия	57
71	Таблица 12 "Какво да правим" и "Какво да не правим"	71

Списък на фигурите

Фигура 1 Лечение на сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет тип 2: клиничен подход и ключови препоръки.....	10
Фигура 2 Диагностика на диабет и пред-диабет.....	16
Фигура 3 Сърдечно-съдови рискови категории при пациенти с диабет тип 2.....	19
Фигура 4 Просто ръководство за гликемичните цели при пациенти с диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания.....	23
Фигура 5 Мета-анализ на сърдечно-съдови резултати от изпитвания на инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспорт-2 сред пациенти с диабет тип 2 със или с висок риск от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване.....	24
Фигура 6 Мета-анализ на проучвания за сърдечно-съдови резултати с агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор (анализ на чувствителността при премахване на ELIXA). Риск от големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития и неговите компоненти.....	25
Фигура 7 Глюкоза-понижаващо лечение за пациенти с диабет тип 2 за намаляване на сърдечно-съдовия риск въз основа на наличието на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване/тежко увреждане на таргетен орган и 10-годишна оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване чрез SCORE2-Diabetes.....	28
Фигура 8 Глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 и атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване за намаляване на сърдечно-съдовия риск.....	29
Фигура 9 Скрининг и диагностика на хипертонията при пациенти с диабет.....	31
Фигура 10 Препоръчителни цели за липопротеините с ниска плътност и холестерола по сърдечно-съдови рискови категории при пациенти с диабет тип 2.....	33
Фигура 11 Механизми, допринасящи за нарушено активиране на тромбоцитите и атеротромбоза при пациенти с диабет.....	36
Фигура 12 Препоръки за антиагрегантна терапия при пациенти с диабет с остър или хроничен коронарен синдром, подложени на перкутанна коронарна интервенция или коронарен артериален байпас без показания за дългосрочна перорална антикоагулация.....	38
Фигура 13 Оценка на компонентите на рисковите фактори за начина на живот и поетапни препоръки за начина на живот при пациенти с диабет.....	41
Фигура 14 Диагностичен алгоритъм за сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет.....	45
Фигура 15 Абсолютно намаляване на риска с инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспорт-2 по отношение на пациентския риск на базата на честотата на свързаните със сърдечна недостатъчност крайни точки в плацебо групата на съответните изпитвания.....	50
Фигура 16 Глюкоза-понижаващо лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност и диабет тип 2.....	53
Фигура 17 Скрининг за предсърдно мъждене при пациенти с диабет.....	55
Фигура 18 Фармакологичен подход за намаляване на риска от сърдечно-съдова или бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване....	59
Фигура 19 Абсолютни ползи и вреди от инхибиторите на натрий-глюкозен ко-транспорт-2 при пациенти със и без диабет.....	60
Фигура 20 Скрининг и лечение за артериална болест на долните крайници при пациенти с диабет.....	63
Фигура 21 Персонализирани грижи при пациенти с диабет със или без сърдечно-съдово заболяване.....	67

Стр.

Съкращения и акроними

2hPG	Двучасова плазмена глюкоза
ABI	Глезенно-брахиален индекс
ABPM	Амбулаторно мониториране на кръвното налягане
ACCORD	Действие за контрол на сърдечно-съдовия риск при диабет
ACE-I	Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим
OKC	Остър коронарен синдром
ADA	Американска диабетна асоциация
ADAPTABLE	Дозиране на аспирин: ориентирано към пациента проучване, оценяващо ползите при дългосрочен прием
ADDITION	Англо-датско-холандско проучване на интензивното лечение при лица с диабет, открит в първичната медицинска помощ
ADJUNCT ONE	Ефикасността и безопасността на лираглутид като добавена терапия към инсулин при лечението на диабет тип 1
ADVANCE	Действие при диабет и съдови заболявания: контролирана оценка на Preterax и Diamicron MR
ПМ	Предсърдно мъждене
АРБ	Ангиотензин-II рецепторен блокер
ARNI	Ангиотензин рецепторен инхибитор на неприлизин
ARR	Редукция на абсолютния риск
ASA	Ацетилсалицилова киселина
ASCEND	Проучване на сърдечно-съдовите събития при диабет
ACC3	Атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване
ATTACK	Аспирин за прицелни артериални инциденти при хронично бъбречно заболяване
b.i.d.	Два пъти дневно
b.p.m.	Удара в минута
BANTING	Оценка на ефикасността на еволюкумаб при възрастни с диабет и хиперхолестеролемия/смесена дислипидемия
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BARI 2D	Изследване на реваскуларизацията с байпас ангиопластика при диабет 2
BERSON	Безопасност и ефикасност на еволюкумаб в комбинация със статинава терапия при възрастни с диабет и хиперлипидемия или смесена дислипидемия
BMI	Индекс на телесната маса
BNP	V-тип натриуретичен пептид
AH	Артериално налягане
CABG	Коронарен артериален байпас
CAC	Калциноза на коронарната артерия
КАБ	Коронарна артериална болест
CANVAS	Проучване върху сърдечносъдовата оценка на канаглифлозин
CARMELINA	Проучване на сърдечно-съдовите и бъбречни микросъдови резултати с линаглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2
CAROLINA	Проучване на сърдечносъдовите резултати на линаглиптин спрямо глимепирид при пациенти с диабет тип 2
КА	Калциеви антагонисти
XKC	Хроничен коронарен синдром
CGM	Мониториране на глюкозата
CHA2DS2-VASc	Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години (2 точки),

CHAP
XCБ
CI
XБ3
CKD-EPI

CKD-MBD

CLEAR

CLTI
COMPASS

CPG
CREDENCE

CRT
CRT-D

CRT-P

KT
KTA
CURRENT-
OASIS

CC
CC3
CVOT
DAPA-CKD

DAPA-HF

DAPT
DAT
DAH
DCCT

DD
DECLARE-TIMI
58

DELIVER

DES
DEVOTE

DIAL

DIGAMI

DPP-4
EACTS

EASD

EKG

EDC

Захарен диабет, Инсулт или преходна исхемична атака (2 точки), Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени)
Хронична хипертония и бременност
Хронична сърдечна болест
Доверителен интервал
Хронично бъбречно заболяване
Епидемиология на хроничното бъбречно заболяване/Епидемиологично сътрудничество при ХБЗ
Хронично бъбречно заболяване – нарушение на минералната кост
Понижаване на холестерола чрез бемпедоева киселина, ACL-инхибиращ режим
Хронична застрашаваща крайниците исхемия
Сърдечно-съдови резултати за хора, използващи антикоагулантни стратегии
Препоръки за клиничната практика
Канаглифлозин и бъбречни събития при диабет с установена клинична оценка на нефропатията
Сърдечна ре-синхронизираща терапия
Сърдечна ресинхронизираща терапия с имплантируем дефибрилатор
Пейсмейкър за Сърдечна ресинхронизираща терапия
Компютърна томография
Компютър-томографска ангиография
Използване на оптимална натоварваща доза клопидогрел за намаляване на повтарящите се събития/оптимална антиагрегантна стратегия при интервенции
Сърдечно-съдов, а, о, и
Сърдечно-съдово заболяване
Проучване/ия на сърдечно-съдови резултати
Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятните резултати при хронично бъбречно заболяване
Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятните резултати при сърдечна недостатъчност
Двойна антиагрегантна терапия
Двойна анти тромботична терапия
Диастолно артериално налягане
Проучване на диабетичния контрол и усложненията
Двоен диабет
Ефект на дапаглифлозин върху сърдечно-съдовите инциденти – тромбоза при миокарден инфаркт 58
Оценка на дапаглифлозин за подобряване на живота на пациентипри сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
Медикамент-излъчващ стент
Проучване, сравняващо сърдечно-съдовата безопасност на инсулин деглудек срещу инсулин гларжин при пациенти с диабет тип 2 с висок риск от сърдечно-съдови събития
Доживотна прогноза при диабет
Инфузия на инсулин-глюкоза за диабет при остър миокарден инфаркт
Дипептидил пептидаза-4
Европейска асоциация по кардиоторакална хирургия
Европейска асоциация за изследване на диабета
Електрокардиограма, електрокардиографски, а, о, и
Епидемиология на диабетните усложнения в Питсбърг

EDIC

eGFR
ELIXA

EMMY

EMPA-KIDNEY

EMPA-REG
OUTCOME

EMPA-
RESPONSE-
AHF
EMPEROR-
Preserved

EMPEROR-
Reduced

EMPULSE

EORP
ER
ESC
ESH
EXAMINE

EXSCEL

FIDELIO-DKD

FIGARO-DKD

FLOW

FOURIER

FPG
GDM
GFR
GLOBAL-
LEADERS

GLP-1 RA

GRACE

HARMONY
Outcomes

HAS-BLED

HbA1c
HBPM
HCP

Епидемиология на интервенциите и усложненията при диабет
Изчислена скорост на гломерулната филтрация
Оценка на ликсисенатид при остър коронарен синдром
Влияние на емпаглифлозин върху сърдечната функция и биомаркерите за сърдечна недостатъчност при пациенти с остър миокарден инфаркт
Изследване на протекцията на сърцето и бъбреците с емпаглифлозин
Проучване на сърдечно-съдовите резултати от емпаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2
Емпаглифлозин върху клиничните резултати при пациенти с остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност
Резултати от проучване на емпаглифлозин при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
Проучване на резултатите от емпаглифлозин при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
Проучване за тестване на ефекта на емпаглифлозин при пациенти, които са в болница за остра сърдечна недостатъчност
EURObservational Research Programme
Удължено освобождаване
Европейско дружество по кардиология
Европейско дружество по хипертония
Проучване на сърдечно-съдовите резултати от алоглиптин при пациенти с диабет тип 2 и остър коронарен синдром
Проучване с екзенатид за намаляване на сърдечно-съдовите събития
Ефикасност и безопасност на финеренон при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване
Ефикасност и безопасност на финеренон при пациенти със захарен диабет тип 2 и клинична диагноза диабетно бъбречно заболяване
Ефект на семаглутид спрямо плацебо върху прогресията на бъбречното увреждане при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване
Допълнителни изследвания на сърдечно-съдовите резултати с инхибиране на PCSK9 при лица с повишен риск
Плазмена глюкоза на гладно
Гестационен захарен диабет
Скорост на гломерулна филтрация
Клинично проучване, сравняващо две форми на антиагрегантна терапия след имплантиране на стент
Глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист
Глобален регистър на острите коронарни събития
Ефект на албиглутид, когато се добави към стандартни терапии за понижаване на кръвната захар, върху големи сърдечно-съдови събития при пациенти със захарен диабет тип 2
Хипертония, абнормна бъбречна/чернодробна функция, инсулт, хеморагична анамнеза или предразположение, лабилно международно нормализирано отношение, по-възрастни хора (>65 години), придружаващи лекарства/алкохол
Гликиран хемоглобин
Домашно мониториране на кръвното налягане
Здравен специалист

HDL-C	Липопротеин-холестерол с висока плътност	
CH	Сърдечна недостатъчност	
HFmrEF	Сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване	
HFpEF	Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	
HFrrEF	Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване	
HMOD	Медирано от хипертонията органно увреждане	
HR	Рисков коефициент	
ICD	Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор	
IFG	Нарушена глюкоза на гладно	
IGT	Нарушен глюкозен толеранс	
ИБС	Исхемична болест на сърцето	
IMPROVE-IT	Подобрено намаляване на резултатите: Международно изпитване за ефикасност на виторин	
INR	Международно нормализирано отношение	
IPD	Индивидуални данни на участниците	
ISAR-REACT 5	Интракоронарно стентирание и антитромботичен режим: Бързо ранно действие за коронарно лечение	
ISCHEMIA	Международно изследване на сравнителната здравна ефективност с медицински и инвазивни подходи	
ISCHEMIA-CKD	Международно проучване на сравнителната здравна ефективност с медицински и инвазивни подходи – хронично бъбречно заболяване	
ISTH	Международно дружество по тромбоза и хемостаз	
i.v.	Интравенозно	
J-DOIT3	Японско проучване на оптималното интегрирано лечение на диабета за 3 основни рискови фактора на сърдечно-съдовите заболявания	
KDIGO	Бъбречно заболяване: Подобряване на глобалните резултати	
KRT	Бъбречна заместителна терапия	
LDL-C	Холестерол в липопротеин с ниска плътност	
LEAD	Артериална болест на долните крайници	
LEADER	Ефект и действие на лираглутид при диабет: Оценка на сърдечно-съдовите резултати	
LIBERATES	Подобряване на контрола на глюкозата при пациенти с диабет след миокарден инфаркт: Ролята на новата стратегия за мониториране на гликемията	
Look AHEAD	Здравословни действия при диабет	
ЛК	Левокамерен, а, о и; лява камера	
ЛКИФ	Левокамерна изтласкваща фракция	
MACE	Големи нежелани сърдечно-съдови събития	
МИ	Миокарден инфаркт	
MRA	Минералокортикоиден рецепторен антагонист	
NNH	Брой, необходим за неблагоприятно действие	
NNT	Необходим брой лекувани пациенти	
NO	Азотен оксид	
HOAK	Не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант	
NSTE-ACS	Остър коронарен синдром без ST-елевация	
NT-proBNP	N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид	
NYHA	Нюйоркска сърдечна асоциация	
o.d.	веднъж дневно	
OAK	Перорален антикоагулант	
OARS	Отворени въпроси, потвърждаване, рефлексивно слушане и обобщение	
ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA	Ефикасност и безопасност на алирокумаб в сравнение с обичайните грижи в допълнение	
ODYSSEY OUTCOMES		към максимално поносимата статина терапия при пациенти с диабет тип 2 и смесена дислипидемия Оценка на сърдечно-съдовите резултати след остър коронарен синдром по време на лечение с алирокумаб Перорален глюкозо-толерантен тест Оптимална медицинска терапия Отношение на шансовете Намаляване на резултата при първоначална интервенция с гларжин Инклизирани за участници с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване и повишен липопротеин-холестерол с ниска плътност Физическа активност Периферна/и артериална/и болест/и Ефикасност и безопасност на LCZ696 в сравнение с валсартан върху заболяемостта и смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване Перкутанна коронарна интервенция Пропотеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9
OGTT		Профилактика на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с предшестваща сърдечна атака, използващи тикагрелор в сравнение с плацебо на фона на аспирин
OMT		Проучване изследващо сърдечно-съдовата безопасност на пероралния семаглутид при пациенти с диабет тип 2
OR		Проспективно клинично изпитване на пиоглитазон при макроваскуларни инциденти
ORIGIN		Индикатор за качество
ORION		Коригиран QT интервал
ФА		Ренин-ангиотензинова система
ПАБ		Рандомизирано контролирано проучване
PARAGON-HF		Намаляване на сърдечно-съдовите инциденти при интервенция с икозапент етил
ПКИ		Изследване на сърдечно-съдовите събития със седмичен инкретин при диабет
PCSK9		Реактивни кислородни видове
PEGASUS-TIMI 54		Произволна плазмена глюкоза
PIONEER 6		Относителен риск
PROactive		Антиагрегантна монотерапия
QI		Оценка на саксаглиптин по отношение на съдовите резултати, регистрирани при пациенти със захарен диабет - тромбоза при инфаркт на миокарда 53
Qtс		Систолно артериално налягане
RAC		Подкожен,а,о,и
РКП		Внезапна сърдечна смърт
REDUCE-IT		Ефект на сотаглифлозин върху сърдечно-съдови и бъбречни събития при участници с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане, които са със сърдечно-съдов риск
REWIND		Специфичен за тип 2 диабет 10-годишен рисков скор за ССЗ
ROS		SCORE2: по-възрастни лица
RPG		Натрий-глюкозен ко-транспортър-2
RR		Специфичен, измерим, постижим, реалистичен, навременен
SAPT		Ефект на сотаглифлозин върху сърдечно-съдовите събития при пациенти с диабет тип 2 след влошаваща се сърдечна недостатъчност
SAVOR-TIMI 53		Инфаркт с ST-елевация
САН		Безопасност, Поносимост и Ефикасност на Бързата Оптимизация чрез NT-proBNP
s.c.		
BCC		
SCORED		
SCORE2-Diabetes		
SCORE2-OP		
SGLT2		
SMART		
SOLOIST-WHF		
STEMI		
STRONG-HF		

SUSTAIN 6	тестуване на терапиите за сърдечна недостатъчност
T1DM	Изпитване за оценка на сърдечно-съдовите и други дългосрочни резултати със семаглутид при лица с диабет тип 2
T2DM	Захарен диабет тип 1
TAT	Захарен диабет тип 2
TBI	Тройна антиагрегантна терапия
TcPO2	Палец-брахиален индекс
TECOS	Транскуптанно кислородно налягане
TG	Проучване за оценка на сърдечно-съдовите резултати със ситаглиптин
THEMIS	Триглицериди
TIMI	Проучване на ефекта на тикагрелор върху здравните резултати при пациенти със захарен диабет
TOD	Тромбоза при миокарден инфаркт
TRACK	Увреждане на таргетни органи
TRL	Лечение на ССЗ с ниска доза ривароксабан при напреднала ХБН
TROPICAL-ACS	Богат на триглицериди липопротеин
TSAT	Тестуване на реакцията към инхибиране на тромбоцитите при хронично антиагрегантно лечение за остри коронарни синдроми
TZD/s	Трансферинова сатурация
UACR	Тиазолидиндион/и
UKPDS	Съотношение албумин към креатинин в урината
VADT	Проспективно проучване на диабет във Великобритания
VALUE	Изпитване Диабет при ветераните
VERTIS CV	Оценка на дългосрочната употреба на антихипертензивното лекарство валсартан
BKA	Изпитване за оценка на сърдечно-съдовия изход и ефикасността на ертуглифозин
WHO	Витамин К антагонист
Wifi	Световната здравна организация
	Рана, исхемия, инфекция на крака

1. Предисловие

Препоръките оценяват и обобщават наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрия диагностичен или терапевтичен подход за отделен пациент с дадено състояние. Те са предназначени за използване от здравни специалисти и Европейското дружество по кардиология (ESC) предоставя своите препоръки безплатно.

Препоръките на ESC не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент или лицето, което се грижи за пациента, когато е подходящо и/или необходимо. Отговорност на здравния специалист е също така да проверява правилата и разпоредбите, приложими във всяка страна за лекарствата и устройствата към момента на предписване и, когато е подходящо, да спазва етичните правила на своята професия.

Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно. Политиките и процедурите на ESC за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC да представляват професионалисти, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Процедурата за подбор имаше за цел да включи членове от целия регион на ESC и от

подходящи ESC под-специалности. Обърнато е внимание на многообразието и включването, особено по отношение на пола и страната на произход. Работната група извърши критична оценка на диагностичните и терапевтичните подходи, включително оценка на съотношението риск-полза. Силата на всяко указание и степента на доказателства, които ги подкрепят, бяха претеглени и оценени според предварително определени скали, както е посочено по-долу. Работната група спазва процедурите за гласуване на ESC и всички одобрени препоръки бяха подложени на гласуване и постигнаха най-малко 75% съгласие сред членовете с право на глас.

Експертите от комисиите за писане и ревизия предоставиха декларации включващи всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха прегледани, съгласно правилата за деклариране на интереси на ESC и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>), и бяха събрани в доклад, публикуван в допълнителен документ с препоръките. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC без никакво участие на здравната индустрия.

Комитетът за препоръки на клинична практика (CPG) на ESC контролира и координира подготовката на нови препоръки и отговаря за процеса на одобрение. Препоръките на ESC бяха подложени на задълбочен преглед от Комитета на CPG и външни експерти, включително членове от целия регион на ESC и от съответните под-специални общности на ESC и национални кардиологични дружества. След съответните ревизии препоръките бяха подписани от всички експерти, участващи в работната група. Окончателният документ беше подписан от CPG комитета за публикуване в *European Heart Journal*. Препоръките са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на написването им. Включени са таблици с доказателства, обобщаващи изводите от проучвания, информиращи за разработването на препоръките. ESC предупреждава читателите, че техническият език може да бъде изтъкван погрешно и отхвърлят всякаква отговорност в това отношение.

Употреба на лекарства извън указанията може да бъде представена в настоящите препоръки, ако достатъчно ниво на доказателства показва, че може да се счита за подходящо от медицинска гледна точка при дадено състояние. Окончателните решения по отношение на конкретен пациент обаче трябва да се вземат от отговорния здравен специалист, обръщайки специално внимание на:

- Специфичното състояние на пациента. Освен ако не е предвидено друго в националните разпоредби, употребата на лекарства не по предназначение трябва да бъде ограничена до ситуации, когато е в интерес на пациента по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на грижите и само след като пациентът е бил информиран и е дал съгласие.
- Специфични за държавата здравни разпоредби, указания от държавните регулаторни агенции за лекарства и етичните правила, на които се подчиняват здравните специалисти, ако са приложими.

2. Въведение

Пациентите с диабет са изложени на повишен риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) с проявите му на коронарна артериална болест (ИБС), сърдечна недостатъчност (СН), предсърдно мъждене (ПМ) и инсулт, както и заболявания на аортата и периферните артерии. В допълнение към това, диабетът е основен рисков фактор за развитие на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), което само по себе си е свързано с

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.	
	Клас IIa	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
	Клас IIb	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

© ESC 2023

Таблица 2 Ниво на доказателственост

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

© ESC 2023

развитието на ССЗ. Комбинацията от диабет с тези сърдечно-бъбречни придружаващи заболявания повишава риска не само от сърдечно-съдови (СС) инциденти, но също така и от СС и смъртност по всякаква причина. Настоящите препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) за лечение на ССЗ при пациенти с диабет са предназначени да осъществят превенцията и управлението на проявите на ССЗ при пациенти с диабет на базата на данни, публикувани до края на януари 2023 г. През последното десетилетие резултатите от различни големи СС проучвания за изход (CVOTs) при пациенти с диабет във висок СС риск с нови глюкоза-понижаващи средства, като инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2 (SGLT2) и глюкагон-подобен пептид -1 (GLP-1) рецепторни агонисти (RAs), но също и нови нестероидни минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA), като финеренон, значително разшириха наличните терапевтични възможности, което доведе до многобройни препоръки, основани на доказателства, за

лечението при тази популация пациенти.

Настоящите препоръки – за разлика от предишните препоръки на ESC 2019 г. за диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания – са фокусирани само върху ССЗ и диабета и, предвид липсата на ясни доказателства, оставят настрана аспекта на пред-диабета. В допълнение, тази версия на Препоръките дава препоръки за стратифициране на СС риск, както и за скрининг, диагностика и лечение на ССЗ при пациенти с диабет. За всички други аспекти, свързани с подхода при пациенти с диабет, ние се позоваваме на указанията на диабетните асоциации, напр. Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD) или Американската диабетна асоциация (ADA)¹

Тези Препоръки предлагат базирани на доказателства указания за подход към СС риск при пациенти с диабет и осигуряват насоки за лечение на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (АССЗ) при пациенти с диабет. С цел индивидуализация на лечебните стратегии, настоящите

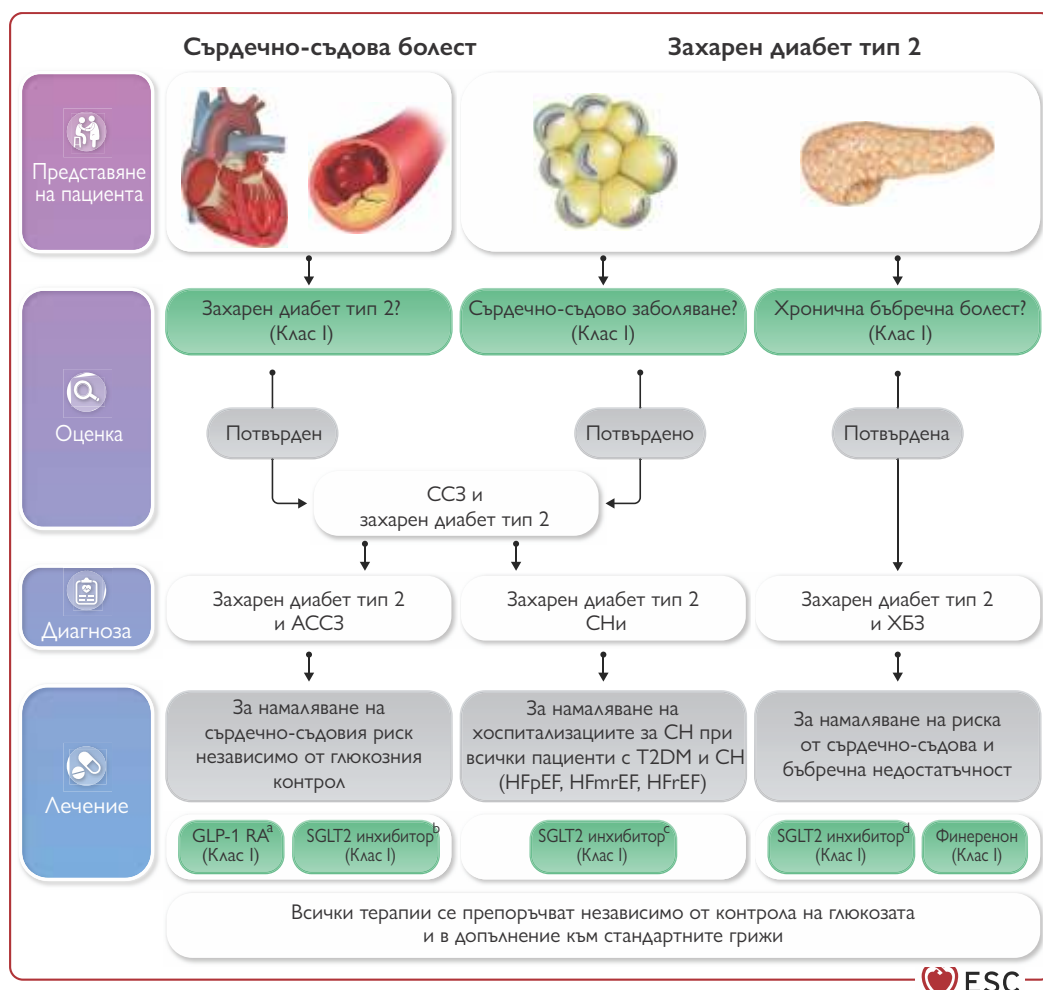
препоръки въвеждат нов, специален, специфичен за захарен диабет тип 2 (T2DM) 10-годишен скор за ССЗ риск (SCORE2-Diabetes) за пациенти с T2DM без ACC3 или тежко увреждане на таргетни органи (TOD). Този скор, който сега разширява утвърдения алгоритъм за прогнозиране на SCORE2 за T2DM, предоставя данни за 10-годишния риск от фатални и нефатални ССЗ събития (миокарден инфаркт [МИ], инсулт) на базата на индивидуалните характеристики на пациента. SCORE2-Diabetes служи като ръководство за вземане на клинични решения при пациенти с T2DM при нисък, умерен, висок или много висок риск, но без клинично изявено ACC3 или тежко TOD.

Като се има предвид високата честота неоткрит диабет при пациенти със ССЗ, както и повишеният риск и терапевтичните последиствия, ако двата вида заболяване съществуват едновременно, Тези препоръки включват систематичен скрининг за диабет при всички пациенти със ССЗ. Освен това всички пациенти с диабет трябва да бъдат оценени за риск и наличие на ССЗ и ХБН. Въз основа на доказателства от големи CVOTs, настоящите препоръки предоставят ясни указания как да се лекуват пациенти с диабет и клинични прояви на сърдечно-съдово-бъбречно заболяване. Поради това при пациенти с диабет и ACC3 се препоръчва лечение с GLP-1 RAs и/или SGLT2

инхибитори за намаляване на ССЗ риск, независимо от глюкозния контрол и в допълнение към стандартните грижи, напр. антиагрегантна, антихипертензивна или липидопонижаваща терапия. Специален акцент върху тези препоръки има управлението на СН при диабет, област, която е била подценявана от години. Въз основа на данни от големи CVOTs се препоръчва лечение на пациенти с диабет и хронична СН (независимо от левокамерната фракция на изтласкване [ЛКИФ]) с SGLT2 инхибитори за намаляване на хоспитализациите при СН. И накрая, при пациенти с диабет и ХБН се препоръчва лечение с инхибитор на SGLT2 и/или финеренон, тъй като тези агенти намаляват риска от СС и бъбречна недостатъчност в допълнение към стандартното лечение (**Фигура 1**)

Управлението на пациентите с диабет и ССЗ изисква интердисциплинарен подход, който трябва да включва здравни специалисти от различни дисциплини и области на експертиза, за подкрепа на споделеното вземане на решения и внедряване на персонализирана стратегия за лечение за намаляване на тежестта на заболяването на всеки пациент. В крайна сметка нашата обща цел за контрол на ССЗ при пациенти с диабет е да подобрим прогнозата на пациентите и свързаното със здравето качество на живота.

2.1. Централна фигура



Фигура 1 Лечение на сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет тип 2: клиничен подход и основни препоръки. ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ХБН, хронично бъбречно заболяване; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; s.c. подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2.

^a GLP-1 RA с доказана полза за сърдечно-съдовата система: лираглутид, семаглутид подкожно, дулаглутид, ефпегленатид.

^b SGLT2 инхибитори с доказана сърдечно-съдова полза: емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин.

^c Емпаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин в HFpEF; емпаглифлозин, дапаглифлозин в HFpEF и HFmrEF.

^d Канаглифлозин, емпаглифлозин, дапаглифлозин.

2.2 Кое е ново

Таблица 3 Нови препоръки

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет – Раздел 4		
При пациенти с T2DM без симптомно ACC3 или тежко TOD се препоръчва чрез SCORE2-Diabetes да се изчисли 10-годишния риск от CC3.	I	B
Редукция на телесното тегло при пациенти с диабет – Раздел 5.1.1		
Препоръчва се хората с наднормено тегло или затлъстяване да се стремят да намалят теглото си и да увеличат физическите упражнения, за да подобрят метаболитния контрол и цялостния профил на риска от CC3.	I	A
Глюкозопонижаващи лекарства с ефект върху загубата на тегло (напр. GLP-1 RAs) трябва да се вземат предвид при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване с цел намаляване на теглото.	Ila	B
Бариатричната хирургия трябва да се вземе предвид при пациенти с висок и много висок риск с BMI ≥ 35 kg/m ² ($\geq$ Клас II), когато повтарящите се и структурирани усилия за промени в начина на живот, комбинирани с лекарства за намаляване на теглото, не водят до поддържана загуба на тегло.	Ila	B
Повишаване на физическата активност и на упражненията при пациенти с диабет – Раздел 5.1.3		
Препоръчва се интервенциите с упражнения да бъдат съобразени с коморбидностите, свързани с T2DM, напр. уязвимост, невропатия или ретинопатия.	I	B
Препоръчва се да се въведат тренировки със структурирани упражнения при пациенти с T2DM и установено CC3, напр. КАБ, HFpEF, HFmrEF, HFfrEF или ПМ за подобряване на метаболитния контрол, работния капацитет и качеството на живота и за намаляване на CC събития.	I	B
Използването на интервенции, основани на теорията на поведение, като поставяне на цели, преоценка на целите, самонаблюдение и обратна връзка, трябва да се вземе предвид за насърчаване на физическата активност.	Ila	B
Може да се вземе предвид използване на преносими проследяващи активността средства, за стимулиране на физическата активност.	Ilb	B
Спиране на тютюнопушенето при пациенти с диабет – Раздел 5.1.4		
Трябва да се вземе предвид никотин-заместителна терапия, варениклин и бупропион, както и индивидуално или телефонно консултиране, за да се подобри степента на успешно отказване от тютюнопушене.	Ila	B
Гликемични цели – Раздел 5.2		
Трябва да се вземе предвид строг гликемичен контрол за намаляване на КАБ в дългосрочен план, за предпочитане чрез използване на агенти с доказана CC полза.	Ila	B

Продължава

Намаляване на риска от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване чрез глюкозопонижаващи лекарства при диабет – Раздел 5.3

Препоръчва се да се даде приоритет на употребата на глюкозопонижаващи агенти с доказани CC ползи, последвани от агенти с доказана CC безопасност спрямо агенти без доказана CC полза или доказана CC безопасност.	I	C
Ако е необходим допълнителен глюкозен контрол, трябва да се има предвид метформин при пациенти с T2DM и ACC3.	Ila	C
Ако е необходим допълнителен контрол на глюкозата, при пациенти с T2DM и ACC3 без CH може да се вземе предвид пиоглитазон.	Ilb	B

Кръвно налягане и диабет – Раздел 5.4

Редовни измервания на АН се препоръчват при всички пациенти с диабет за откриване и лечение на хипертония с цел намаляване на CC риск.	I	A
--	---	---

Липиди и диабет – Раздел 5.5

PCSK9 инхибитор се препоръчва при пациенти с много висок CC риск, с постоянно високи нива на LDL-C над целта въпреки лечението с максимално поносима доза статин, в комбинация с езетимиб или при пациенти с непоносимост към статини.	I	A
Ако режимът на базата на статин не се понася в каквато и да е доза (дори след повторна провокация), трябва да се вземе предвид добавяне на PCSK9 инхибитор към езетимиб.	Ila	B
Ако режимът на базата на статин не се понася в каквато и да е доза (дори и след повторна провокация), трябва да се вземе предвид езетимиб.	Ila	C
Висока доза икосапент етил (2 g два пъти дневно) може да се има предвид в комбинация със статин при пациенти с хипертриглицеридемия.	Ilb	B

Антитромботична терапия при пациенти с диабет – Раздел 5.6

Клопидогрел 75 mg веднъж дневно след подходящо натоварване (напр. 600 mg или най-малко 5 дни на поддържаща терапия) се препоръчва в допълнение към ASA за 6 месеца след коронарно стентирание при пациенти със ХКС, независимо от вида на стента, освен ако не е показана по-кратка продължителност поради риск или поява на животозастрашаваща хеморагия.	I	A
При пациенти с диабет и ОКС, лекувани с DAPT, които са подложени на CABG и не се нуждаят от дългосрочна терапия с OAK, се препоръчва възобновяване на P2Y ₁₂ рецепторния инхибитор веднага щом се счита за безопасно след операцията и продължение до 12 месеца.	I	C
Добавянето на много ниска доза ривароксабан към ниска доза ASA за дългосрочна профилактика на сериозен съдов инцидент трябва да се вземе предвид при пациенти с диабет и ХСБ или симптомна ПИАБ без висок хеморагичен риск.	Ila	B

Продължава

При пациенти с ОКС или ХСБ и диабет, подложени на имплантиране на коронарен стент и имащи индикация за антикоагулация, удължаване на тройната терапия с ниски дози ASA, клопидогрел и ХСБ трябва да се има предвид до 1 месец, ако тромботичният риск превишава хеморагичния риск при конкретния пациент.	IIa	C
При пациенти с ОКС или ХСБ и диабет, подложени на имплантиране на коронарен стент и имащи показание за антикоагулация, може да се има предвид удължаване на тройната терапия с ниска доза ASA, клопидогрел и ОАК до 3 месеца, ако тромботичният риск превишава хеморагичния риск при конкретния пациент.	IIb	C
Когато се използва клопидогрел, не се препоръчва омепразол и езомепразол за стомашна защита.	III	B
Многофакторен подход при пациенти с диабет – Раздел 5.7		
Препоръчва се ранно идентифициране и лечение на рискови фактори и съпътстващи заболявания.	I	A
Препоръчват се мултидисциплинарни поведенчески подходи, които комбинират знанията и уменията на различни болногледачи.	I	C
Трябва да се вземат предвид принципите на мотивационното интервюиране, за предизвикване на промени в поведението.	IIa	C
Може да се вземе предвид теле-здравето за подобряване на рисковия профил.	IIb	B
Поведение при коронарна артериална болест при пациенти с диабет – Раздел 6		
Миокардна реваскуларизация при ХКБ се препоръчва, когато стенокардията персистира въпреки лечението с антиангинозни лекарства или при пациенти с документирана голяма зона на исхемия (>10% ЛК).	I	A
Препоръчва се пълна реваскуларизация при пациенти със STEMI без кардиогенен шок и с многоклонова КАБ.	I	A
Препоръчва се оценка на гликемичния статус при началната оценка на всички пациенти с ОКС.	I	B
Трябва да се вземе предвид пълна реваскуларизация при пациенти с NSTEMI без кардиогенен шок и с многосъдова КАБ.	IIa	C
При пациенти с ОКС и персистираща хипергликемия трябва да се вземе предвид глюкозопонижаваща терапия, а епизодите на хипогликемия трябва да се избягват.	IIa	C
Не се препоръчва рутинна незабавна реваскуларизация на невиновни лезии при пациенти с МИ и многоклонова болест, които се представят с кардиогенен шок.	III	B

Продължава

Сърдечна недостатъчност и диабет – Раздел 7		
Оценка за сърдечна недостатъчност при диабет		
При съмнение за СН се препоръчва измерване на BNP/NT-proBNP.	I	B
Препоръчва се системно изследване за симптоми и/или признаци на СН при всяка клинична среща при всички пациенти с диабет.	I	C
Диагностични изследвания при всички пациенти със съмнение за сърдечна недостатъчност		
Препоръчва се 12-канална ЕКГ.	I	C
Препоръчва се трансторакална ехокардиография.	I	C
Препоръчва се рентгенография (рентген) на гръдния кош.	I	C
Препоръчват се рутинни кръвни изследвания за съпътстващи заболявания, включително пълна кръвна картина, урея, креатинин и електролити, функция на щитовидната жлеза, липиди, и железен статус (феритин и TSAT).	I	C
Фармакологично лечение показано при пациенти със HFrEF (NYHA клас II–IV) и диабет		
SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин или сотаглифлозин) се препоръчват при всички пациенти със HFrEF и T2DM, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт.	I	A
Интензивна стратегия за ранно започване на базирано на доказателства лечение (SGLT2 инхибитори, ARNI/ACE-I, бета-блокери и MRA), с бързо титриране нагоре до дефинирани в изпитването таргетни дози, като се започне преди изписването и с чести проследяващи посещения през първите 6 седмици след хоспитализация за СН, с цел намаляване на повторния прием или смъртността.	I	B
Други лечения, показани при избрани пациенти със HFrEF (NYHA клас II–IV) и диабет		
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се вземат предвид при чернокожи пациенти с диабет и ЛКИФ $\leq 35\%$ или с ЛКИФ $< 45\%$ съчетана с дилатация на ЛК в клас III–IV по NYHA, въпреки лечението с ACE-I (или ARNI), бета-блокери и MRA, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	IIa	B
Дигоксин може да се има предвид при пациенти със симптоматична HFrEF при синусов ритъм въпреки лечението със сакубитрил/валсартан или ACE-I, бета-блокери и MRA, за намаляване на риска от хоспитализация.	IIb	B
Лечения на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет и ЛКИФ >40%		
Емпаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти със ЗД2 и ЛКИФ >40% (HFrEF и HFmrEF), за да се намали рискът от хоспитализация за СН или СС смърт.	I	A

Продължава

Емпаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти със Т2Дкоито са със или без СН		
Препоръчва се преминаване към глюкозопонижаващо лечение, от средства без доказана СС полза или доказана безопасност към средства с доказана СС полза.	I	C
Предсърдно мъждене и диабет – Раздел 8.1		
Препоръчва се опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ при пациенти с диабет <65 години (особено когато са налице други рискови фактори), защото пациентите с диабет са свързани с по-висока честота на ПМ в по-млада възраст.	I	C
Трябва да се вземе предвид систематичен ЕКГ скрининг за откриване на ПМ при пациенти на възраст ≥75 години или тези с висок риск от инсулт.	IIa	B
Хронично бъбречно заболяване и диабет – Раздел 9		
Препоръчва се интензивно понижаване на LDL-C със статини или комбинация статин/езетимиб.	I	A
SGLT2 инхибитор (канаглифлозин, емпаглифлозин или дапаглифлозин) се препоръчва при пациенти с Т2DM и ХБН с eGFR ≥20 mL/min/1,73 m ² с цел намаляване на риска от ССЗ и бъбречна недостатъчност.	I	A
Финеренон се препоръчва в допълнение към ACE-I или APB при пациенти с Т2DM и eGFR >60 mL/min/1,73 m ² с UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) или eGFR 25–60 mL/min/1,73 m ² и UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) за намаляване на СС събития и бъбречната недостатъчност.	I	A
Ниска доза ASA (75-100 mg веднъж дневно) се препоръчва при пациенти с ХБЗ и АССЗ.	I	A
Лечение с интензивна медицинска или първоначална инвазивна стратегия се препоръчва при хора с ХБЗ, диабет и стабилна умерена или тежка КАБ, поради сходни резултати.	I	B
Може да се вземе предвид съвет от нефролог за лечение при повишен серумен фосфат, други признаци на CKD-MBD и бъбречна анемия.	IIb	C
Комбинирана употреба на APB с ACE-I не се препоръчва.	III	B

Продължава

Заболявания на аортата и периферните артерии и диабет – Раздел 10

При пациенти с диабет и аортна аневризма се препоръчва прилагането на същите диагностични и терапевтични стратегии (медицински, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без диабет.	I	C
--	----------	----------

Диабет тип 1 и сърдечно-съдови заболявания – Раздел 11

При пациенти с Т1DM се препоръчва коригиране на глюкозопонижаващото лечение да следва принципите на самоконтрол на пациента под ръководството на мултидисциплинарния тим по диабетни грижи.	I	C
Препоръчва се избягване на хипогликемични епизоди, особено при тези с установено ССЗ.	I	C
Трябва да се вземат предвид статини за понижаване на LDL-C при възрастни над 40 години със Т1DM без анамнеза за ССЗ, с цел намаляване на СС риск.	IIa	B
Приемът на статини трябва да се вземе предвид при възрастни под 40 години с Т1DM и други рискови фактори за ССЗ или микроваскуларно увреждане на крайните органи, или 10-годишен риск от ССЗ ≥10%, за да се намали рискът от ССЗ.	IIa	B
Може да се вземе предвид използване на шотландски/шведския модел за прогнозиране на риска с цел оценка на 10-годишния риск от ССЗ при пациенти със Т1DM.	IIb	B

©ESC 2023

ACE-I, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; OKC, остър коронарен синдром; ПМ, предсърдно мъждене; APB, ангиотензин-II рецепторен блокатор; ARNI, инхибитор на ангиотензин рецептор-неприлизин; ASA, ацетилсалицилова киселина; АССЗ, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; b.i.d., два пъти дневно; BMI, индекс на телесната маса; BNP, B-тип натриуретичен пептид; BP, кръвно налягане; CABG, аорто-коронарен байпас; КАБ, коронарна артериална болест; ХКС, хроничен коронарен синдром; CKD-MBD, хронично бъбречно заболяване – минерално костно разстройство; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; DAPT, двойна антитромбоцитна терапия; ЕКГ, електрокардиограма; eGFR, изчислена скорост на гломеруларна филтрация; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; LDL-C, липопротеин с ниска плътност-холестерол; ЛК, лява камера/левокамерен; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; МИ, миокарден инфаркт; MRA, минералкортикоиден рецепторен антагонист; NSTEMI-ACS, остър коронарен синдром без ST-елевация; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA,

Нюйоркската сърдечна асоциация; OAK, перорален антикоагулант; o.d., веднъж дневно; ПАБ, периферна артериална болест; PCSK9, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; Т1DM, тип 1 захарен диабет; Т2DM, тип 2 захарен диабет; TOD, увреждане на целевите органи; TSAT, трансфериново насищане; SCORE2-Diabetes, специфичен за тип 2 диабет 10-годишен рисков скор за ССЗ; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортен-2; STEMI, миокарден инфаркт с ST-елевация; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

Таблица 4 Ревизирани препоръки

2019	Клас ^a	Ниво ^b	2023	Клас ^a	Ниво ^b
Промяна в диетата и храненето при пациенти с диабет – Раздел 5.1.2					
Средиземноморска диета, богата на полиненаситени и мононенаситени мазнини, трябва да се вземе предвид за намаляване на СС събития.	Ila	B	Препоръчва се да се възприеме прием на средиземноморска или базирана на растителност диета с високо съдържание на ненаситени мазнини, за намаляване на СС риск.	I	A
Намаляване на риска от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване чрез глюкозопонижаващи лекарства при диабет – Раздел 5.3					
Емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с T2DM и ССЗ или при много висок/висок СС риск за намаляване на СС инциденти.	I	A	SGLT2 инхибитори с доказана сърдечно-съдова полза се препоръчват при пациенти с T2DM и ACC3 с цел намаляване на СС събития, независимо от изходното или таргетното ниво на HbA1c и независимо от едновременни лекарства за понижаване на глюкозата.	I	A
			При пациенти с T2DM без ACC3 или тежка TOD, но с изчислен 10-годишен риск от ССЗ ≥10%, може да се вземе предвид лечение с SGLT2 инхибитор или GLP-1 RA с цел намаляване на СС риск.	Iib	C
Лираглутид, семаглутид или дулаглутид се препоръчват при пациенти с T2DM и ССЗ, или при много висок/висок СС риск за намаляване на СС събития.	I	A	GLP-1 RA с доказана СС полза се препоръчват при пациенти с T2DM и ACC3 за намаляване на СС събития, независимо от изходното или таргетното ниво на HbA1c и независимо от съпътстващите глюкозопонижаващи лекарства.	I	A
			При пациенти с T2DM без ACC3 или тежка TOD, но с изчислен 10-годишен риск от ССЗ ≥10%, може да се вземе предвид лечение с SGLT2 инхибитор или GLP-1 RA с цел намаляване на СС риск.	Iib	C
Антитромботична терапия при пациенти с диабет – Раздел 5.6					
Когато се използват ниски дози аспирин, трябва да се имат предвид инхибитори на протонната помпа за предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия.	Ila	A	Когато антитромботични лекарства се използват в комбинация, препоръките са за инхибитори на протонната помпа с цел предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия.	I	A
			Когато се използва едно антиагрегантно или антикоагулантно лекарство, трябва да се вземат предвид инхибитори на протонната помпа за предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия при отчитане на хеморагичния риск при всеки отделен пациент.	Ila	A
Многофакторен подход към управлението на рисковите фактори при пациенти с диабет – Раздел 5.7					
При пациенти с диабет и ССЗ трябва да се вземе предвид многофакторен подход към лечението на диабета.	Ila	B	Препоръчва се многофакторен подход при лечението с таргетни цели на T2DM.	I	B
Сърдечна недостатъчност и диабет – Раздел 7					
GLP-1 RA (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, екзенатид, дулаглутид) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за СН и може да се има предвид за лечение на диабет при пациенти със СН.	Iib	A	GLP-1 RA (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, екзенатид ER, дулаглутид, ефегленатид) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за СН и трябва да се вземат предвид за понижавашо глюкозата лечение при пациенти с T2DM в риск или със СН.	Ila	A
	Iib	C	Базалните инсулини (гларжин и деглудек) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за СН и трябва да се имат предвид за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с T2DM в риск или със СН.	Ila	B
Предсърдно мъждене и диабет – Раздел 8.1					
Скринингът за ПМ чрез палпация на пулса трябва да се има предвид при пациенти на възраст >65 години с диабет и потвърждение от ЕКГ, ако има подозрение за ПМ, тъй като ПМ при пациенти с диабет повишава заболяемостта и смъртността.	Ila	C	Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез проверка на пулса или ЕКГ се препоръчва при пациенти на възраст ≥65 години.	I	B

Продължава

Хронична бъбречна болест и диабет – Раздел 9

Лечението с GLP-1 RAs лираглутид и семаглутид е свързано с по-нисък риск от бъбречни крайни точки и трябва да се вземе предвид за лечение на диабет, ако eGFR е >30 mL/min/1,73 m².

IIa**B**

GLP-1 RA се препоръчва при eGFR >15 mL/min/1,73 m² за постигане на адекватен гликемичен контрол, поради ниския риск от хипогликемия и благоприятни ефекти върху теглото, CC риск, и албинурията.

I**A**

©ESC 2023

ПМ, предсърдно мъждене; ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; CC, сърдечно-съдови; CC3, сърдечно-съдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; ER, удължено освобождаване; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; CH, сърдечна недостатъчност; HFREF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; SGLT2, натрий-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2; TOD, увреждане на целевите органи.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

Таблица 5 Ревизирани концепции в Препоръки 2023**Фокусът на Препоръките е превенция и подход към сърдечно-съдовите заболявания при диабет**

Аспектите на предиабета вече не се разглеждат в настоящите Препоръки.

Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет

За пациенти без ACC3 или тежко увреждане на таргетните органи се въвежда нов специфичен рисков скор за T2DM (SCORE2-Diabetes).

Категориите CC риск при T2DM сега се дефинират въз основа на наличието на ACC3 или тежко увреждане на таргетен орган или 10-годишния риск от CC3 чрез използване на SCORE2-Diabetes.

Намаляване на атеросклеротичния сърдечно-съдов риск с глюкозопонижаващи лекарства при диабет

Въз основа на различни мета-анализи, включително данни от CVOTs с инхибитори на SGLT2 и GLP-1 RA, настоящите Препоръки дават отделни указания за пациенти със и без ACC3/тежко увреждане на таргетни органи.

Специално внимание се обръща на аспекта за доказана CC полза и/или безопасност на глюкозопонижаващите лекарства.

Сърдечна недостатъчност и диабет

Дадени са подробни указания за скрининг и диагностика на СН при пациенти с диабет.

Въз основа на данни от проучвания за изход при пациенти със СН (HFREF, HFmrEF, HFpEF) със и без диабет, настоящите Препоръки предоставят указания за лечение на СН при пациенти с диабет в целия спектър на фракцията на изтласкване на лявата камера.

Дадени са подробни указания за употребата на глюкозопонижаващи лекарства при пациенти със СН и диабет.

Аритмии и диабет

Имайки предвид, че пациентите с диабет проявяват по-висока честота на ПМ при по-млада възраст, се въвежда концепцията за опортюнистичен скрининг за ПМ чрез инспекция на пулса или ЕКГ при пациенти с диабет <65 години (особено когато се комбинират с други рискови фактори).

Хронична бъбречна болест и диабет

Въведен е специален раздел за управление на CC риск при пациенти с ХБН и диабет, който обхваща аспекти на скрининга (включително редовен скрининг с eGFR и UACR) и лечението.

ПМ, предсърдно мъждене; ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; CC, сърдечно-съдови; CC3, сърдечно-съдови заболявания; CVOT, проучване на сърдечно-съдови резултати; ЕКГ, електрокардиограма; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; CH, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFREF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; SCORE2-Diabetes, специфичен за диабет тип 2 10-годишен рисков скор за CC3; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината

3. Диагностика на диабета

Захарният диабет, често срещано метаболитно състояние, е засегнал 537 милиона души по света през 2021 г. (10,5% разпространение), като се очаква да нарасне до 783 милиона случая към 2045 г. (12,2% разпространение).²

Диабет се подозира при наличието на специфични симптоми, включително полиурия, полидипсия, умора, замъглено зрение, загуба на тегло, лошо застаряване на рани и повтарящи се инфекции. Състоянието обаче може да бъде безсимптомно и следователно остава не-диагностицирано при над 40% от възрастните по света (варира от 24% до 75% в различни региони).³ Нарушеният метаболизъм на глюкозата е разделен на две клинични категории: диабет и предиабет, които са биохимични дефиниции (обсъдени по-долу).

3.1. Лабораторни критерии за диагностициране на диабет и предиабет

Няколко биохимични теста се използват за диагностициране на диабет, включително глюкоза на гладно, 2 h глюкоза (по време на теста за глюкозен толеранс), произволна глюкоза и гликиран хемоглобин (HbA1c).⁴⁻⁷

3.1.1. Глюкоза на гладно

Нивата на глюкозата на гладно $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) са диагностични за диабет, въпреки че обикновено се препоръчват два теста за поставяне на диагнозата при липса на хипергликемични симптоми. При пациенти с типични симптоми е достатъчен един единствен тест, а трябва да се отбележи и че гладуването се дефинира като липса на калориен прием за най-малко 8 h.

Докато международните препоръки са единни по отношение на граничната стойност за диагностициране на диабет, те са разделени по отношение на критериите за диагностициране на предиабет. Световната здравна организация (СЗО) определя предиабет като нива на глюкозата на гладно 6,1–6,9 mmol/L (110–125 mg/dL), като нивата <6,1 mmol/L (<110 mg/dL) се считат за нормални.⁵ Въпреки това, ADA има по-строги критерии, като нивата на глюкоза 5,6–6,9 mmol/L (100–125 mg/dL) попадат в диапазона предиабет, а само тези с глюкоза <5,6 mmol/L (<100 mg/dL) се класифицират като нормален метаболизъм на глюкозата.^{7,8}

3.1.2. Двучасов перорален тест за глюкозен толеранс и случайна глюкоза

След орално натоварване с глюкоза, еквивалентно на 75 g глюкоза, 2 h глюкоза $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) е диагностична за диабет. Двучасова глюкоза 7,8–11,0 mmol/L (140–199 mg/dL) показва нарушен глюкозен толеранс и индивидът се диагностицира като предиабет. Въпреки това, орален тест за глюкозен толеранс (OGTT) не се извършва рутинно, тъй като отнема много време и е неудобен, и следователно обикновено се запазва за неясни случаи. Трябва да се отбележи, че OGTT трябва да се извършва в условия на покой, тъй като упражненията по време на теста могат да девалидират резултатите.

В продължението, глюкоза $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) е също диагностична за диабет при наличие на симптоми. При липса на симптоми са необходими две случайни нива на глюкоза $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) за диагностициране на диабет. Едночасов OGTT $\geq 8,6$ mmol/L (≥ 155 mg/dL) се предполага като по-добър предиктор за диабет от 2 h OGTT $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) и се свързва със съдови усложнения и смъртност.⁹ Въпреки това е необходимо допълнително валидиране, преди тази нова мярка да бъде широко приета.

3.1.3. Гликиран хемоглобин

След висококачествени епидемиологични проучвания беше предложено HbA1c да се използва за диагностициране на диабет и това впоследствие беше одобрено от международните препоръки.¹⁰ Трябва да се отбележи, че епидемиологичните проучвания са разчитали на възрастното население, въпреки че HbA1c се използва и при по-млади лица като диагностичен тест.¹¹ Предимствата на HbA1c са лесно измерване, ограничена вътреиндивидуална вариабилност и удобство на тестването по всяко време, без необходимост от гладуване или тромав OGTT.

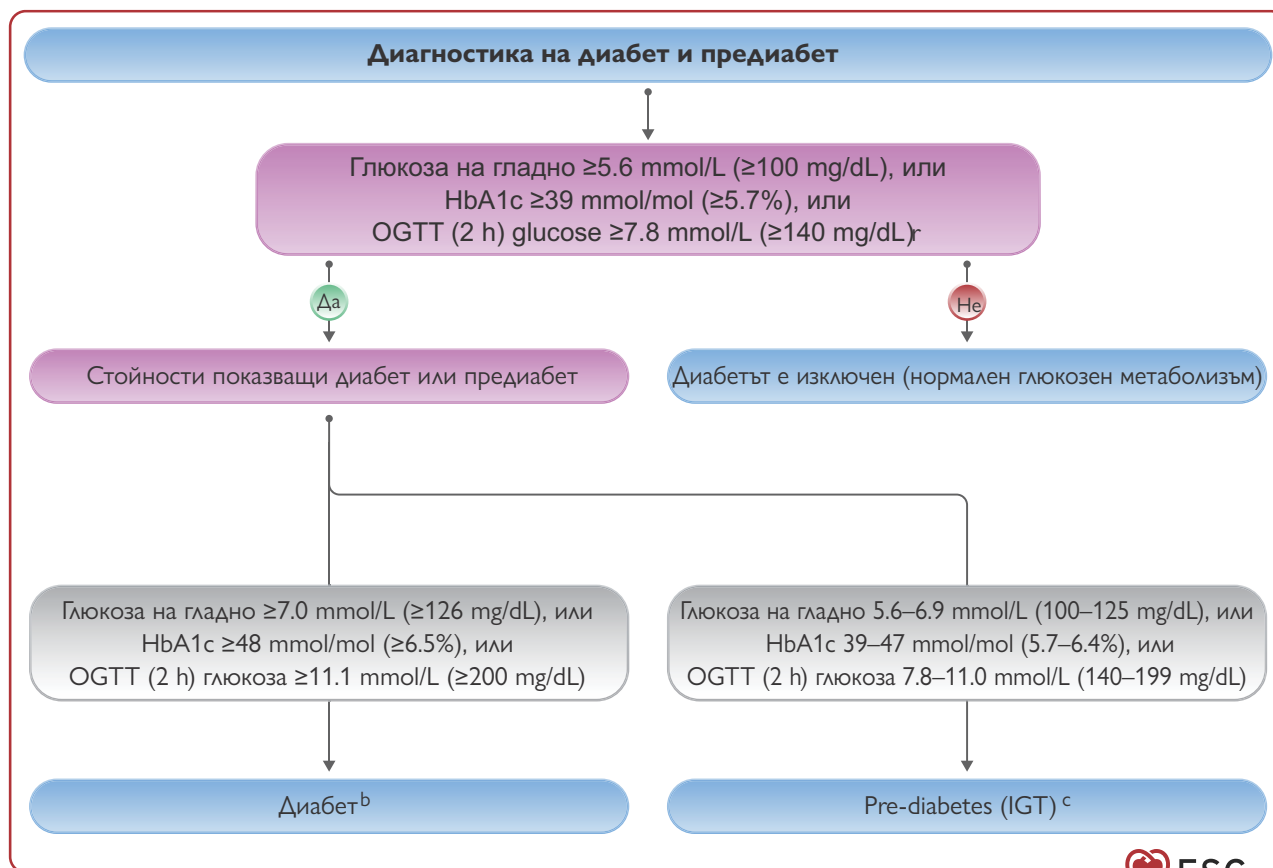
HbA1c обаче не е точен в специфични групи, където връзката между нивата на HbA1c и глюкозата е променена по някаква причина (Допълнителни данни онлайн, Таблица S1).^{12,13} Освен това, в случаи на по-кратка продължителност на диабета, като ранен тип 1 захарен диабет (T1DM) или остро увреждане на панкреаса, HbA1c може да доведе до фалшиво отрицателни резултати. Друго практическо ограничение е липсата на наличност на тестове в някои части на света поради финансови ограничения.

Таблица 6 Биохимични диагностични критерии за диабет и предиабет според Световната здравна организация и Американската диабетна асоциация

Гликемичен марк	Критерии на WHO (2011, 2019) ^{5,6}	Критерии на ADA (2021) ⁷
	Диабет	
FPG	≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL)	
2hPG (OGTT)	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	
HbA1c	$\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)	
RPG	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	
	Предиабет	
	Критерии на WHO (2011, 2019) ^{5,6}	Критерии на ADA (2021) ⁷
FPG	6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
2hPG (OGTT)	7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dL)	
HbA1c	6.0–6.4% (42–47 mmol/mol)	5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)

©ESC 2023

ADA, Американска диабетна асоциация; 2hPG, 2 h плазмена глюкоза; FPG, плазмена глюкоза на гладно; HbA1c, гликиран хемоглобин; RPG, произволна плазмена глюкоза; OGTT, перорален тест за глюкозен толеранс; C3O, Световна здравна организация.



Фигура 2 Диагностика на диабет и предиабет. HbA1c, гликиран хемоглобин; IGT, нарушен глюкозен толеранс; OGTT, орален тест за глюкозен толеранс.

^aИзключете стресова хипергликемия (често се проявява като повишена глюкоза и нормален HbA1c).

^bПри наличие на симптоми е достатъчен един тест; при липса на симптоми са необходими два абнормни теста за поставяне на диагнозата.

^cКритериите на Американската диабетна асоциация се използват в тази схема за диагностика на предиабет.

Препоръките са съгласни, че $HbA1c \geq 48 \text{ mmol/mol}$ ($\geq 6,5\%$) е диагностичен за диабет, докато диагнозата на предиабет използва две различни гранични стойности. Критериите на СЗО определят предиабет като $HbA1c 42\text{--}47 \text{ mmol/mol}$ ($6,0\text{--}6,4\%$), докато ADA препоръчва по-широк диапазон от $39\text{--}47 \text{ mmol/mol}$ ($5,7\text{--}6,4\%$).^{5,7} За отбелязване е, че комбинацията от $HbA1c$ и глюкоза на гладно в диапазона на диабета има диагностично значение за диабета и не се изисква втори тест, дори ако лицето е безсимптомно. Всъщност, ако двете не си съответстват, числото в диапазона на диабета трябва да се повтори или, за предпочитане, да се извърши OGTT, което остава златен стандарт за диагностициране на диабета в неясни случаи. Критериите, използвани за диагностициране на диабет и предиабет, са обобщени в Таблица 6. Трябва да се отбележи, че данните от 73 проучвания върху 294 998 индивида без известен диабет предполагат, че $HbA1c$ е толкова добър, колкото или по-добър от стойностите на гладно, случайните стойности или тези след натоварване с глюкоза за прогнозиране на СС риск.¹⁴

Диаграма за диагностициране на диабет -във **Фигура 2**.

3.2. Класификация на диабета

След като се диагностицира патологичен глюкозен метаболизъм, следващата стъпка е да се установи типът на диабета, за да се започнат подходящите терапии (Допълнителни данни онлайн, Таблица S2).

3.2.1. Диабет тип 1

Диабет тип 1 имат 5–10% от хората с диабет и се причинява от разрушаването на панкреатичните β -клетки чрез аутоимунен процес, с последващ инсулинов дефицит. Наскоро беше публикувано ръководство за диагностициране на T1DM.¹³

Накратко, лица на възраст <35 години с диабет трябва да се подозира, че имат T1DM, въпреки че това състояние може да се появи на всяка възраст. Кратка анамнеза за осмотични симптоми, придружени от загуба на тегло и повишени нива на глюкоза при по-млад индивид, са силно подсказващи T1DM. Тестуването за антитела помага да се потвърди диагнозата, въпреки че тя може да бъде отрицателна при 5–10% от индивидите с T1DM, докато в неясни случаи C-пептидът помага да се оцени ендегенното производство на инсулин (Допълнителни данни онлайн, Таблица S2).

Функцията на β -клетките на панкреаса може частично да се възстанови след диагностициране на T1DM и това може да продължи няколко години, през които се нарича често "период на меден месец". Въпреки това, ако това продължава след повече от 5 години, трябва да се вземе предвид алтернативен тип диабет.¹⁵ Важно е, че комбинацията от T1DM с инсулинова резистентност, която може да се нарече двоен диабет (DD), повишава риска от съдови усложнения, въпреки че точната дефиниция на DD все още предстои да бъде определена.¹⁶

3.2.2. Диабет тип 2

Диабетът тип 2 е най-честата причина за диабет (90% от диабетната популация) и обикновено се причинява от инсулинова резистентност, съчетана с "относителен" инсулинов дефицит, което води до повишени нива на глюкоза. Лицата с T2DM могат да бъдат безсимптомни и могат да бъдат диагностицирани след представяне със СС усложнения (Допълнителни данни онлайн, Таблица S2). Затова е задължително да се направи скрининг на всички пациенти със ССЗ за наличие на диабет.

3.2.3. Моногенен диабет

Той включва много мутации, които причиняват неправилна обработка на глюкозата. Пълно описание може да бъде намерено другаде.¹⁷ Накратко, моногенен диабет трябва да се подозира при наличие на силна фамилен анамнеза за абнормен глюкозен

метаболизъм по автозомно-доминантен начин (т.е. последователни поколения с диабет в млада възраст).¹⁷

При пациенти, диагностицирани с диабет преди навършване на 6 месеца, и тези, които не отговарят на профилите на T1DM или T2DM, трябва да се подозира моногенен диабет.

3.2.4. Вторичен диабет и стресова хипергликемия

Диабетът може да възникне вторично при различни състояния и терапии (Допълнителни данни онлайн, Таблица S2). Стресовата хипергликемия не е необичайна при хоспитализирани пациенти и може да възникне при лица с остър коронарен синдром (ОКС) или СН.¹⁸ Стресовата хипергликемия без диабет е свързана с неблагоприятен вътреболничен изход и трябва да се подозира при тези с повишени нива на глюкоза по време на приема и нормален $HbA1c$.¹⁹ Тези лица се изследват най-добре с помощта на OGTT няколко седмици след изписването, за да се изключи диабет или нарушен глюкозен толеранс. Някои проучвания предлагат извършване на OGTT преди изписване от болница, но липсват убедителни данни в подкрепа на този подход.^{20,21}

3.2.5. Гестационен диабет

Гестационният захарен диабет (GDM) се дефинира като диабет, диагностициран през втория или третия триместър на бременността, който не е бил явен диабет преди забременяване.⁷ Въпреки че все още няма световен консенсус относно най-добрата стратегия за тестване, "едноетапният" 75 g OGTT, препоръчан и от СЗО, е предпочитаният тест в много страни.²² При жени с GDM е необходимо повторно изследване в периода след раждане, за да се изключи персистиращ ненормален глюкозен метаболизъм. Жените с GDM ще се нуждаят от доживотен годишен скрининг за диабет, вземайки предвид високия риск от развитие на диабет.^{23–25} Доказателствата сочат също така, че жените с анамнеза за GDM са изложени на повишен СС риск, дори при нормални нива на глюкоза след раждането. Като се има предвид, че GDM е важен предшественик на бъдещи кардиометаболитни усложнения, жени с анамнеза за GDM трябва редовно да се изследват не само за диабет, но и за СС здраве.^{26–29}

3.2.6. Допълнителна под-групова класификация на диабет тип 2

За информация относно допълнителна подгрупова класификация на T2DM, вижте Допълнителни данни онлайн, Раздел 1.1.1.

3.3. Скрининг за диабет

Критериите за тестване за диабет се различават значително в различните региони и все още предстои да бъде разработена цялостна глобална програма за скрининг. Общоприето е обаче, че лицата във високорисковите групи (тези, които живеят с наднормено тегло или затлъстяване, или имат маркери за инсулинова резистентност, като акантозис нигриканс или мастно чернодробно заболяване) трябва да бъдат изследвани редовно, особено след 45-годишна възраст. ADA е разработила сравнително проста 7-точкова скорова система, базирана на възраст, пол, тегло, физическа активност (PA), анамнеза за GDM, наличие на хипертония и фамилен анамнеза за диабет; препоръчва се тези с резултат ≥ 5 да бъдат изследвани за диабет.⁷

Разпространението на диабета се увеличава сред пациентите със ССЗ, като при 23–37% от пациентите с ОКС и 10–47% от пациентите със СН се диагностицира диабет. Това води до по-лоши клинични резултати в сравнение с индивиди с нормален глюкозен метаболизъм.^{30–33} Следователно, лица с ACC3 и/или СН и/или ПМ, особено тези, приети в болница с остър инцидент, трябва да бъдат изследвани за диабет; тези със съмнение за стресова хипергликемия (повишени нива на глюкоза по време на приема с нормален $HbA1c$) трябва да бъдат подложени на глюкозен тест след изписване, за предпочитане с OGTT, за да се изключи персистиращ абнормен глюкозен метаболизъм.

Въпреки че OGTT е бил препоръчван преди това за диабетен скрининг при индивиди със ССЗ, практичността и ниската възпроизводимост на теста ограничават широкото му използване.^{34,35} Важно е, че доказателствата показват, че HbA1c или глюкозата на гладно са по-силни предиктори за съдови усложнения от 2 h OGTT и следователно е най-добре да се приемат тези прости мерки за общ скрининг, особено предвид тяхната висока възпроизводимост.^{35–38}

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за диагностициране на диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Скринингът за диабет се препоръчва при всички лица със ССЗ, ^c чрез използване на глюкоза на гладно и/или HbA1c. ^{5–7,36,37,39}	I	A
Препоръчва се диагнозата диабет да се базира на HbA1c и/или плазмената глюкоза на гладно или на OGTT, ако все още има съмнения. ^{d,5–8,10,11}	I	B

ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; HbA1c, гликиран хемоглобин; OGTT, перорален тест за глюкозен толеранс.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cСърдечно-съдовите заболявания включват атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност.

^dСтресова хипергликемия трябва да се подозира при наличие на високи нива на глюкоза и нормален HbA1c (вижте текста за подробности).

4. Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет 2

Лица с T2DM са изложени на два до четири пъти по-висок риск от развитие на ССЗ през живота си, заедно с неговите прояви КАБ, инсулт, СН и ПМ, както и заболявания на периферните артерии (ПАБ).^{40,41} Допълнително, много пациенти със ССЗ имат недиагностициран T2DM. Като се има предвид, че наличието на диабет и ССЗ, особено в по-млада възраст, има голямо влияние върху прогнозата, от изключителна важност е пациентите със ССЗ да се изследват за диабет и да се направи оценка на СС риск при лица с диабет, както и да се направи оценка за СС и бъбречно заболяване.⁴²

4.1. Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет тип 2

Когато при лица с T2DM се оценява СС риск, е важно да се вземе предвид медицинската и фамилената анамнеза, симптомите, находките при физикалния преглед, резултатите от лабораторни и други диагностични изследвания и наличието на ACC3 или тежко TOD. Няма достатъчно убедителни доказателства, които да подсказват, че оценката на коронарния артериален калций (CAC) или дебелината на интимата спомагат за прекласифициране на СС риск при хора с T2DM. Тежкото TOD се определя като:

- Изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) <45 mL/min/1,73 m², независимо от албуминурия, или
- eGFR 45–59 mL/min/1,73 m² и микроалбуминурия (съотношение албумин към креатинин в урината [UACR] 30–300 mg/g; стадий A2), или
- Протеинурия (UACR >300 mg/g; стадий A3), или
- Наличие на микроваскуларно заболяване в поне три различни области (напр. микроалбуминурия (стадий A2) плюс ретинопатия плюс невропатия; в.ж. Раздел 9.1 – скрининг за ХБЗ).^{43–45}

4.1.1. Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет тип 2

Индивидите с T2DM трябва да бъдат категоризирани в различни СС рискови групи на базата на следните критерии (Таблица 7):

Таблица 7 Сърдечно-съдови рискови категории при диабет тип 2

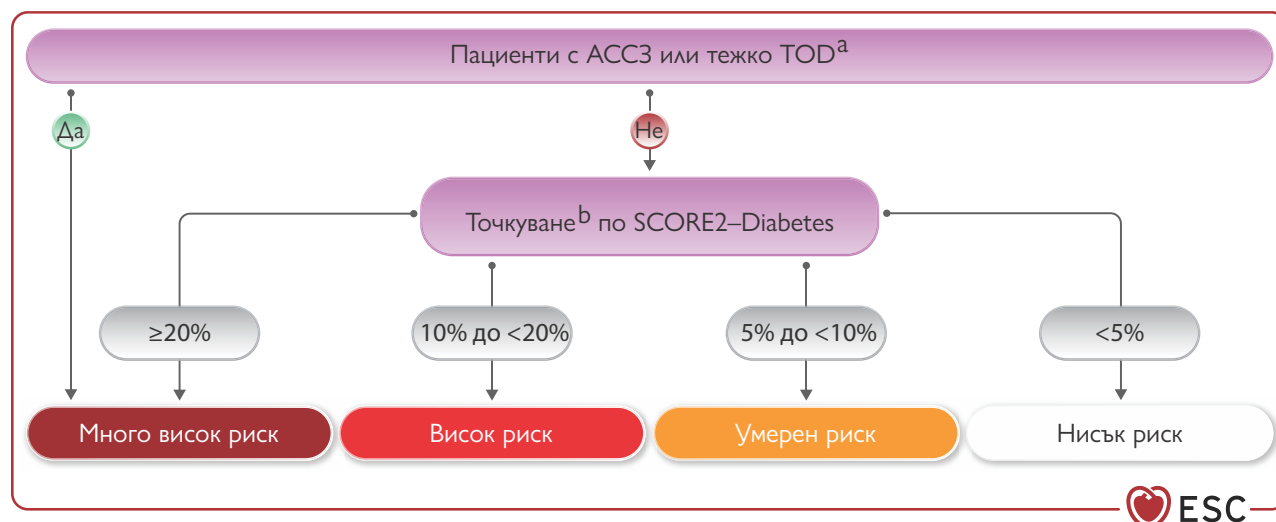
Много висок СС риск	Пациенти с T2DM и: • Клинично установено ACC3 или • Тежко TOD или • 10-годишен СС риск ≥20% при използване на SCORE2–Diabetes
Висок СС риск	Пациенти с T2DM не-изпълняващи критериите за много висок риск и: • 10-годишен риск от ССЗ 10 до <20% при използване на SCORE2–Diabetes
Умерен СС риск	Пациенти с T2DM не-изпълняващи критериите за много висок риск и: • 10-годишен риск от ССЗ: от 5 до <10% при използване на SCORE2–Diabetes
Нисък СС риск	Пациенти с T2DM, които не отговарят на критериите за много висок риск и: • 10-годишен риск от ССЗ <5% при използване на SCORE2–Diabetes

ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; SCORE2–Diabetes, тип 2 специфичен за диабета 10-годишен ССЗ рисков скор; T2DM, захарен диабет тип 2; TOD, увреждане на целевите органи; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината. Тежко TOD, определена като eGFR <45 mL/min/1,73 m², независимо от албуминурия; или eGFR 45–59 mL/min/1,73 m² и микро-албуминурия (UACR 30–300 mg/g; стадий A2); или протеинурия (UACR >300 mg/g; стадий A3); или наличие на микроваскуларна болест в най-малко три различни сайта [напр. Микроалбуминурия (стадий A2) плюс ретинопатия плюс невропатия].^{43–45}

4.1.2. SCORE2–Diabetes: изчисляване на 10-годишния риск от сърдечно-съдови заболявания

При пациенти на възраст ≥40 години с T2DM без ACC3 или тежко TOD се препоръчва оценка на 10-годишния риск от ССЗ чрез използване на алгоритъма SCORE2–Diabetes (Фигура 3). При тези пациенти рисковите фактори за ACC3 трябва да се оценяват на индивидуална база. В Препоръки на ESC 2021 г. за превенция на сърдечно-съдовите заболявания в клиничната практика бяха предложени моделите ADVANCE (Действие при диабет и съдово заболяване: контролирана оценка на претеракс и диамикрон MR) или DIAL (Предсказване на доживотната перспектива при диабет) за оценка на риска от ССЗ при пациенти с диабет.^{46–48} Все пак, тези модели имат някои ограничения за използване в Европа, тъй като не позволяват съществени вариации на риска в различните страни, което означава, че те могат да направят погрешна оценка на риска при тези обстоятелства. Освен това, тези модели са разработени от тесен набор проучвания и не са системно "ре-калибрирани" (т.е. статистически приспособени) към съвременните нива на ССЗ, което означава, че не са идеални за използване в съвременните европейски популации. Предвид тези ограничения, настоящите препоръки указват използване на модела SCORE2–Diabetes, който разширява регионално ре-калибриране в Европа SCORE2 10-годишен модел на риска, за да позволи употребата му при лица с T2DM на възраст 40–69 години без ACC3 или тежко TOD и да се оцени индивидуалния 10-годишният риск от фатални и нефатални събития (МИ, инсулт) при ССЗ.⁴⁹

SCORE2–Diabetes съчетава информацията за конвенционалните рискови фактори за ССЗ (т.е. възраст, статус на тютюнопушенето, систолно артериално налягане [CAH] и общ холестерол и липопротеини с висока плътност [HDL]-холестерол) със специфична за диабета информация (напр. възраст при диагностициране на диабет, HbA1c и eGFR).⁵⁰ Този модел е калибриран към четири групи държави (нисък, умерен, висок и много висок риск от ССЗ), използвайки подобна методология на алгоритмите SCORE2 и SCORE2-по-възрастни хора (SCORE2-OP) (Допълнителни данни онлайн, Раздел 2; Таблица S3).^{49,51}



Фигура 3 СС рискови категории при пациенти с диабет тип 2. ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; CC3, риск от сърдечно-съдови заболявания; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; TOD, увреждане на целевите органи; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината.

^a Тежка TOD, дефинирана като eGFR <45 mL/min/1,73 m², независимо от албуминурията; или eGFR 45–59 mL/min/1,73 m² и микроалбуминурия (UACR 30–300 mg/g; стадий A2); или протеинурия (UACR >300 mg/g; стадий A3), или наличие на микроваскуларно заболяване на поне три различни места [напр. микроалбуминурия (стадий A2) плюс ретинопатия плюс невропатия].^{43–45}

^b Предложените прагове (10-годишен риск от СС3) не са окончателни, а са по-скоро предназначени да подтикнат към разговори с пациентите за съвместно вземане на решения относно интензивността на лечението, както и допълнителни интервенции. SCORE2–Diabetes се отнася за пациенти на възраст ≥40 години.

Приложението ESC CVD Risk Calculation (Изчисляване на риска от СС3 в ESC) включва SCORE2–Diabetes за улесняване на оценката на риска и комуникацията между здравните специалисти и лицата с T2DM (Допълнителни данни онлайн, Раздел 2, Таблицы S4–6).

Допълнителни рискови скорове, които се опитват да оценят доживотния риск при лица с диабет (като модела DIAL2 [Diabetes Lifetime]), който е калибриран за различни европейски страни), също могат да се използват за подпомагане на решенията за лечение.⁵² Въпреки това, оценката на доживотния риск трябва да бъде приспособени, когато в бъдеще станат достъпни нови методи.

Праговете за различните рискови категории са показани в **Таблица 7** и **Фигура 3**. По принцип нито един праг на риска не е универсално приложим и праговете на риска, предложени в тези насоки за използване с SCORE2–Diabetes, трябва да се използват, за да помагат на клиничните лекари и пациентите да провеждат съвместни разговори за вземане на решения да се вземат предвид интензивността на лечението и допълнителни интервенции за предотвратяване на ACC3 (като липидопонижаващи терапии [Раздел 5.5] или SGLT2 инхибитори и/или GLP-1 RAs [Раздел 5.3]). Въпреки това, 10-годишните прагове на риска са само като препоръки, а други характеристики на пациента могат да доведат до решения за лечение или за не-лечение, независимо от тези прагове.

Препоръки Таблица 2 – Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет тип 2

Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се скрининг на пациенти с диабет за наличие на тежка TOD. ^{c, 44}	I	A
Препоръчва се да се оцени медицинската анамнеза и наличието на симптоми, предполагащи ACC3 при пациенти с диабет. ^{53–55}	I	B

Продължава

При пациенти с T2DM без симптоматична ACC3 или тежка TOD, се препоръчва оценка на 10-годишния риск от СС3 чрез SCORE2–Diabetes.^{d, 50}

I

B

© ESC 2023

ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; SCORE2–Diabetes, специфичен за диабет тип 2 10-годишен рисков скор за ACC3; T2DM, захарен диабет тип 2; TOD, увреждане на прицелни органи; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

^c Тежка TOD, дефинирана като eGFR <45 mL/min/1,73 m², независимо от албуминурия; или eGFR 45–59 mL/min/1,73 m² и микроалбуминурия (UACR 30–300 mg/g; стадий A2); или протеинурия (UACR >300 mg/g; етап A3); или наличие на микроваскуларно заболяване при най-малко три различни места (напр. микроалбуминурия (стадий A2) плюс ретинопатия плюс невропатия).

^d SCORE2–Diabetes се отнася за пациенти на възраст ≥40 години. При пациенти с T2DM без ACC3 и/или тежка TOD, на възраст <40 години, рисковите фактори за ACC3 трябва да се оценят индивидуално.

5. Намаляване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет: цели и лечения

5.1. Начин на живот и диабет

Промените в начина на живот се препоръчват като основна мярка за превенция и управление на T2DM.⁴⁸ Съветите трябва да бъдат адресирани чрез многофакторен подход с комуникация, насочена към пациента, адаптирана към здравния статус и здравната грамотност на пациента (Раздел 5.7). При T2DM, както е изследвано в проучването Действие за здраве при проучване на диабета (Action for Health in Diabetes trial) (Look AHEAD; 5145 пациенти с T2DM, 59% жени, средна възраст 58 години, среден индекс на телесната маса [BMI] 36 kg/m²), промяната в начина на живот чрез хранителни консултации, промяната на храненето, и упражненията са довели до средно 8,6% загуба на телесното тегло, което е било свързано със значително намаляване на HbA1c и АН.⁵⁶ Ефектите върху теглото и контролирането на рисковите фактори са намалели след 5 години при тези със слабо придържане към програмата за начин на живот.⁵⁶ След 10 години СС събития (т.е. съставната крайна точка от СС смърт, нефатален

МИ, нефатален инсулт и хоспитализация за стенокардия) не се били различни от обичайните грижи.⁵⁶

Въпреки това, усложненията на микроваскуларното заболяване (т.е. развитие на ХБЗ) са намалели сигнификантно (рисков коефициент [HR] 0,69; 95% доверителен интервал [CI], 0,55–0,87; $P = 0,002$) с намесата в начина на живот, ефект, свързан с подобрение на СС рискови фактори.⁵⁷ Допълнителни анализи 16,7 години след началото на проучването (9,6 години интервенция и след това наблюдение) разкриха, че участниците, които са загубили $\geq 10\%$ от телесното си тегло след 1 година интервенция, са били с 21% намален риск от смъртност (HR 0,79; 95% CI, 0,67–0,94; $P = 0,007$).⁵⁸ Намалването на масата на телесните мазнини е било свързано сигнификантно с по-нисък риск от СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) и СН със запазена фракция на изтласкване (HFpEF), докато намаляването на обиколката на талията е било свързано сигнификантно само с по-нисък риск от HFpEF.⁵⁹ В допълнение, изходната кардио-пулмонална годност е била свързана с намалена смъртност и СС инцидентни по време на проследяването за 9,2 години.⁶⁰

DIRECT (Клинично изпитване на диабетната ремисия) – отворено, кластер–рандомизирано изпитване при пациенти с T2DM – определени практики за осигуряване на програма за управление на теглото, както и упражнения (група с интервенция), или най-добрите, съгласно препоръките, практически грижи (контролна група). След 12 месеца почти половината от участниците в интервенираната група са постигнали ремисия до недиабетно състояние и са спрели приема на лекарства за понижаване на глюкозата.⁶¹ Упражненията в домашни условия при пациенти с КАБ и T2DM (проучване ARTEMIS; финландско рандомизирано контролирано изпитване [RCT]; $n = 127$; 2-годишен контрол, домашни упражнения спрямо обичайни грижи), обаче, не са подобрили сигнификантно СС рискови фактори, въпреки значителните подобрения на ратния капацитет ($P = 0,030$).⁶²

5.1.1. Намаление на телесното тегло

При пациенти със затлъстяване и T2DM намаляването на телесното тегло е един от крайъгълните камъни на лечението.⁶³ Загубата на тегло с $>5\%$ подобрява гликемичния контрол, нивата на липидите и АН при възрастни с T2DM, с наднормено тегло и затлъстяване.^{64,65} Тези ефекти могат да бъдат постигнати чрез подобряване на енергийния баланс и/или включване на лекарства за затлъстяване. Орлистат, налтрексон/бупропион и фентермин/топирамат са свързани с постигане на $>5\%$ загуба на тегло за 52 седмици в сравнение с плацебо.⁶⁶ Глюкозопонижаващите агенти като GLP-1 RA, двойният агонист тирзепатид и инхибиторите на SGLT2 също намаляват сигнификантно телесното тегло.^{67,68} Добавянето на физически упражнения към GLP-1 RA (лираглутид) има по-голям ефект върху намаляването и поддържането на теглото.⁶⁹ Сравнявайки ефектите върху намаляването на теглото между GLP-1 RA и SGLT2 инхибиторите, първият изглежда е по-добър. Като се имат предвид допълнителните благоприятни ефекти на GLP-1 RAs и SGLT2 инхибиторите на изхода от СС система при T2DM (Раздел 5.3), тези средства трябва да бъдат предпочитаното лекарство за понижаване на глюкозата при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване със СС3 и T2DM, каквито имат лекарствата за затлъстяване, досега не е доказано, че намалява СС инциденти.⁷⁰⁻⁷²

Ако теглото не се овладява ефективно с интервенции в начина на живот и медикаменти, при пациенти с T2DM и BMI ≥ 35 kg/m² ($\geq$ Клас II по класификацията на СЗО) трябва да се вземе предвид бариатрична хирургия, за да се постигне дългосрочна загуба на теглото, намаляване на кръвната захар и подобряване на СС рискови фактори. Данните от проучването Swedish Obesity Subjects (SOS) разкриват, че след 24-годишно проследяване бариатричната хирургия е била свързана с увеличена продължителност на живота в сравнение само с начина на живот и интензивното медицинско лечение.^{73,74} Съответният HR е бил 0,70 (95% CI, 0,57–0,85) за СС смърт и 0,77 (95% CI, 0,61–0,96) за смърт от рак.^{75,76} Това доказателство беше разширено до пациенти със СС3 и затлъстяване, като голямо контролирано проучване ($n = 2638$) разкри, че бариатричната хирургия е също свързана с по-ниска честота на големите неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE) при тези пациенти.⁷⁷ Все пак, потенциалните нежелани инциденти след бариатрична хирургия трябва също да се имат предвид.⁷⁸

Препоръки Таблица 3 – Препоръки за намаляване на теглото при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се хората с наднормено тегло или затлъстяване да се стремят да намалят теглото си и да увеличат физическите упражнения, за да подобрят метаболитния контрол и цялостния профил на риска от СС3. ^{56,79}	I	A
Глюкозопонижаващи лекарства с ефекти върху загубата на тегло (напр. GLP-1 RA) трябва да се вземат предвид при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване, за намаляване на теглото. ⁶⁷	IIa	B
Бариатричната хирургия трябва да се вземе предвид при пациенти с висок и много висок риск с BMI ≥ 35 kg/m ² ($\geq$ Клас II ^c), когато повтарящите се и структурирани усилия за промени в начина на живот, комбинирани с лекарства за намаляване на теглото, не водят до трайна загуба на тегло. ⁷³⁻⁷⁷	IIa	B

©ESC 2023

BMI, индекс на телесната маса; СС3, сърдечно-съдови заболявания; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

^c Класификация на Световната здравна организация

5.1.2. Промяна в диетата или храненето

Като цяло, пациентите с T2DM трябва да следват указанията за хранене, които намаляват телесното тегло и подобряват метаболитния контрол и изхода.⁴⁸ Средиземноморският начин на хранене подобрява гликемичния контрол, липидите и АН.^{80,81}

Ако тази диета бъде допълнена със зехтин или ядки, както в нерандомизираното проучване Превенция със средиземноморска диета (PREDIMED) при индивиди с висок сърдечно-съдов риск (49% T2DM), рискът от ACC3 е намалял с 28–31%.⁸² Скорошни данни от Проучване за намеса в коронарната диета със зехтин и сърдечно-съдова превенция (CORDIOPREV) потвърдиха ползата от средиземноморската диета, като показаха, че пациентите от мъжки пол с установена КАБ са имали по-голяма полза от средиземноморска диета, отколкото от диетата с ниско съдържание на мазнини след 7-годишно проследяване. Преминването от по-животински към растителен хранителен модел също може да намали риска от ACC3.⁸³⁻⁸⁵

Данните от проучвания на добавки с $n=3$ мастни киселини не подкрепят препоръчването на добавки с $n=3$ мастни киселини за вторична профилактика на СС3 при T2DM.^{86,87} Консумацията на захари, подсладени със захар безалкохолни напитки и плодови сокове трябва да се избягва.^{88,89} Нещо повече, приемът на алкохол по принцип трябва да бъде умерен, тъй като всяко количество алкохол повишава равномерно АН и BMI.^{90–92} Диетата с високо съдържание на протеини (30% протеини, 40% въглехидрати и 30% мазнини) изглежда е по-добра от стандартната протеинова диета (15% протеини, 55% въглехидрати и 30% мазнини) при пациенти със СН наднормено тегло и затлъстяване (средно тегло 107,8 $\pm$ 20,8 kg); и двете диети са еднакви по отношение на намаляването на телесното тегло (съответно 3,6 спрямо 2,9 kg) и обиколката на талията (съответно 1,9 срещу 1,3 cm), но диетата с високо съдържание на протеини води до по-голямо намаляване на СС рискови фактори, напр. HbA1c, холестерол, триглицериди и АН.⁹³

Пациенти със СС3 и T2DM се насърчават да намалят приема на натрий, тъй като това може да намали систоличното АН със средно 5,8 mmHg при пациенти с хипертония и 1,9 mmHg при нормотензивни пациенти.^{94,95} В мета-анализ, при хора с хипертония и нормотензивни лица, намаляването на приема на сол с 2,5 g/ден е довело до 20% релативна редукция на инцидентите поради ACC3.⁹⁵ Освен това е доказано, че заместването на сол с намалени нива на натрий и повишени нива на калий намалява инсулта, СС3 и общата смъртност при пациенти с висок СС риск.⁹⁶

Препоръки Таблица 4 – Препоръка за хранене при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се приеме средиземноморска или растителна диета с високо съдържание на ненаситени мазнини, за да се намали сърдечно-съдовият риск. ^{82,85}	I	A

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

5.1.3. Увеличаване на физическата активност и упражненията

Редовната умерена до интензивна ФА има благоприятен ефект върху метаболитния контрол и СС рискови фактори при T2DM.^{97–100} Програмите за интервенция намаляват HbA1c с 0,6% при пациенти с T2DM, като комбинацията от упражнения за издръжливост и резистентност има най-благоприятни ефекти.¹⁰¹ Освен това, в сравнение с ниската обща ФА, високата обща ФА е свързана с по-нисък риск от СС смъртност, както и с намаляване на общата смъртност (смъртност по всякакви причини: HR 0,60 [95% CI, 0,49–0,73], сравнявайки високата спрямо ниската обща ФА).⁹⁷

Интервенция със структурирани упражнения се препоръчва и при пациенти с T2DM и установено ССЗ (напр. КАБ, ПМ, HFrEF; сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване [HFmrEF]; HFrEF).^{102–104} Интервалните упражнения за издръжливост с по-изразена интензивност (напр. интервално ходене, редуване между упражнения с умерена и изразена интензивност) имат по-добри ефекти отколкото продължителното ходене с умерена интензивност, което се отнася до телесното тегло, обиколката на талията и контрола на глюкозата.¹⁰⁵ Преди започване на структурирана програма с упражнения при пациенти с T2DM и установени ССЗ, трябва да се обмисли извършване на стрес тест с максимално натоварване за оценка на СС патологии. Нещо повече, оценката на аеробните и анаеробните прагове със спироерометрия е особено полезна за осигуряване на индивидуализирано предписание на упражнения за издръжливост, включително интензивност на упражненията.^{106–108} Оптималната интензивност се определя на базата на максималното (пиково) усилие на индивида по време на спироерометрия, напр. процент на кардио-респираторна годност (% пикова кислородна консумация), процент на максималната (пикова) сърдечна честота (% HRmax) или възприемана честота на усилие по скалата на Borg.^{107–109} Препоръчва се предписаните упражнения да се адаптират към съпътстващи заболявания, свързани с T2DM, напр. КАБ, СН, ПМ, периферна диабетна невропатия или ретинопатия, както и възрастта и уязвимостта.^{104,107,108} Упражненията за съпротивление се препоръчват да се изпълняват поне два пъти седмично (интензивност 60–80% от максимума при едно индивидуално повторение). При по-възрастни или обездвижени възрастни се препоръчва по-малък обем и по-ниска интензивност, особено през началната фаза от 3–6 седмици.¹⁰⁶

Интервенциите са базирани на насърчаване на увеличението на всяка ФА, тъй като е доказано, че дори и малките количества имат благоприятен ефект; даже и 1000 допълнителни стъпки на ден са полезни и могат да бъдат добра начална точка за много пациенти.^{98,100} Освен това се препоръчва постепенно увеличаване на нивото на активност. Структурираните упражнения трябва да бъдат въведени допълнително в началото или след първите постижения, за увеличаване на активността. Пациентите трябва да изпълняват ≥ 2 сесии седмично упражнения за издръжливост и/или упражнения за съпротива. ФА, натрупана дори в сесии <10 min, е свързана с благоприятен изход, включително намалена смъртност.^{110,111}

Интервенциите, за които е показано, че повишават нивото на ФА или намаляват обездвижването, включват интервенции, базирани на поведенческата теория, като поставяне на цели, преоценка на целите, самонаблюдение и обратна връзка.^{112,113} Използването на портативни устройства за проследяване на активността може да помогне за увеличаване на ФА.¹¹⁴ Най-важно е да се насърчи ФА, която хората харесват и могат да включат в ежедневието си, защото е по-вероятно такива дейности да бъдат трайни.

Препоръки Таблица 5 – Препоръки за физическа активност/упражнения при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се увеличаване на физическата активност (напр. ходене 10 минути дневно) при всички пациенти с T2DM със или без ССЗ. Оптималната е седмичната активност 150 минути с умерена интензивност или 75 минути с изразен интензитет за издръжливост. ^{97,98}	I	A
Препоръчва се адаптиране на физическите упражнения към придружаващите заболявания, свързани с T2DM, напр. уязвимост, невропатия или ретинопатия. ^{108,115}	I	B
Препоръчва се въвеждане на структурирани физически тренировки при пациенти с T2DM и доказани ССЗ, напр. КАБ, HFrEF, HFmrEF, HFrEF или ПМ за подобряване на метаболитния контрол, работния капацитет и качеството на живот, както и за намаляване на СС събития. ^{108,115,116}	I	B
Препоръчва се да се изпълняват упражнения за съпротивление в допълнение към упражненията за издръжливост най-малко два пъти седмично. ^{115,117}	I	B
Трябва да се обмисли използване на интервенции, базирани на поведенческата теория, като поставяне на цели, преоценка на целите, самонаблюдение и обратна връзка, за насърчаване на физическа активност. ^{112,113}	IIa	B
При пациенти с T2DM и доказано ССЗ, преди започване на структурирана тренировъчна програма, трябва да се вземе предвид провеждане на работен стрес тест с максимално поносимо натоварване преди започване на структурирана тренировъчна програма.	IIa	C
Може да се има предвид използването на устройства за проследяване на активността, които могат да се носят с цел увеличаване на редовната физическа активност. ¹¹⁴	IIb	B

ПМ, предсърдно мъждене; КАБ, коронарна артериална болест; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; T2DM, захарен диабет тип 2.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

5.1.4. Отказ от тютюнопушене

Спирането на тютюнопушенето е ключова интервенция в начина на живот при пациенти с T2DM със или без ССЗ с доказателства, предполагащи 36% намаление на смъртността при пациенти със ССЗ.^{118–120} Ако съветът, насърчението и мотивацията са недостатъчни, трябва да се обмисли ранна лекарствена терапия, включително никотин-заместваща терапия (дъвки, транс-дермални никотинови лепенки, спрей за нос, инхалатор, сублингвални таблетки), последвана от бупропион.¹²¹ При пациенти с АССЗ всички средства като варениклин, бупропион, телефонна терапия и индивидуалното консултиране повишават успеваемостта.¹²² Електронните цигари (е-цигари) се разглеждат като потенциална помощ за спиране на тютюно-пушенето за преодоляване на прехода от пушене към въздържание, но – ако изобщо се използват – трябва да бъдат ограничени до кратък период от време. Все още не е постигнат консенсус по отношение на ефикасността и безопасността на този подход.^{123,124} Като цяло, програмите за спиране на тютюнопушенето имат ниска 12-месечна ефикасност; въпреки това мерките за спиране трябва да се предприемат многократно, за да може въздържането от тютюнопушене да бъде успешно.¹²⁵

Оценката на компонентите на рисковите фактори за начина на живот и поетапните препоръки за начина на живот при пациенти със ССЗ и диабет са обобщени по-подробно в **Раздел 5.7**.

Препоръки Таблица 6 – Препоръки за спиране на тютюнопушенето при пациенти с диабет тип 2 със или без сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчително е да се прекрати тютюнопушенето, за да се намали СС риск. ^{118–120}	I	A
Трябва да се вземе предвид никотин-заместителна терапия, варениклин и бупропион, както и индивидуално или телефонно консултиране, за да се подобри степента на успех при отказване от тютюнопушенето. ¹²¹	IIa	B

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

©ESC 2023

5.2. Гликемични цели

5.2.1. Роля на гликирания хемоглобин

Понижаването на HbA1c намалява микроваскуларните усложнения, особено когато бъдат постигнати постигане почти нормални нива (HbA1c <7%, <53 mmol/mol), но ефектите върху макроваскуларното заболяване са по-сложни.^{126–129} DCCT (Проучване за контрол на диабета и усложненията) при T1DM и UKPDS (Проспективно диабетно проучване във Великобритания) при ново-диагностициран T2DM показват, че намаляването на HbA1c намалява дългосрочните макроваскуларни събития, без да има значителен ефект в средносрочен план 6,5–10,0 години.^{130–132} По подобен начин, други проучвания, като ADVANCE (Действие при диабет и съдови заболявания: контролирана оценка на претеракс и диамикрон MR), ACCORD (Действие за контрол на СС риск при диабет) и VADT (Изследване на диабета при ветераните), включително кохорти с по-висок риск от T2DM, не са успели да покажат ефект от интензивен гликемичен контрол върху краткосрочния/средносрочния макроваскуларен риск (над 3,5–5,6 години). Мета-анализи на проучванията UKPDS, ADVANCE, ACCORD и VADT, включващи 27 049 участници, са показали, че понижаването на HbA1c намалява MACE, с водеща причина редукция на МИ (СН и рискът от инсулт не са засегнати), и намалява микроваскуларните усложнения (в бъбреци и ретина, но не и невропатията).^{133,134}

Интересно е, че проучването ACCORD, при което 35% от участниците са били с прекаран СС инцидент, е показало повишена смъртност (HR 1,22; 95% CI, 1,01–1,46; P = 0,04) в рамките с интензивна гликемия (HbA1c 6,5%, 48 mmol/mol) в сравнение с контролната група.¹²⁹ Обсервационни проучвания са показали и U-образна връзка между HbA1c и клиничния изход, което предполага, че по-ниският HbA1c е не винаги благоприятен.^{135,136}

5.2.2. Допълнителни гликемични цели

Хипогликемията е свързана с повишен риск от съдови инциденти, което обяснява скорошния консенсус, който препоръчва хипогликемична екскреция <1% (т.е. <15 минути дневно) при лица с висок СС риск.^{137,138} Каузалната връзка между хипогликемията и неблагоприятните резултати не винаги е ясна, тъй като ниските нива на глюкоза могат да бъдат маркер за лошо здраве.^{139,140}

В допълнение към хипогликемията, гликемичната променливост се очертава като потенциален съдов рисков фактор, но проучванията са ограничени и са оправдани повече изследвания в тази област.

Предполага се, че глюкозата след хранене може да предскаже независимо съдова болест, дори и при лица без предишна анамнеза за диабет.¹⁴¹ Въпреки това, контролът на нивата на прандиалната глюкоза не е успял да повлияе на клиничния изход и следователно остава нерешена област.^{142,143}

5.2.3. Гликемичен контрол след съдови инциденти

Хипергликемията след ОКС е свързана с по-лош клиничен резултат.¹⁴⁴ Проучването DIGAMI 1 (Инфузия на инсулин-глюкоза за захарен диабет при остър миокарден инфаркт) е демонстрирало намалена смъртност при интензивен контрол на глюкозата след ОКС, но DIGAMI 2, който не е имал достатъчна мощност, не е успял да потвърди такива данни.^{145,146} Неочаквано DIGAMI 2 е показал числено увеличение на смъртността в интервениращото рамо, особено при пациенти, лекувани с инсулин, което предполага неблагоприятна роля на хипогликемията в тази популация.¹⁴⁷ Следователно са необходими широкомащабни гликемични проучвания, използващи непрекъснато мониториране на глюкозата (CGM) за оценка на нивата на глюкозата, за установяване дали оптимизирането на гликемията при пациенти със ССЗ и диабет подобрява клиничния резултат.

В заключение, контролът на глюкозата при индивиди с диабет с висок СС риск е сложна област, а сегашните доказателства сочат необходимостта да се обърне внимание на множество гликемични мерки, включително персонализация на прицелните стойности на HbA1c, минимизиране на експозицията на хипогликемия и ограничаване на вариационността на глюкозата. **Фигура 4** показва упростено ръководство за гликемичен контрол при пациенти с T2DM и ССЗ.

Препоръки Таблица 7 – Препоръки за гликемични цели при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се прилага стриктен гликемичен контрол (HbA1c <7%) за намаляване на микроваскуларните усложнения. ^{126–128,133}	I	A
Препоръчва се избягване на хипогликемия, особено при пациенти със СС ^{134–137,147}	I	B
Препоръчва се индивидуализация на прицелните стойности на HbA1c според коморбидностите, продължителността на диабета и очаквана продължителност на живота. ^{134,137}	I	C
Трябва да се има предвид стриктен гликемичен контрол за редукция на КАБ в дългосрочен план, за предпочитане чрез използване на средства с доказана СС полза. ^{129–132}	IIa	B

©ESC 2023

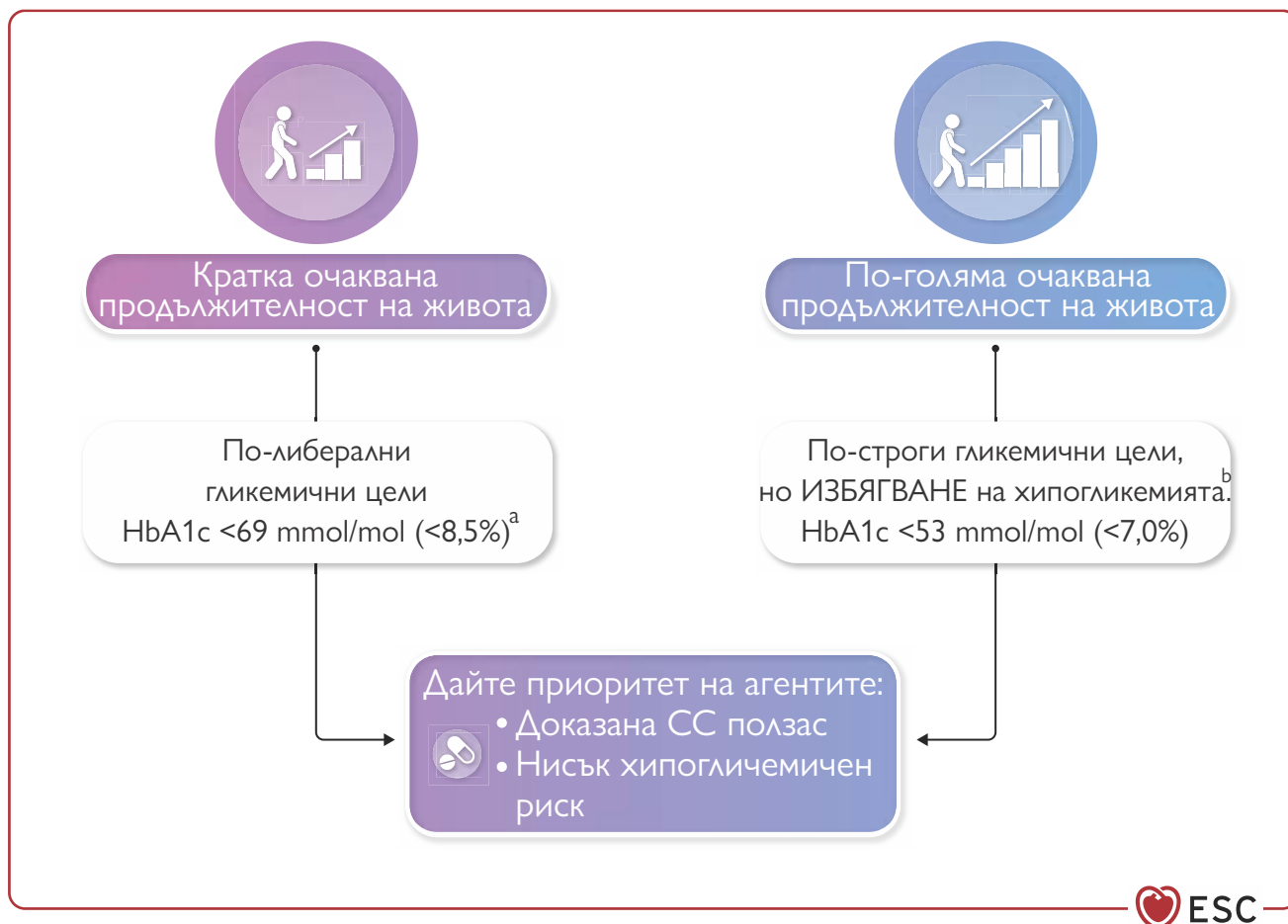
КАБ, коронарна артериална болест; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; s.c. подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

^c SGLT2 инхибитори (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин) или GLP-1 RAs

(лираглутид, семаглутид s.c., дулаглутид, ефпегленатид).



Фигура 4 Просто ръководство за гликемичните цели при пациенти с диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. СС, сърдечно-съдови; GLP-1 RA, глюкагоно-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин, s.c., подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2.

^a Коригирайте целта при наличие на хипергликемични симптоми (полиурия и полидипсия).

^b Хипогликемията обикновено е повод за безпокойство само при тези на сулфанилурия и/или инсулин.

^c SGLT2 инхибитори (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин) или GLP-1 RAs (лираглутид, семаглутид s.c., дулаглутид, ефпегленатид).

5.3. Намаляване на риска от атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания чрез глюкозопонижаващи лекарства при диабет

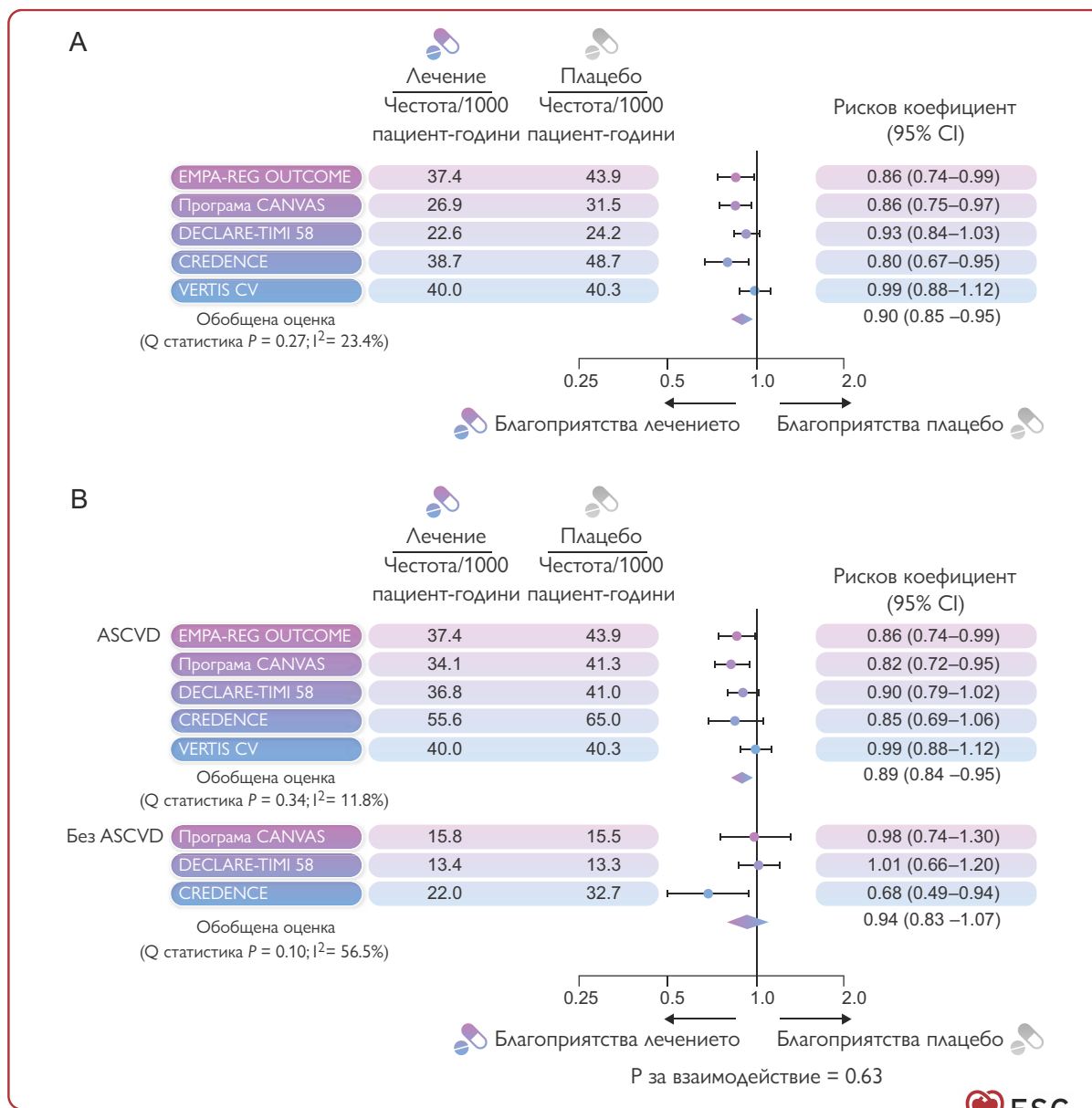
T2DM е често срещан при пациенти с ACC3 или с най-висок риск от СС3. Обратно също е вярно: ACC3 се срещат често при пациенти с T2DM.¹⁴⁸ Имайки предвид тези взаимовръзки, от ключово значение е да се вземе предвид наличието на T2DM, когато се избира стратегия за намаляване на СС риск. Наложително е първата стъпка в този процес да бъде скрининг на всички пациенти със СС3 за T2DM. Много решения са независими от контрола на глюкозата, следователно статусът на T2DM може да информира клиничното вземане на решения за намаляване на СС риска, както се обсъждат няколко други интервенции в настоящите Препоръки.¹⁴⁹ Вземайки предвид резултатите от множество специализирани CVOTs на лекарства за понижаване на глюкозата при пациенти с диабет и ACC3 или с висок СС риск, сега има изобилие от данни, които дават информация за предпочитаната употреба на избрани лекарства за понижаване на глюкозата целящи намаляване на СС риска, независимо от съображения за контрол на глюкозата. Глюкозопонижаващите лекарства могат да се предписват с две паралелни, взаимно изключващи се цели: (i) подобряване на СС изход и безопасността; и (ii) контрол на глюкозата. На тази база, в настоящите Препоръки разделяме указанията за предписване на такива, предназначени да подобрят СС изход, и такива,

предназначени за контрол на глюкозата. В основата на тези указания са резултатите от ключовите CVOTs, очертаващи ефикасността и безопасността на глюкозопонижаващите терапии за лечение на T2DM и техния ефект върху СС изход.

5.3.1. Глюкозопонижаващи медикаменти със сърдечно-съдова ефикасност, демонстрирана в специални проучвания за сърдечно-съдови резултати

5.3.1.1. Инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2

Публикувани са резултатите от шест CVOTs с SGLT2 инхибитори и едно изпитване на двоен SGLT1/2 инхибитор, включващо изпитванията EMPA-REG OUTCOME (Изпитване на СС изход с емпаглифлозин при захарен диабет тип 2 – отстраняване на прекомерната глюкоза), CANVAS (Проучване за оценка на сърдечно-съдовия ефект на канаглифлозин) програма (две проучвания с комбиниран анализ), DECLARE-TIMI 58 (Ефект на дапаглифлозин върху сърдечно-съдови събития – тромбоза при миокарден инфаркт 58), CREDENCE (канаглифлозин и бъбречни събития при диабет с извършена клинична оценка за нефропатия), VERTIS CV (оценка на ефикасността и безопасността на ертоглифузин, сърдечно-съдов изход) и проучването SCORED (Ефект на сотаглифлозин върху сърдечно-съдовите и бъбречните инциденти при пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане, които са изложени на сърдечно-съдов риск) (Допълнителни данни онлайн, Таблица S7).^{71,150–154}

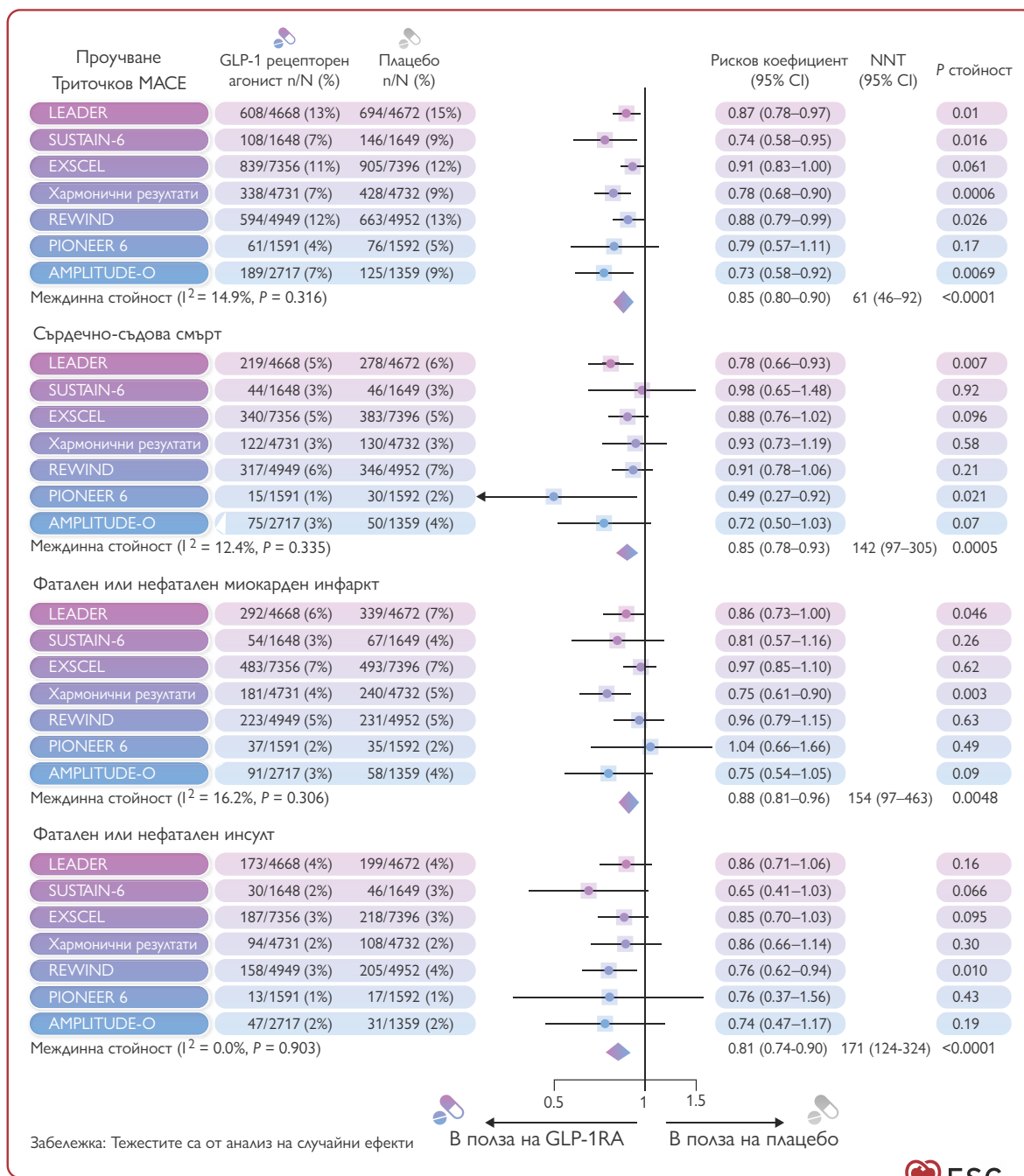


Фигура 5 Мета-анализ на СС изход в изпитвания на инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2 сред пациенти с диабет тип 2 с или с висок риск за ACC3. (А) Общи големи неблагоприятни СС събития; (В) Големите неблагоприятни СС събития според статуса на ACC3. ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; CI, доверителен интервал; Фигурата е адаптирана по McGuire et al. 2021. Това е статия със свободен достъп, разпространявана съгласно условията на лиценза CC-BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>¹⁵⁵

Резултатите от мета-анализа не са показали статистически значима полза за риска от MACE при подгрупите пациенти без ACC3, но с множество рискови фактори за ACC3; въпреки това точковата оценка остава благоприятна в тази подгрупа, без значимо взаимодействие в статус на ACC3 ($P = 0.63$; **Фигура 5**). При пациенти с T2DM без ACC3 или тежко TOD, но с изчислен 10-годишен риск от СС $\geq 10\%$ в алгоритъма SCORE2–Diabetes (**Раздел 4.1**), може да се обмисли лечение с SGLT2 инхибитори и/или GLP-1 RAs за намаляване на СС риск, независимо от съображенията относно контрола на глюкозата. Тези указания отразяват консенсуса в рамките на работната група на базата на предположението, че определено ниво на прогнозиран риск от СС3 най-вероятно е еквивалентно на "тежък риск от TOD", признавайки, че това е препоръка ниво С. Нужно е да се отбележи, че тя съответства на указанията на EASD и ADA.^{1,156,157}

5.3.1.2. Агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор

Осем рандомизирани, плацебо-контролирани CVOTs са проучили СС безопасност и ефикасност на GLP-1 RAs при пациенти с T2DM с ACC3 или с висок риск от ACC3. Тези изпитвания включват изпитванията ELIXA (Оценка на ликсизенатид при остър коронарен синдром), LEADER (Ефект и действие на лираглутид при диабет: оценка на сърдечно-съдовите резултати), SUSTAIN 6 (Изпитване за оценка на сърдечно-съдови и други дългосрочни резултати със семаглутид при лица с диабет тип 2), EXSCEL (проучване на ексанитид за намаляване на Сърдечно-съдовите събития), HARMONY Outcomes (Ефект на албиглутид, когато се добави към стандартни терапии за понижаване на кръвната захар), REWIND (Изследване на сърдечно-съдови събития със седмичен инкретин при диабет), PIONEER 6 (Изследване на сърдечно-съдовата безопасност на пероралния семаглутид при лица с диабет тип 2) и AMPLITUDE-O (Ефект на ефпегленатид върху сърдечно-съдовите резултати) (Допълнителни данни онлайн, Таблица S8).^{70,72,158–163}



Фигура 6 Мета-анализ на проучвания за сърдечно-съдов резултат с агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор (анализът за чувствителността отстранява ELIXA). Риск от големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития и неговите компоненти. CI, доверителен интервал; GLP-1, глюкагон-подобен пептид-1; MACE, големи неблагоприятни сърдечно-съдови резултати; NNT, брой, необходим за лечение. Фигурата е адаптирана от Sattar et al. 2021. Препечатана от Lancet с разрешение от Elsevier.¹⁶⁴

5.3.1.2. Агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор

Осем рандомизирани, плацебо-контролирани CVOTs са проучили СС безопасност и ефикасност на GLP-1 RAs при пациенти с T2DM с ACC3 или с висок риск от ACC3. Тези изпитвания включват изпитванията ELIXA (Оценка на ликсизенатид при остър коронарен синдром), LEADER (Ефект и действие на лираглутид при диабет: оценка на сърдечно-съдовите резултати), SUSTAIN 6 (Изпитване за оценка на сърдечно-съдови и други дългосрочни резултати със семаглутид при лица с диабет тип 2), EXSCEL (проучване на ексанитид за намаляване на Сърдечно-съдовите събития), HARMONY

Outcomes (Ефект на албиглутид, когато се добави към стандартни терапии за понижаване на кръвната захар), REWIND (Изследване на сърдечно-съдови събития със седмичен инкретин при диабет), PIONEER 6 (Изследване на сърдечно-съдовата безопасност на пероралния семаглутид при лица с диабет тип 2) и AMPLITUDE-O (Ефект на ефпегленатид върху сърдечно-съдовите резултати) (Допълнителни данни онлайн, Таблица S8).^{70,72,158–163} Пет от осемте тествани GLP-1 RA са демонстрирали превъзхождащи СС резултати спрямо първичната комбинация от време до първия инцидент включващ сърдечно-съдова смърт, МИ и инсулт в сравнение с плацебо.

Мета-анализ на седем от осемте завършени изпитвания на GLP-1 RA, с изключение на резултатите от изпитването ELIXA (поради много кратък фармакодинамичен полуживот [3 h] на ликсисенатид веднъж дневно [o.d.] и популацията с много висок риск след ОКС, което го разграничава от всички останали фактори), е показал, че сборната оценка на GLP-1 RA спрямо плацебо по отношение на първичния изход е намаляла с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,80–0,90; Фигура 6).¹⁶⁴ Резултатите от сборни анализи на ефектите от GLP-1 RA спрямо плацебо върху индивидуалния СС изход е включвал сърдечносъдова смърт (HR 0,85; 95% CI, 0,78–0,93), МИ (HR 0,88; 95% CI, 0,81–0,96), инсулт (HR 0,81; 95% CI, 0,74–0,90) и хоспитализация за СН (HR 0,88; 95% CI, 0,79–0,98). Трябва да се отбележи, че точковата оценка в седемте изпитвания е по-ниска (HR = 0,85) при тези с доказано ACC3, отколкото при тези без ACC3 (HR = 0,94), с Pint = 0,068, което предполага, но не доказва категорично, че GLP-1 RAs могат да намалят рисковете повече, отколкото при тези с доказана ACC3. Тъй като абсолютните рискове са по-големи при тези с установено СС заболяване, абсолютните ползи също се очаква да бъдат по-големи.

На базата на тези сборни резултати, заедно с инхибиторите на SGLT2 (вижте по-горе), GLP-1 RAs са предпочитана глюкоза-понижаваща терапия за пациенти с T2DM и ACC3, независимо от съображенията за контрол на глюкозата и независимо от основната употреба на метформин. При пациенти с T2DM без ACC3 или тежко TOD, но с изчислен 10-годишен риск от СС3 $\geq 10\%$ в алгоритъма на SCORE2–Diabetes (Раздел 4), може да се вземе предвид лечение с GLP-1 RA и/или SGLT2 инхибитори за намаляване на CV риск, независимо от съображенията при контрола на глюкозата. Тази препоръка е консенсус в рамките на работната група на базата на предположението, че определено ниво на прогнозиран риск от СС3 изглежда е еквивалентно на "тежък риск за TOD", като се признава, че това е препоръка ниво С. Трябва да се отбележи, че е в съответствие с препоръките на EASD и ADA.^{1,156,157}

5.3.1.3. Пиоглитазон

Рандомизираното проучване PROactive (Проспективно клинично изпитване на пиоглитазона при макроаскулярни инциденти) оценява СС ефекти на тиазолидиндиона (TZD) пиоглитазон спрямо плацебо, независимо от контрола на глюкозата, при пациенти с T2DM и ACC3. То не е успяло да достигне статистическа значимост за своя първичен съставен резултат включващ смърт по каквато и да е причина, МИ, инсулт, нестабилна стенокардия, коронарна или периферна реваascularизация и ампутация (HR 0,90; 95% CI, 0,80–1,02).¹⁶⁵ Въпреки това, във вторичния резултат оценяващ златния стандарт, а именно триточков комбиниран резултат включващ СС смърт, инфаркт на миокарда и инсулт, е показал номинално сигнификантно 16% намаление на относителния риск (RR) (HR 0,84; 95% CI, 0,72–0,98).¹⁶⁵

Резултати от последващи мета-анализи и обсервационни проучвания са потвърдили предполагаемата ефикасност на пиоглитазон при лица с ACC3.^{166–169} Трябва да се отбележи, че степента на очакваната полза от лечението с пиоглитазон в тези проучвания съответства на оценките на съвременните мета-анализи за ефектите от SGLT2 инхибиторите и GLP-1 RA върху един и същ съставен MACE резултат.^{155,164}

TZDs повишават задръжката на течности и риска от периферни отоци, особено при едновременно употреба на инсулин и в контекста на бъбречната дисфункция. В допълнение, TZDs повишават риска от СН, като съответното нарастване на СН с пиоглитазон е приблизително 0,4% годишно абсолютно увеличение.¹⁷⁰ СН, свързана с TZDs, изглежда се дължи на увеличавания плазмен обем, без доказателства за миокардна токсичност.¹⁷¹ TZDs водят до надаване на теглото поради разширяване на мастната тъкан, но с тегло, което се разпределя предимно в по-малко метаболитно активната тъкан; надаването

на тегло би могло да бъде най-голямата грижа на пациентите и клиницистите с класа TZDs. Въз основа на данните и нетната оценка на ползата и риска е разумно да се вземе предвид използване на пиоглитазон за намаляване на риска от ACC3 при пациенти с T2DM и преобладаваща ACC3.

5.3.2. Глюкозопонижаващи лекарства със сърдечно-съдова безопасност, но без нарастваща ефикасност, демонстрирани в специализирани проучвания на сърдечно-съдовите резултати

5.3.2.1. Инхибитори на дипептидил пептидаза-4

Пет рандомизирани СС проучвания за безопасност сред популации с T2DM с доказана ACC3 или висок риск от ACC3 са оценили СС ефектите на инхибиторите на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) (Допълнителни данни онлайн, Таблица S9): саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин и линаглиптин всеки срещу плацебо и линаглиптин срещу глимепирид.^{172–175} И четирите плацебо-контролирани проучвания са показали статистическа не-инфериорност, но не и превъзходство на DPP-4 инхибиторите в първичната крайна точка за MACE. В проучването SAVOR-TIMI 53 (Оценка на съдовите резултати от саксаглиптин при пациенти със захарен диабет – тромбоза при миокарден инфаркт 53), саксаглиптин е повишил статистически значимо риска от хоспитализация за СН спрямо плацебо.¹⁷⁶ Числено повече случаи на СН са настъпили с алоглиптин спрямо плацебо в проучването EXAMINE (Изследване на сърдечно-съдовите резултати от алоглиптин при пациенти с диабет тип 2 и остър коронарен синдром), въпреки че тази разлика не е номинално значима.¹⁷⁷

Тези наблюдения доведоха до разработка и регулаторно подаване на проспективни планове за анализ на СН за проучванията TECOS (Проучване за оценка на сърдечно-съдовите резултати със ситаглиптин) и CARMELINA (Проучване на сърдечно-съдовите и бъбречните микроваскуларни резултати с линаглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2), всяко от които не откри повишен риск от СН със ситаглиптин или с линаглиптин в сравнение с плацебо.^{178,179} В проучване CAROLINA (Проучване за сърдечен изход на линаглиптин срещу глимепирид при пациенти с диабет тип 2) линаглиптин е сравнен с активния продукт за сравнение глимепирид, като не е била демонстрирана разлика в нито един СС или бъбречен изход, въпреки че се отбелязва по-висок риск от хипогликемия с глимепирид.¹⁸⁰

5.3.2.2. Ликсисенатид и ексенатид

От осемте GLP-1 RAs, оценени в CVOTs, два са показали безопасност, но не и нарастваща ефикасност. В проучването ELIXA ликсисенатид 10 или 20 µg o.d. не е бил по-лош от плацебо, но не е повлиял значително четири-точковия MACE (триточков MACE плюс хоспитализация за нестабилна ангина) при пациенти с T2DM след ОКС.¹⁵⁸ В проучването EXSCEL на пациенти с T2DM, при които 73% са имали преживяно предшествашо СС събитие, ексенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично не е показал по-ниска ефективност от плацебо, но не и превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичния резултат СС смърт, МИ и инсулт.¹⁵⁹

5.3.2.3. Инсулин

Два базални инсулина са формално оценени в специални CVOTs. В проучването ORIGIN (Намаляване на усложненията чрез първоначална интервенция с гларжин) 12 537 пациенти (средна възраст 63,5 години) с висок риск от СС3 с нарушена глюкоза на гладно (IFG), нарушен глюкозен толеранс (IGT) или T2DM са рандомизирани да получават инсулин–гларжин, титриран до ниво на кръвната захар на гладно $\leq 5,3$ mmol/L (≤ 95 mg/dL) или стандартни грижи.⁸⁶ След среден период на проследяване 6,2 години, честотата на СС резултати не е била различна между двете групи.

Проучването DEVOTE (Проучване, сравняващо сърдечно-съдовата безопасност на инсулин деглудек спрямо инсулин гларжин при пациенти с диабет тип 2 с висок риск от сърдечно-съдови събития), рандомизирано, двойно-сляпо сравнение на утра дълго-действащ, o.d. инсулин деглудек срещу инсулин гларжин U100, включва 7637 пациенти с T2DM и ACC3 или с висок СС риск.¹⁸¹ При средно проследяване 1,8 години няма значителна разлика в първичната крайна точка СС смърт, нефатален МИ, или нефатален инсулт между групите. Значително по-ниска честота на хипогликемията е наблюдавана в групата с деглудек спрямо групата с гларжин.¹⁸¹

5.3.2.4. Глимепирид

На базата на констатациите за статистическа не-инфериорност на линаглиптин спрямо плацебо в CARMELINA, съчетана с не-инфериорността на линаглиптин спрямо глимепирид, демонстриран в CAROLINA, може да се заключи, че глимепирид най-вероятно не се различава от плацебо по отношение на СС безопасност.¹⁸⁰ По този начин, дълготрайната несигурност относно СС безопасност на сулфанилурейните препарати може вече да няма клинично значение при глимепирид, най-малко при пациенти с по-кратка продължителност на диабета, като тези включени в проучването CAROLINA (средна продължителност на T2DM ~6 години).¹⁸²

5.3.3. Сърдечно-съдови съображения при по-старите лекарства за понижаване на глюкоза, които не са тествани в специални проучвания за сърдечно-съдов изход

5.3.3.1. Метформин

Въпреки дългата му история като първа линия препоръчвано лечение на хипергликемията при пациенти с T2DM, няма специфични рандомизирани проучвания за стриктна оценка на CV безопасност или ефикасност на метформин. Рандомизирани проучвания, които съобщават за СС резултати с метформин са най-често ограничени от малкия размер на извадката и малко СС събития за анализ, което води до ниска статистическа мощност и значително несигурна статистическа прецизност на оценките. Най-голямото рандомизирано проучване с най-окуражаващи СС резултати за метформин е гнездово рандомизирано проучване на 753 пациенти в UKPDS, които са били с наднормено тегло или затлъстяване към момента на включване в проучването, сравняващо конвенционални глюкозни цели с политика на интензивно понижаване на глюкозата с метформин.¹⁸³ При пациенти с наднормено тегло и затлъстяване с ново-диагностициран T2DM без предшестващо ССЗ, метформинът е намалил МИ с 39%, коронарната смърт с 50% и инсулта с 41% за среден период от 10,7 години. Въпреки това, само с 39 МИ и 16 коронарни смъртни случая в рамото на UKPDS с метформин, точността на тези оценки на ефикасността е до голяма степен несигурна. Първоначалната рандомизация на метформин в UKPDS също се свързва с по-ниска честота на МИ и по-дълга преживяемост по време на допълнителните 8–10 години пасивно проследяване.¹³²

В мета-анализи на 13 рандомизирани клинични проучвания, оценяващи сърдечно-съдовите ефекти на метформин спрямо плацебо или активна контрола, включващи данните от UKPDS, нито една от разликите в оценените СС резултати не е статистически значима.¹⁸⁴ Обединените HR (95% CI) са били: обща смъртност 0,96 (0,84–1,09); СС смърт 0,97 (0,80–1,16); MI 0,89 (0,75–1,06); инсулт 1,04 (0,73–1,48); и периферно съдово заболяване 0,81 (0,50–1,31). Въпреки че не успяват да докажат СС ефикасност, горните граници на достоверност на всеки един от анализирани резултати създават увереност към СС безопасност на метформин.

Предвид неубедителните резултати по отношение на СС ефекти на метформин, посочени по-горе, метформин не трябва да бъде предпоставка да се вземе предвид с цел СС да се вземе предвид лечение с SGLT2 инхибитор или GLP-1 RA. Въпреки това, повечето пациенти в CVOTs с инхибитори на SGLT2 или GLP-1 RAs са лекувани с метформин. Следователно, при пациенти, на

които вече е предписан метформин, трябва да се добавят SGLT2 инхибитори и/или GLP-1 RAs, независимо от нуждата от допълнителен контрол на глюкозата. При пациенти с T2DM и ACC3, които не са лекувани с метформин, като първа линия трябва да се приложи инхибитор на SGLT2 и/или GLP-1 RA, а метформин трябва да се има предвид при тези, които се нуждаят след това от допълнителен контрол на глюкозата. Тази клас IIa препоръка за метформин се основава по-скоро на тежестта на мнението, отколкото на тежестта на доказателствата; резултатите от мета-анализи на обсервационни проучвания предполагат асоциации с по-добър СС изход, но това не се подкрепя от резултатите в мета-анализи, ограничени до рандомизирани проучвания при пациенти с T2DM и ACC3, където не е наблюдаван статистически значим ефект на метформин при който и да е основен СС резултат.^{184,185}

При пациенти без ACC3 или тежко TOD с нисък или умерен СС риск трябва да се вземе предвид на базата на данните за метформин от рандомизираната подгрупа с наднормено тегло или затлъстяване в UKPDS.¹⁸³ За пациенти без ACC3 или тежко TOD при висок или много висок СС риск, може да се има предвид лечение с метформин въз основа на експертния консенсус на работната група.

5.3.3.2. Сулфанилурейни препарати

С изключение на глимепирид, който беше оценен за СС безопасност и ефикасност директно срещу линаглиптин в проучването CAROLINA, и гликлазид-модифицирано освобождаване, което беше сравнено с обичайното лечение (което може да включва лечение със сулфанилурейна различна от гликлазид) в Проучване ADVANCE, специфични оценки на СС безопасност не са провеждани за другите сулфанилурейни препарати.^{132,173,174,184} В UKPDS, който включва пациенти с ново-диагностициран T2DM, сулфанилурейните препарати хлорпропамид и глибенкламид (известен и като глибурид) не са имали статистически значими ефекти върху СС резултати, но важното е, че не е наблюдаван тревожен сигнал за СС риск.¹²⁷ По същия начин, в проучване ADVANCE, оценяващо по-интензивен контрол на глюкозата срещу обичайните цели, пациентите, рандомизирани в по-интензивното рамо, са рандомизирани към лечение с модифицирано освобождаване на гликлазид.¹²⁸ Въпреки че стратегията за по-интензивен контрол, базирана на гликлазид, не е подобрила значимо СС резултати, не са наблюдавани значими опасения за СС безопасност. Относителната СС безопасност на гликлазид и глимепирид се подкрепя до известна степен от резултатите в съвременни анализи на данни от реалния свят.¹⁸⁶

5.3.4. Специални съображения

5.3.4.1. Хипогликемия и сърдечно-съдов риск

Резултати от многобройни проучвания показват връзки между хипогликемията и СС събития, със значителна несигурност дали тези връзки са каузални или проста свързаност. Резултатите от рандомизирани проучвания оспорват причинно-следствената връзка между хипогликемия и неблагоприятни СС резултати. Например, инсулин деглудек в сравнение с гларжин в проучването DEVOTE е намалил риска от хипогликемия, но това не произвежда разлики в СС риск.¹⁸¹ По същия начин, в рандомизираното проучване CAROLINA, макар че глимепирид е бил свързан със значително повече хипогликемии отколкото DPP-4 инхибитора линаглиптин, MACE не се различават между двете рандомизирани групи.¹⁸⁰ Резултатите от тези две проучвания поставят в известна степен под съмнение предпоставката, че избягването на хипогликемията може да подобри СС риск. При анализи на данни от рандомизираното проучване TECOS, което сравнява ситаглиптин с плацебо, хипогликемичните събития са били независимо свързани с последващи СС инциденти, но е важно, че обратното също е било вярно.¹³⁹ Нефаталното СС събитие е било независимо свързано с последваща хипогликемия. Подобни резултати бяха потвърдени и в други изпитвания.^{140,187,188}

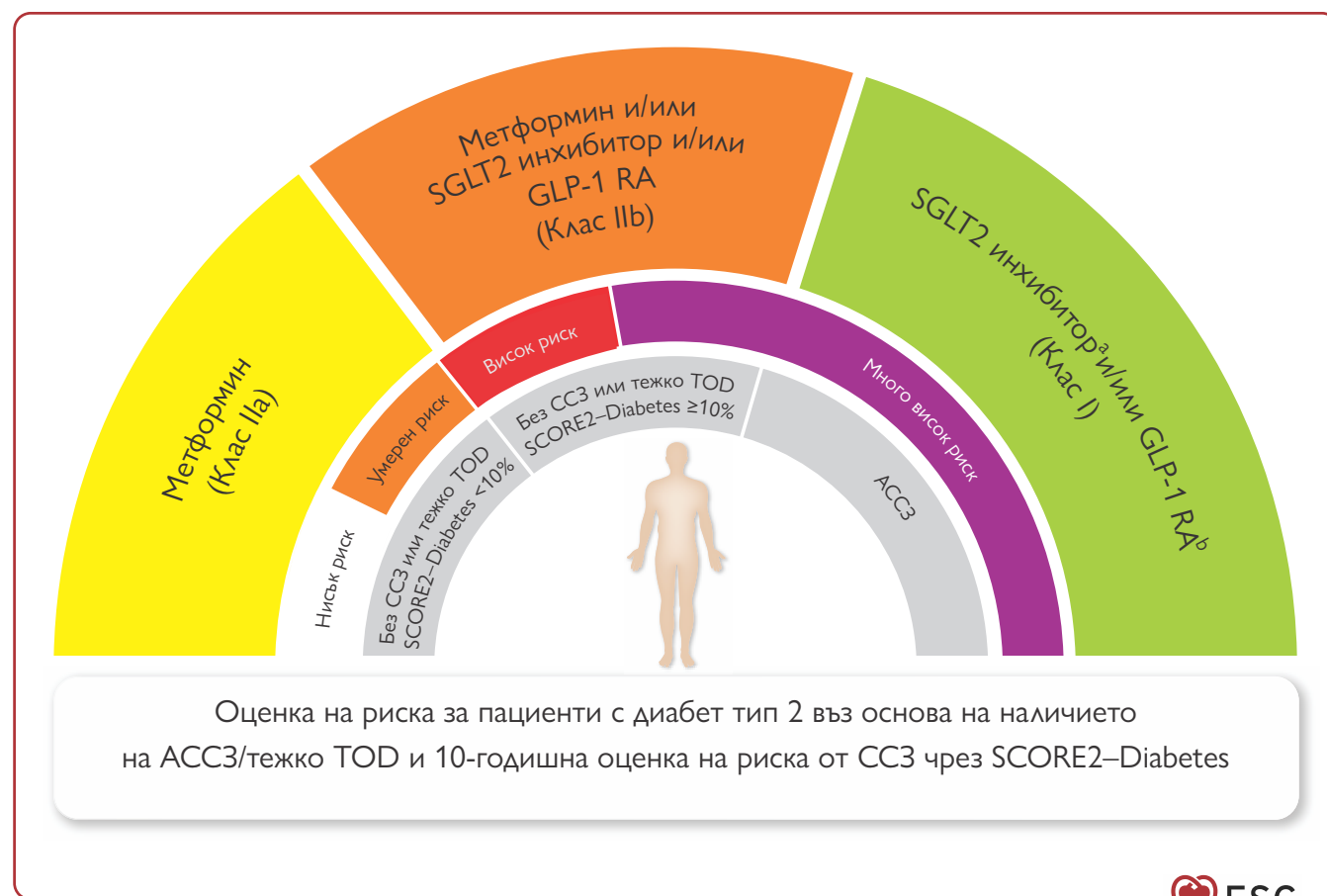
Следователно данните предполагат, че връзката между хипогликемичните събития и рискът от СС инциденти (и обратно) е най-вероятно съчетания, а не каузална връзка, като всеки риск маркира уязвимостта и слабостта на пациенти с висок СС риск. Все пак, при някои пациенти хипогликемията може пряко да допринесе за СС риск. Освен това, избягването на хипогликемията остава важно предвид неприятното изживяване на пациента, а при тежки инциденти – с животозастрашаващ вид – ако не е налична помощ от трета страна.

5.3.4.2. Ефекти върху телесното тегло

Изборът на глюкоза-понижаваща терапия често се влияе от ефектите върху теглото, когато загубата на тегло или избягването на увеличаване на теглото е приоритет. Инсулините, сулфониуреите и пиоглитазонът причиняват наддаване на тегло; метформин, акарбоза и инхибиторите на DPP-4 са неутрални по отношение на теглото или могат да доведат до малка загуба на тегло, а SGLT2 инхибиторите и GLP-1 RAs са свързани с клинично значима загуба на тегло, като ефектите върху теглото на GLP-1 RAs са по-изразени от тези на SGLT2 инхибиторите.

5.3.5. Последници от резултатите от проучвания за сърдечно-съдови резултати при лекарства за понижаване на глюкозата

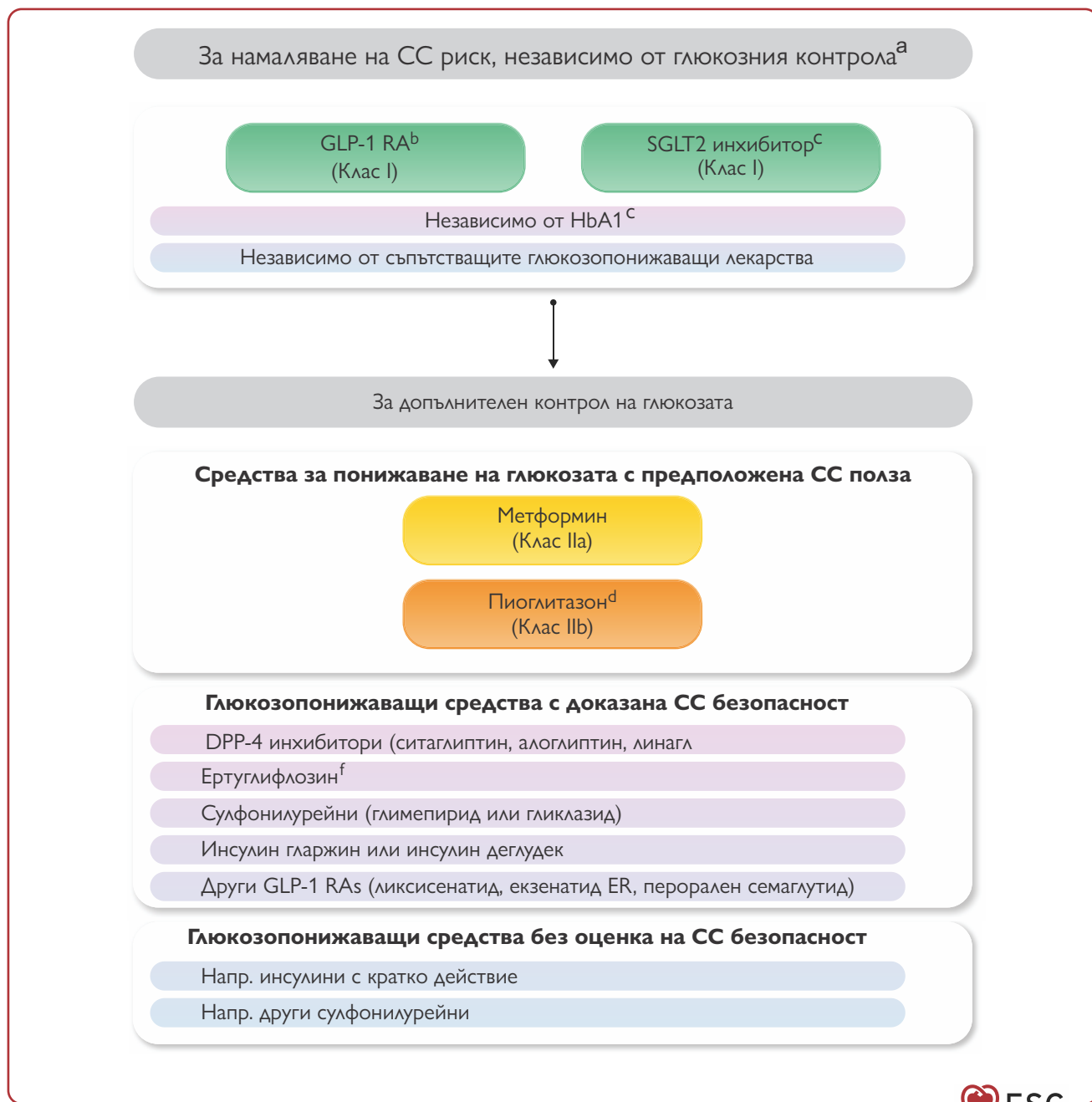
Започвайки с резултатите от проучване EMPA-REG OUTCOME през 2015 г., беше акумулиран непрекъснато нарастващ набор от доказателства от много CVOTs на глюкоза-понижаващи лекарства за пациенти с T2DM, които показват СС ползи от използването на избрани SGLT2 инхибитори и GLP-1 RA при пациенти с ACC3. Комбинираните резултати, получени от CVOTs при използване на GLP-1 RAs и SGLT2 инхибитори, подкрепят предимството на препоръчването има при всички пациенти с T2DM с преобладаващо ACC3, като тези съображения се вземат предвид независимо от решенията за контролиране на гликемията (**Фигури 7 и 8**). Точно както T2DM има значение за предписването на статини, антитромботичната терапия, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-Is)/ангиотензин-II рецепторните блокери (АПБ) и други терапии за намаляване на СС риск, независимо от гликемичните съображения, трябва също да бъдат причина за предписване на SGLT2 инхибитори и/или GLP-1 RAs.



Фигура 7 Глюкозопонижаващо лечение т.г. пациенти с диабет тип 2 за намаляване на СС риск на базата на наличието на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване/тежко увреждане на прицелни органи и 10-годишна оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване чрез SCORE2–Diabetes. ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС3, сърдечно-съдови заболявания; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; s.c., подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2; TOD, увреждане на таргетни органи. Категоризацията на риска се основава на наличието на ACC3/тежко TOD и 10-годишна оценка на риска от СС3 чрез SCORE2–Diabetes. За пациенти с ACC3 е показана само препоръката от клас I. Препоръките за лечение на пациенти с T2DM и тежко TOD са описани в Раздел 9. Тежкото TOD, се дефинира като eGFR <45 mL/min/1.73 m², независимо от албуминурията; или eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² и микроалбуминурията (UACR 30–300 mg/g; стадий A2); или протеинурията (UACR >300 mg/g; етап A3); или наличието на микроваскуларно заболяване на най-малко три различни места [напр. микроалбуминурия (стадий A2) плюс ретинопатия, плюс невропатия].

^aSGLT2 инхибитори с доказана СС полза: емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин.

^bGLP-1 RA с доказана СС полза: лираглутид, семаглутид s.c., дулаглутид, ефеглутид



Фигура 8 Глюкозопонижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 и атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване за намаляване на сърдечно-съдовия риск. ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; СС, сърдечно-съдови; DPP-4, дипептидил пептидаза-4; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; ER, удължено освобождаване; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; MACE, големи нежелани сърдечно-съдови събития; s.c., подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2.

^aПри пациенти с ACC3 и T2DM се препоръчва лечение с GLP-1 RA и SGLT2 инхибитор с доказана полза за намаляване на СС риск, независимо от HbA1c и съпътстващите глюкозопонижаващи лекарства. Ако е необходим допълнителен контрол на глюкозата, трябва да се вземе предвид лечение с метформин и може да се вземе предвид лечение с пиоглитазон.

^bGLP-1 RAs с доказана СС полза: лираглутид, семаглутид s.c., дулаглутид, ефегленатид.

^cSGLT2 инхибитори с доказана сърдечно-съдова полза: емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин.

^dПиоглитазон не трябва да се използва при пациенти със сърдечна недостатъчност; употребата при ХБН изисква повишено внимание, тъй като увеличаването на вътресъдовия обем и сърдечната недостатъчност са чести при намалена eGFR.

^eDPP-4 инхибиторите не трябва да се използват при пациенти на GLP-1 RA.

^fЕртуглифлозин показва в проучване VERTIS CV безопасност, но без полза по отношение на триточковия MACE.

Препоръки Таблица 8 – Препоръки за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 и атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване за намаляване на сърдечно-съдовия риск

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се дава приоритет на употребата на понижаващи глюкозата агенти с доказани СС ползи ^{c,d} последвани от агенти с доказана СС безопасност ^e пред агенти без доказана СС полза или доказана СС безопасност.	I	C
Инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2		
При пациенти с T2DM и ACC3 се препоръчват SGLT2 инхибитори с доказана СС полза ^c за намаляване на СС събития, независимо от началния или таргетния HbA1c и независимо от съпътстващите лекарства за понижаване на глюкозата. ^{71,150-152,155,189}	I	A
Агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор		
GLP-1 RAs с доказани СС ползи ^d се препоръчват при пациенти с T2DM и ACC3 за намаляване на СС инциденти, независимо от изходния или целевия HbA1c и независимо от едновременно глюкоза-понижаващо лечение. ^{70,72,161,163,164}	I	A
Други понижаващи глюкозата лекарства за намаляване на сърдечно-съдовия риск		
Ако е необходим допълнителен контрол на глюкозата, трябва да се има предвид метформин при пациенти с T2DM и ACC3.	IIa	C
Ако е необходим допълнителен контрол на глюкозата, пиоглитазон може да се има предвид при пациенти с T2DM и ACC3 без СН. ¹⁶⁵	IIb	B

ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; DPP-4, дипептидил пептидаза-4; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; СН, сърдечна недостатъчност; s.c., подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cЕмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин.

^dЛираглутид, семаглутид s.c., дулаглутид, ефееленатид.

^eМетформин, пиоглитазон, DPP-4 инхибитор (ситаглиптин, алоглиптин, линаглиптин), глимепирид, гликлазид, инсулин гларжин, инсулин деглудек, ертуглифлозин, ликсисенатид, екзенатид (удължено освобождаване), перорален семаглутид.

Препоръки Таблица 9 – Препоръки за глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 без атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или тежко увреждане на таргетни органи с цел намаляване на сърдечно-съдовия риск

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с T2DM без ACC3 или тежко TODc с нисък или умерен риск трябва да се вземе предвид лечение с метформин с цел намаляване на СС риск. ¹⁸³	IIa	
При пациенти с T2DM без ACC3 или тежко TODc с висок или много висок риск може да се има предвид лечение с метформин за намаляване на СС риск.	IIb	C
При пациенти с T2DM без ACC3 или тежка TODc, но с изчислен 10-годишен риск от ССЗd $\geq 10\%$, може да се има предвид лечение с SGLT2 инхибитор или GLP-1 RA с цел намаляване на СС риск. ^{155,164}	IIb	C

ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация;

GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2; TOD, увреждане на таргетни органи; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cТежко TOD, дефинирана като eGFR <45 mL/min/1.73 m², независимо от албуминурията; или eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² и микроалбуминурия (UACR 30–300 mg/g; стадий A2); или протеинурия (UACR >300 mg/g; стадий A3); или наличие на микроваскуларно заболяване на поне три различни места [т.е. микроалбуминурия (стадий A2) плюс ретинопатия плюс невропатия].

^dИзползване на SCORE2–Diabetes.

Механизмите на СС ползи от новите глюкоза-понижаващи лекарства с доказана ефикасност остават не напълно изяснени. За GLP-1 RAs, СС ефикасност се изразява в намален риск от инциденти, свързани с ACC3.¹⁶⁴ Докато емпаглифлозин и канаглифлозин подобряват комбинирания показател СС смърт, МИ и инсулт, всички инхибитори на SGLT2 намаляват крайните точки, свързани със СН (Раздел 7) и прогресиране на бъбречното заболяване (Раздел 9).^{155,190} Поради тези причини, SGLT2 инхибиторите се препоръчват за намаляване на хоспитализацията за СН при пациенти с T2DM с или без риск от СН, които имат ХБЗ. При пациенти с ново-диагностициран T2DM без ССЗ или други големи СС рискови фактори, които са с нисък или умерен СС риск, фактори, които не са свързани с намаляване на СС и бъбречния риск, могат да играят по-голяма роля за селекция на глюкоза-понижаващи лекарства, като невисока цена, достъпност, странични ефекти, ползи за телесното тегло, поносимост и лесна употреба.

5.4. Кръвно налягане и диабет

В най-новите обследвания ESC/EURObservational Research Program (EORP) EUROASPIRE, анамнеза за хипертония е била налице при 80% от мъжете и 87% от жените с известен диабет и при 74% от мъжете и 81% от жените с новодиагностициран диабет с анамнеза за коронарна болест на сърцето (КБС).¹⁹¹

5.4.1. Скрининг и диагностика

Редовните измервания на АН в стандартизирани условия са задължителни при всички пациенти с диабет (**Фигура 9; Таблица 8**). Хипертония трябва да бъде потвърдена и на двете ръце, като се използват многократни отчитания, включително измервания в отделни дни.^{48,157} При пациенти със ССЗ и стойности $>180/110$ mmHg може да е разумно диагнозата хипертония да се постави само при едно посещение.¹⁹² Подробности за измерванията на АН са изчерпателно обобщени в Препоръки на ESC/Европейското дружество по хипертония (ESH) 2018 г. за лечение на артериална хипертония и в Допълнителните данни онлайн, Раздел 2.6.1.¹⁹³

5.4.2. Лечебни цели

Рандомизирани контролирани проучвания показват ползата (намаляване на инсулти, коронарни инциденти и бъбречно заболяване) от понижаване на САН до <140 mmHg и диастолното артериално налягане (ДАН) до <90 mmHg при пациенти с диабет. Въпреки това, оптималната прицелна стойност на АН при пациенти с диабет все още е въпрос на дебат. Десетгодишното последвало проследяване след UKPDS не съобщава за ползи, продължаващи след по-ранния период на строг контрол на АН по отношение на макроваскуларни събития, смърт и микроваскуларни усложнения, докато първоначалните разлики в АН между групите вече не са били поддържани.¹³² RCTs правещи оценка на ползите и рисковете от по-интензивни в сравнение със стандартни стратегии за лечение на хипертония при пациенти с диабет, са обобщени в Допълнителни данни онлайн, Таблица S10.



Фигура 9 Скрининг и диагностика на хипертонията при пациенти с диабет.

Скрининг и диагностика на хипертонията при пациенти с диабет. АВРМ, амбулаторно мониториране на артериалното налягане; АН, кръвно налягане; ДАН, диастолично кръвно налягане; НВРМ, домашно мониториране на кръвното налягане; САН, систолно артериално налягане. Адаптирана фигура на Williams et al. 2018.¹⁹³

Таблица 8 Измерване на кръвното налягане

Измервания на АН при първоначалното и всяко последващо посещение (при всяко рутинно клинично посещение).
Пациентите трябва да бъдат настанени удобно в тиха среда за 5 минути преди да бъде започнато измерване на АН. Трябва да се запишат три измервания на АН разделени от 1–2 минути и допълнителни измервания, ако първите две показания се различават с >10 mmHg. АН се записва като средна стойност от последните две измервания на АН.
При всички пациенти при първоначалното посещение измерете АН 1 min и 3 min след изправяне от седнало положение при, за да изключите ортостатична хипотония; при следващи посещения трябва също да се вземат предвид измервания на кръвното налягане в легнало и изправено положение.
Трябва по възможност да бъде въведено измерване на извън офисното АН и/или мониториране на домашното АН. Маскирана хипертония трябва да се има предвид при пациенти с нормално и високо-нормално офисно АН, но с НМОД или с висок сърдечно-съдов риск. ¹⁹³

АН, кръвно налягане; НМОД, медирано от хипертония органно увреждане.

В мета-анализ на RCTs, включващ пациенти с диабет или предиабет, намаляването на САН до ≤ 135 mmHg в сравнение с по-малко интензивния контрол е намалило RR от смъртност по всякаква причина с 10% (отношение на шансовете [OR] 0,90; 95% CI, 0,83–0,98), докато по-интензивният контрол на АН (≤ 130 mmHg) е било свързано с по-голямо намаление на инсулта, но без намаление на други събития.^{194,195} По подобен начин, антихипертензивното лечение е намалило сигнификантно смъртността при хора с T²DM, КАБ, СН и инсулт, при постигане на средно САН 138 mmHg, но само честотата на инсултите е намаляла сигнификантно при средно САН 122 mmHg за разлика от по-високите стойности на АН.¹⁹⁶ И така, намаляването на САН до <130 mmHg може да бъде полезно за пациенти с особено висок риск от мозъчно-съдов инцидент, като и за тези с анамнеза за инсулт.^{193,194,196–200} Всъщност, САН >140 mmHg или <120 mmHg е

свързано с по-висок риск от неблагоприятни бъбречни резултати при пациенти с диабет в сравнение с тези без диабет и с висок СС риск.^{199–202}

Препоръките на ESC/ESH от 2018 г. за лечение на артериална хипертония препоръчват при всички пациенти с диабет офисното АН да цели САН 130 mmHg и по-ниско, ако е поносимо, но не <120 mmHg; ДАН трябва да се понижи до <80 mmHg, но не <70 mmHg.¹⁹³ При по-възрастни пациенти (възраст ≥ 65 години), таргетният диапазон на САН трябва да бъде 130–140 mmHg, ако са поносими.¹⁹³ Най-новите данни обаче оспорват тези указания за всички пациенти с диабет и подчертават потенциалната нужда от по-индивидуализирани целеви нива.^{157,203,204}

Препоръките за превенция на ESC от 2021 г. указват таргетни диапазони за лечение на офисното САН в офиса 120–130 mmHg при пациенти с диабет, като по-ниското САН е приемливо, ако се понася при възраст до 69 години.⁴⁸ При пациенти на възраст ≥ 70 години се препоръчват стойности на САН <140 mmHg до 130 mmHg, ако са поносими. За всички лекувани пациенти се препоръчва таргетна стойност на лечението на ДАН <80 mmHg.

5.4.3. Лечение на хипертонията

5.4.3.1. Ефекти от намесата в начина на живот и загубата на телесно тегло

Диети, богати на зеленчуци, плодове и нискомаслени млечни продукти, като средиземноморските диети и диетичните подходи за спиране на хипертоничните модели на хранене (включително намаляване на натрия до <100 mmol/ден и увеличаване на приема на калий), подобряват контрола на АН.^{205–207}

Дългосрочните физически тренировки с упражнения намалява умерено, но сигнификантно САН (с -7 mmHg) и ДАН (с -5 mmHg). В идеалния случай предписанието за упражнения, насочено към понижаване на ВР при индивиди с нормално ВР или хипертония, трябва да включва комбинация от преобладаващи аеробни физически упражнения, допълнени с физически тренировки срещу съпротивление.²⁰⁸

След бариатрична хирургия се наблюдава значително подобрение на СС рискови фактори (хипертония, дислипидемия, диабет) във връзка с изразената загуба на тегло.²⁰⁹ В проучването Look AHEAD тези, които са загубили 5 до <10% от телесното си тегло, са имали повишена вероятност за постигане на намаление с 5 mmHg на САН и ДАН в сравнение с тези, които са загубили >10% или <5%.²¹⁰ Честотата на СС усложнения вероятно се модулира от етническата или расова идентичност.^{193,211,212}

5.4.3.2. Видове фармакологично лечение при пациенти с диабет

Ако офисното САН е ≥ 140 mmHg и/или ДАН ≥ 90 mmHg, е необходима лекарствената терапия в комбинация с нефармакологично лечение. Препоръчва се започване с комбинирана терапия.⁴⁸ Могат да се използват всички налични лекарства за понижаване на АН, но доказателствата подкрепят силно използването на инхибитор на ренин-ангиотензиновата система (RAS) (ACE-I, APB), особено при пациенти с данни за увреждане на прицелни органи (албинурия и левокамерна [ЛК] хипертрофия).²¹³⁻²¹⁶ Въпреки това, в скорошен мета-анализ, RAS инхибиторите не са по-добри от други класове антихипертензивни лекарства в намаляването на общата или СС смъртност и бъбречните събития.²¹⁷

Контролът на АН често изисква терапия с множество лекарства с RAS инхибитор и калциев антагонист (КА) или диуретик, докато комбинацията от ACE-I с APB не се препоръчва.²¹⁸ Имайте предвид бета-блокери на всяка стъпка от лечението, когато има специфични показания, напр. СН, ангина, след МИ, ПМ или помлади жени, които са бременни или планират бременност.¹⁹³ Трябва да се вземе предвид комбинация от две или повече лекарства с фиксирани дози в едно хапче, за подобряване на придържането и за постигне на по-ранен контрол на АН.^{48,219}

При явно резистентна (включително MRA-резистентна) хипертония при пациенти с HFpEF (61% диабет; post-hoc анализът на PARAGON-HF [Ефикасност и безопасност на LCZ696 в сравнение с валсартан, върху заболяемостта и смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване] изпитване) сакубитрил/валсартан спомага за по-добър контрол на АН в сравнение с валсартан.²²⁰

5.4.3.3. Промени на кръвното налягане с глюкоза-понижаващи средства

Изпитванията тествали GLP-1 RA са показали понижаване на АН с тези лекарства, отчасти поради загуба на телесно тегло. Устойчиво понижаване на АН е било наблюдавано при лечение със семаглутид (САН в зависимост от дозата: -1,3 до -2,6 mmHg) с леко повишаване на сърдечната честота (+2 до 2,5 удара в минута [b.p.m]).⁷² Подобни ефекти са наблюдавани в други изследвания на GLP-1 RAs и извлечени чрез мета-анализ. SGLT² инхибиторите са предизвикали по-голямо понижаване на АН, от GLP-1 RA, без промяна на сърдечната честота.²²³⁻²²⁵ Скорошен мета-анализ, включващ седем RCTs, демонстрира, че SGLT2 инхибиторите са били свързани със средно намаление от 3,6/1,7 mmHg (систолично/диастолично) в 24 h амбулаторен запис на АН, което е сравнимо с ефикасността на ниска доза хидрохлоротиазид.²²⁴⁻²²⁶

5.4.4. Полово-специфични аспекти

Като цяло, диагнозата и лечението на хипертонията са сравними между двата пола, с изключение на жени с детероден потенциал или по време на бременност, когато някои лекарства, като RAS блокери, могат да имат неблагоприятни ефекти върху плода, особено в ранна бременност.²²⁷ Възможният ефект на пероралните контрацептиви върху АН трябва също да се има предвид.⁴⁸ Има някои доказателства от RCTs, че целите на АН по време на бременност трябва да варират от 110 до 135 mmHg за САН и 80 до 85 mmHg за ДАН.²²⁸ Това се подкрепя и от скорошното проучване CHAP (Хронична хипертония и

бременност) на леката хронична хипертония по време на бременност, при което 16% от бременните жени са имали диабет.²²⁹ Стратегията, насочена към АН от <140/90 mmHg, е свързана с по-добър изход на бременността без увеличаване на броя на Малки за гестационната възраст бебета.

Жените обикновено показват по-големи разлики в АН и по-високи пропорции хипертония, отколкото мъжете, които са вече с диагностициран T2DM в сравнение с жени и мъже без T2DM, и по-лош контрол на АН след това.^{191,230} Освен това, полово-специфичното, медирано от хипертония увреждане на органите е придружено от много висока риск при жени с HFpEF, особено при наличие на диабет.²³¹

Препоръки Таблица 10 – Препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Скрининг за хипертония		
При всички пациенти с диабет се препоръчват редовни измервания на АН за откриване и лечение на хипертония с цел намаляване на СС риск. ^{193,232,233}	I	A
Лечебни цели		
Лечението с антихипертензивни лекарства се препоръчва при хора с диабет, когато офисното АН е $\geq 140/90$ mmHg. ^{196,202,234,235}	I	A
Препоръчва се лечението на хипертония при пациенти с диабет да бъде индивидуално. Целта на АН е САН да бъде с прицелна стойност до 130 mmHg и при поносимост <130 mmHg, но не <120 mmHg. При по-възрастните хора (възраст >65 години), се препоръчва целта на САН да бъде 130–139 mmHg. ^{196,236-238}	I	A
При пациенти с диабет с особено висок риск от cerebro-васкуларно събитие може да се вземе предвид прицелно ниво на САН <130 mmHg по време на лечение, за да се намали допълнително риска от инсулт. ^{194-198,239,240}	IIb	B
Лечение и оценка		
Промени в начина на живот (загуба на тегло при наднорменост, физическа активност, ограничаване на алкохола, ограничаване на натрия, повишена консумация на зеленчуци, използване на нискомаслени млечни продукти) се препоръчват при пациенти с диабет и хипертония. ^{205-207,210}	I	A
Препоръчва се да бъде започнато лечение с комбинация от RAS инхибитор и КА или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. ^{196,213-216,218,241}	I	A
Трябва да се вземе предвид само-мониторинг на домашното АН при пациенти с диабет на антихипертензивно лечение, за да се провери дали АН е правилно контролирано. ²⁴²	IIa	B
Трябва да се вземе предвид 24-часово амбулаторно мониториране на кръвното налягане, за да се направи оценка на патологичните 24-часови модели на АН, включително нощна хипертония и намалено или обрнато нощно спадане на АН, и да се направи корекция на антихипертензивното лечение. ²⁴³	IIa	B

АН, кръвно налягане; КА, калциев антагонист; ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; RAS, система ренин-ангиотензин; САН, систолично кръвно налягане.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cВ идеалния случай при всяка среща.

5.5. Липиди и диабет

Диабетът е придружен от група липидни и аполипопротеинови аномалии. Основните компоненти са умерено повишени плазмени триглицериди (TG), богати на TG липопротеини (TRL) и нива на TRL холестерол, нормален до леко повишен липопротеин-холестерол с ниска плътност (LDL-C) и нисък липопротеин-холестерол с висока плътност (HDL-C). Други характеристики включват структура и функция на липопротеините, напр. малки плътни LDL и HDL частици. Същите аномалии се съобщават и при пациенти с T1DM, чието дълготрайно експозиция на дислипидемия може да предизвика атеросклероза още в юношеска възраст. Сред пациенти с T1DM високи стойности на LDL-C се наблюдават при тези с неконтролирана гликемия, а високите нива на HDL-C могат да бъдат провъзпалителни и следователно атерогенни а не протективни.²⁴⁴ При добре контролиран T1DM нивата на HDL-C обикновено са нормални (или дори леко повишени), както и серумните TGs.²⁴⁵

5.5.1. Цели на лечението

Епидемиологични проучвания показват, че високите нива на LDL-C и не-HDL-C и ниските нива на HDL-C са свързани с повишен риск от СС инциденти и смъртност при пациенти със и без диабет.²⁴⁶ И обратно, RCTs със понижаващи липидите средства при пациенти с риск от СС събития (включително пациенти с T2DM) са показали логаритмично линейно намаляване на СС събития и смъртността за всеки 1 mmol намаляние на LDL-C.²⁴⁷ LDL-C е основната цел на липидо-понижаващите терапии. Вторична цел на не-HDL-C трябва също да се има предвид при пациенти с диабет и комбинирани дислипидемии, въпреки че данните от интервенционните проучвания са ограничени. Целите на лечението се различават при пациентите с диабет в зависимост от техния СС риск (Раздел 4; **Фигура 10**).⁴⁸ Поради липсата на доказателства, не могат да бъдат дадени ясни препоръки за пациенти с T2DM с нисък СС риск.

5.5.2. Липидопонижаващи средства

5.5.2.1. Статини

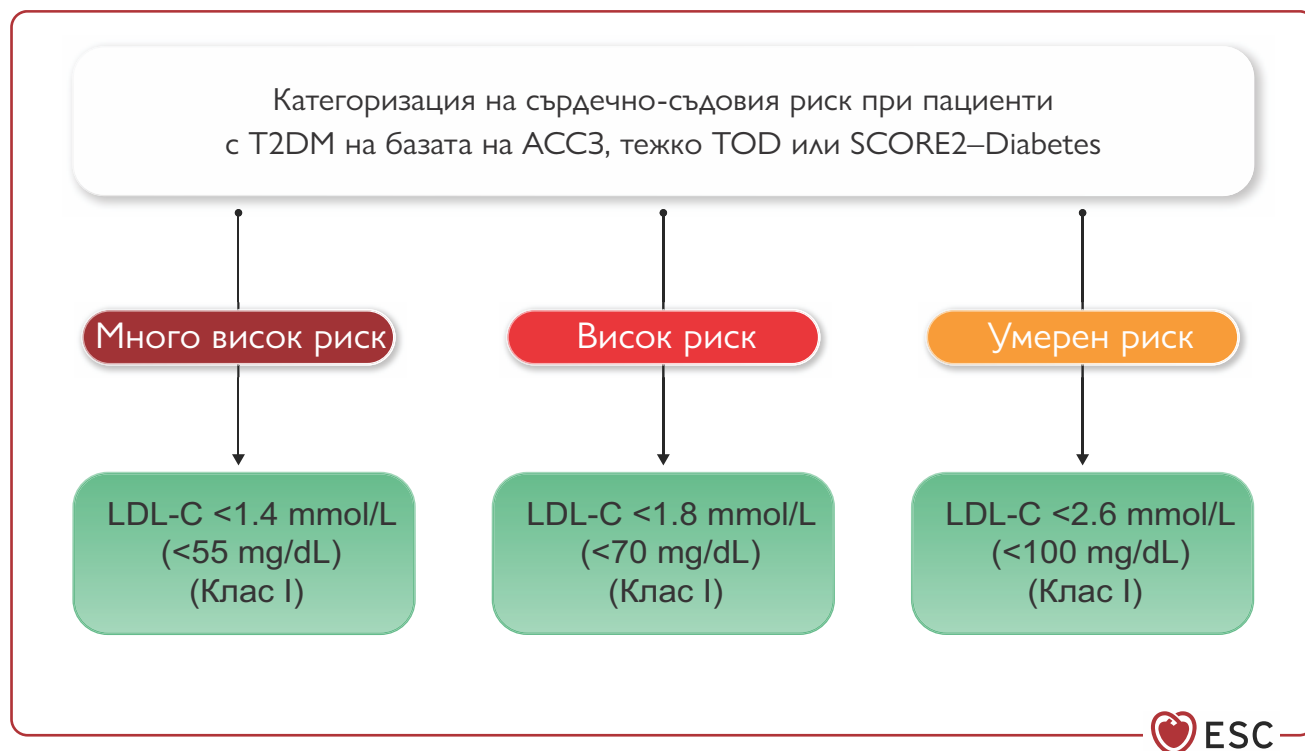
Статините остават терапия от първа линия за намаляване на нивата на LDL-C при пациенти с диабет и дислипидемия, поради тяхната ефикасност за предотвратяване на СС събития и намаляване на СС смъртност без доказателства за полови различия.^{248,249}

Високо-интензивните статини (розувастатин и аторвастатин) са показани при пациенти с диабет с висок или много висок сърдечно-съдов риск, тъй като те понижават LDL-C с 40–63% и значително намаляват честотата на големите церебрални и коронарни усложнения.²⁵⁰ Този благоприятен ефект превишава потенциалния диabetогенен ефект на тези лекарства, оценен като 9% повишен риск от поява на диабет, особено при по-възрастни пациенти и при пациенти, които вече са с риск от развитие на диабет.^{251, 252} Сходни ползи са наблюдавани при T1DM, както и при T2DM.²⁵³⁻²⁵⁵

Статините са безопасни и като цяло с добра поносимост. Субективните нежелани събития (като умора, мигалгии и симптоми на нервната система) са по-чести от обективните нежелани събития поради нощебо ефект, като жените изпитват нежелани събития по-често от мъжете.²⁵⁶ В повечето случаи на миопатия или рабдомиолиза има лекарствени взаимодействия с по-висока от стандартната доза статин или комбинация с гемфиброзил.²⁰⁰ Доказателствата показват, че 70-90% от пациентите, които съобщават за непоносимост към статин, са в състояние да приемат статин при повторно натоварване.²⁵⁷

5.5.2.2. Езетимиб

Понижаването на LDL-C може да бъде допълнително засилено чрез добавяне на езетимиб към статин, който намалява абсорбцията на холестерол от илеума.²⁵⁸ Проучването IMPROVE-IT (Подобрено намаляване на крайните резултати: Международно изпитване за ефикасност на виторин) показва сигнификантно намаляване на MACE (съставен от CV смърт, нефатален МИ, нестабилна стенокардия, изискваща повторна хоспитализация, коронарна реваскуларизация ≥30 дни след



Фигура 10 Препоръчителни цели за липопротеин-холестерол с ниска плътност по сърдечно-съдови рискови категории при пациенти с диабет тип 2. ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС, сърдечно-съдови; LDL-C, липопротеин-холестерол с ниска плътност; TOD, увреждане на прицелни органи; T2DM, захарен диабет тип 2.

рандомизацията или нефатален инсулт; HR 0,94; 95% CI, 0,89–0,99) при пациенти след ОКС, получаващи симвастатин плюс езетимиб, с по-изразена полза в подгрупата пациенти с диабет (HR 0,85; 95% CI, 0,78–0,94; $P < 0,001$).^{259,260} Следователно комбинацията от езетимиб и статин се препоръчва при пациенти с диабет и скорошен ОКС, особено когато се изискват таргетни стойности LDL-C $< 1,4$ mmol/L (55 mg/dL), които не се постига само със статин. Младите хора с T1DM имат повишена абсорбция на холестерол, както показва скорошно проучване, подсказващо по-голяма ефикасност на езетимиб в тази популация, което остава да бъде оценено с подходящи RCTs.²⁶¹

5.5.2.3. Инхибитори на пропротеин конвертазен субтилизин/кексин тип 9

Инхибиторите на пропротеин конвертазни субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) еволюкумаб и алирокумаб са моноклонални антитела, които намаляват силно плазмения LDL-C, чрез насочване на протеина, участващ в регулирането на LDL рецепторите върху хепатоцита.²⁶² Приложени заедно с високоинтензивна статинова терапия (с или без езетимиб), инхибиторите на PCSK9 значително намаляват MACE в подгрупите пациенти с диабет и ACC3, включени в проучването FOURIER (Допълнителни изследвания на CC резултати чрез инхибиция с PCSK9 при лица с повишен риск) и съответно в ODYSSEY OUTCOMES (Оценка на CC резултати след остър коронарен синдром по време на лечение с алирокумаб).^{263,264} По-специално, еволюкумаб е показал 17% намаление на RR на комбинираната първична крайна точка от CV смърт, МИ, инсулт, хоспитализация за нестабилна стенокардия или коронарна реваскуларизация при пациенти с диабет, включени в проучването FOURIER (HR 0,83; 95% CI, 0,75–0,93; $P = 0,0008$).²⁶³ В сравнение с плацебо, еволюкумаб намалява значително и други атерогенни липиди (т.е. TGs, не-HDL-C, аполипопротеин В-съдържащи частици) при пациенти с диабет и смесена дислипидемия, включени в проучванията BANTING (Оценка на ефикасност на еволюкумаб при възрастни с диабет и хиперхолестеринемия/смесена дислипидемия) и BERNSON (Безопасност и ефикасност на еволюкумаб в комбинация със статинова терапия при възрастни с диабет и хиперлипидемия или смесена дислипидемия).^{265,266}

Алирокумаб е намалил сигнификантно честотата на комбинацията от CC смърт, инфаркт на миокарда, инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия в подгрупата пациенти с ОКС и T2DM ($n = 5444$) в проучването ODYSSEY OUTCOMES.²⁶⁷ Алирокумаб в допълнение към максимално поносима доза статин също е също по-ефективен от езетимиб, фенофибрат или не-липидопонижаваща терапия за намаляване на не-HDL-C и други атерогенни липиди при пациенти с диабет, включени в ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (Ефикасност и безопасност на аликумаб спрямо обичайните грижи в допълнение към максимално поносима статинова терапия при пациенти с диабет тип 2 и смесена дислипидемия).²⁶⁸

Мета-анализ на Khan et al. не е показал значителна връзка между инхибиторите на PCSK9 и новопоявил се диабет (HR 1,00; 95% CI, 0,93–1,07; $P = 0,96$; $I^2 = 0\%$), като същевременно потвърждава малък риск от инцидентен диабет само със статини (HR 1,10; 95% CI, 1,05–1,15; $P < 0,001$; $I^2 = 0\%$).²⁶⁹

5.5.2.4. Фибрати и други TG-понижаващи лекарства

Потенциалната употреба на фибрати за намаляване на нивата на TG е доста ограничена, поради риска от миопатия, ако се прилага със статини и малката полза, демонстрирана в рандомизирани контролни изследвания, освен анализа на подгрупи, включващ субекти с много високи нива на TG.^{200,270,271} Пемафибратът е нов селективен пероксизомен, активиращ се от пролифератор рецептор- α модулатор с подобрен баланс полза–риск в сравнение с конвенционалните фибрати.²⁷² Проучване фаза 3, определящо ефикасността на пемафибрат за предотвратяване на MACE при пациенти с диабет, е прекратено рано поради безполезност.²⁷³

Ако триглицеридите останат повишени дори при базиран на статини режим, икосапент етил – стабилен естер на ейкозапентаенова киселина – може да бъде предпочитан пред други омега-3 мастни киселини в доза от 2 g два пъти дневно (b.i.d.), поради благоприятното му въздействие върху CC резултати, докладвани в проучването REDUCE-IT (Намаляване на CC събития с икосапент етил – интервенционно проучване), където ползата е била постоянна при пациенти с (58%) и без диабет (Pint = 0,29).²⁷⁴ Тази полза остава значителна, дори когато се вземе предвид лекото повишаване на LDL-C и високочувствителния C-реактивен протеин, поради ефекта на минералното масло в групата с плацебо.^{275,276}

5.5.3. Нови холестерол-понижаващи лекарства

5.5.3.1. Инклизиран

Инклизиран инхибира чернодробния синтез на PCSK9 с дълготраен ефект.²⁷⁷ Пациенти на статини с високи нива на LDL-C и ACC3 или най-малко един рисков еквивалент на ACC3 са включени в двете изпитвания фаза 3 ORION-10 и ORION-11 (Инклизиран за участници с ACC3 и повишен липопротеинов холестерол с ниска плътност) и са получили допълнително 50% намаление на LDL-C с инклизиран.²⁷⁸ Тази полза е значителна при пациенти с диабет и в двете изпитвания, а крайните точки за CC изход в момента се тестват в проучване фаза 3, включващо пациенти с ACC3 (изпитване ORION-4).²⁷⁹

5.5.3.2. Бемпедоева киселина

Бемпедоевата киселина е пролекарство, което намалява синтеза на холестерол чрез инхибиране на аденозин трифосфат (ATP) цитрат лиаза, с много ограничени странични ефекти, свързани с мускулно-скелетната система.²⁸⁰ В CLEAR (понижаване на холестерола чрез бемпедоева киселина, ACL-инхибиращ режим) хармонизиращо проучване, добавянето на бемпедоева киселина към статини е намалило сигнификантно нивата на LDL-C (–16,5%) при пациенти с ACC3 или фамилен хиперхолестеролемия, с постоянни резултати в подгрупата пациенти с диабет (–19,1%).²⁶⁷ Бемпедоевата киселина не е индуцирала новопоявил се диабет или влошаване на диабета, както е показано в последващ мета-анализ.²⁸¹ Пациенти с висок CC риск, които не са могли или не желаят да приемат статини, са включени в проучване CLEAR Outcomes и рандомизация към бемпедоева киселина или плацебо. Сред 6992 пациенти, включени в активното рамо е била свързана със значително по-ниска честота на четири-компонентната съставна първична крайна точка CC смърт, нефатален МИ, нефатален инсулт или коронарна реваскуларизация и по-висока честота на някои нежелани събития (подагра и холелитиаза) при 40,6-месечно проследяване. Трябва да се отбележи, че данните бяха публикувани непосредствено преди финализирането на тези препоръки и следователно не можаха да бъдат включени.²⁸²

Препоръки Таблица 11 – Препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Липидни цели		
При пациенти с T2DM в умерен CC риск се препоръчва таргетен LDL-C $< 2,6$ mmol/L (< 100 mg/dL). ^{248,249}	I	A
При пациенти с T2DM във висок CC риск се препоръчва таргетен LDL-C $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) и намаляване на LDL-C с най-малко 50%. ^{248,249}	I	A

Продължава

При пациенти с T2DM с много висок сърдечно-съдов риск се препоръчват таргетни стойности на LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) и намаляване на LDL-C с най-малко 50%. ^{248,249}	I	B
При пациенти с T2DM, вторичната цел за не-HDL-C е <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) при пациенти с много висок СС риск, а при пациенти с висок СС риск се препоръчват <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). ^{283–285}	I	B
Липид понижаваща терапия		
Статините се препоръчват като лечение на първи избор за понижаване на LDL-C при пациенти с диабет и над таргетните нива на LDL-C. Прилагането на статини се определя въз основа на СС рисков профил на пациентите и препоръчителните прицелни нива на LDL-C (или не-HDL-C). ^{247,249}	I	A
Инхибитор на PCSK9 се препоръчва при пациенти с много висок СС риск, с персистиращи високи нива на LDL-C над целта, въпреки лечението с максимално поносима доза статин, в комбинация с езетимиб или при пациенти с непоносимост към статини. ^{267,286}	I	A
Ако таргетният LDL-C не бъде достигнат със статини, се препоръчва комбинирана терапия с езетимиб. ^{259,260}	I	B
Ако базиранят на статини режим не се понася в каквато и да е доза (дори след повторна провокация), трябва да се вземе предвид добавяне на PCSK9 инхибитор към езетимиб. ^{287,288}	IIa	B
Ако режимът, базиран на статини, не се понася в каквато и да е доза (дори след повторна провокация), трябва да се вземе предвид езетимиб. ^{259,260}	IIa	C
Висока доза икосапент етил (2 g b.i.d.) може да се вземе предвид в комбинация със статин при пациенти с хипертриглицеридемия. ²⁷⁴	IIb	B

b.i.d., два пъти дневно; СС, сърдечно-съдови; HDL-C, липопротеин-холестерол с висока плътност; LDL-C, липопротеин-холестерол с ниска плътност; PCSK9, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; T2DM, захарен диабет тип 2.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cХипертриглицеридемия: триглицериди 150–499 mg/dL, според включеното проучване REDUCE-IT.

5.6. Антитромботична терапия и диабет

Няколко механизма допринасят за активирането на тромбоцитите и коагулацията при диабет (**Фигура 11**). Фармакологията на различни антитромботични агенти може да бъде намерена в Допълнителните данни онлайн, Раздел 2.7 и Фигури S1-5.

5.6.1. Пациенти без анамнеза за симптомно атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или реваскуларизация

Най-големият мета-анализ на 95 000 индивидуални данни на участвали пациенти (IPD) със среден СС риск (0,57% MACE/година) от шест RCTs включва 3818 (4%) пациенти с диабет. В цялата кохорта ниските дози ацетилсалицилова киселина (ASA) са намалили сигнификантно MACE спрямо контролите (абсолютно намаление на риска [ARR] 0,06%/година; P = 0,0001), като същевременно са увеличили голямото екстракраниално кървене (0,10% спрямо 0,07%/година; увеличение на абсолютния риск 0,03%/година; P < 0,0001; Допълнителни данни онлайн, Таблица S11).²⁹¹ Подобен пропорционален профил полза-риск е била наблюдавана в подгрупата с диабет (Допълнителни данни онлайн, Таблица S11). Проучването ASCEND (Проучване на СС инциденти при диабет) е най-голямото, достатъчно голямо, плацебо-

контролирано RCT тестване на ниска доза ASA при пациенти с T1DM или T2DM (n = 15 480) без очевидно ССЗ.²⁹² В продължение на 7,4 години, ASA е намалил сигнификантно сериозните съдови инциденти спрямо плацебо (съответно 8,5% срещу 9,6%; RR 0,88; 95% CI, 0,79–0,90; P = 0,01; необходим брой за лечение [NNT] = 91; Допълнителни данни онлайн, Таблица S11) с относителна полза, подобна на предишния мета-анализ.²⁹¹ Хеморагии тип 3–5 на Консорциума за академични изследвания (BARC) (Допълнителни данни онлайн, Фигура S6) са настъпили при 4,1% срещу 3,2% от пациентите в рамената на ASA и плацебо (RR 1,29; 95% CI, 1,09–1,52; P = 0,003; брой, необходим за увреждане [NNH] = 111). Свързаните с ASA големи хеморагии са били стомашно-чревни, без разлики във фатални, интракраниални и очни хеморагии. Съотношението NNT/NNH е било 0,8. Предварително дефинираният подгрупов анализ, базиран на базалния рисков скор, е била съответна на общата популация (Допълнителни данни онлайн, Фигура S7).

Ползата от ASA в изпитване ASCEND е била наблюдавана на фона на статини (75% от пациентите) и/или антихипертензивни (~60% от пациентите) лекарства.²⁹² Последователно, Според предварителните прогнози, скорошен IPD мета-анализ на 18 162 пациенти с множество СС фактори и липса на предшествашо ACC3 (риск 1,7%/година) показва значителна полза от ниски дози ASA, подобно на лекарствата за понижаване на липидите и АН. Това е валидно и за подгрупата с диабет (Допълнителни данни онлайн, Таблица S11).²⁹³

Последващ 9,2-годишен анализ на проучването ASCEND изключва вредата от ASA при инцидентна деменция, с тенденция към намаление (HR 0,89; 95% CI, 0,75–1,06), потвърдена от мета-анализ на три големи RCTs за първична превенция (HR 0,92; 95% CI, 0,84–1,01; P = 0,09).²⁹⁴

Големи, обсервационни, проспективни данни са подсказали, че CAC е неинвазивен биомаркер за идентифициране на безсимптомни пациенти с най-висок риск от ACC3 или реваскуларизация, със или без диабет, които биха могли да имат голяма полза от ASA.²⁹⁵ Текущи проучвания тестват уместността на резултата за CAC и свързани прагове за подобряване на първичната превенция, включително при безсимптомни пациенти с диабет.^{296–298}

В заключение, при пациенти с диабет и без анамнеза за симптомно ACC3 или реваскуларизация, ASA (75–100 mg веднъж дневно) може да се вземе предвид за предотвратяване на първото тежко съдово събитие. Въпреки това, при пациенти с диабет с безсимптомна ACC3 (включително документирана КАБ, потвърдена от образна диагностика) и по-висок СС риск, нетната полза от инхибиране на тромбоцитите от ASA може да бъде по-висока и следователно терапията трябва да бъде индивидуализирана.

Препоръки Таблица 12 – Препоръки при пациенти с диабет без анамнеза за симптоматично атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или реваскуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При възрастни с T2DM без анамнеза за симптоматично ACC3 или реваскуларизация, ASA (75–100 mg веднъж дневно) може да се има предвид за предотвратяване на първото тежко съдово събитие, при липса на ясни противопоказания. ^{c,292,293}	IIb	A

ASA, ацетилсалицилова киселина; ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; o.d., веднъж дневно; T2DM, захарен диабет тип 2.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cВисок риск от кървене, поради стомашно-чревна хеморагия или пептична язва през предходните 6 месеца, активно чернодробно заболяване (като цироза, активен хепатит) или анамнеза за алергия към ASA.



Фигура 11 Механизми, допринасящи за променена активация на тромбоцитите и атеротромбоза при пациенти с диабет. ↑, увеличение; ↓, намаляване; NO, азотен оксид;

ROS, реактивни кислородни видове.^{289,290} Фигурата изобразява основните детерминанти, допринасящи за активирането на тромбоцитите, което води до атеротромбоза при пациенти с диабет. Възпалителна среда, метаболитни промени, ендотелна дисфункция и променен тромбоцитен кръговрат водят до тромбоцитна популация, характеризираща се с повишено активиране, характеризираща се с повишена активация, повишено генериране на тромбин и потискане на фибринолитичната система. Освобождаването на тромбин от тромбоцитите и генерирането му de novo чрез активация на коагулационната каскада усилват допълнително активацията на тромбоцитите и водят до образуване на фибринова мрежа, като по този начин играят ключова роля за повишаване на риска от тромбоза при лица с диабет.

5.6.2. Пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване и/или реваскуларизация без показания за дългосрочна перорална анти-коагулация

5.6.2.1. Хронични коронарни синдроми

Пациенти с диабет и документирана сигнификантна КАБ или с предшестваща реваскуларизация са с много висок СС риск и се препоръчва ниска доза ASA (75–100 mg o.d.), въпреки че липсват ad hoc RCTs.^{48,299} Проучванията ADAPTABLE (Дозиране на аспирин: ориентирано към пациента проучване, оценяващо дългосрочните ползи), както и CURRENT-OASIS⁷ (Оптимална насищаща доза клопидогрел за намаляване на рекурентни събития/Оптимална антиагрегантна стратегия за интервенции) са показали сравнима ефикасност на по-ниска доза (75–100 mg o.d.)

и три до четири пъти по-висока (^{300–325} mg o.d.) доза ASA при хроничен коронарен синдром (ХКС), както и при ОКС.^{300,301} Клопидогрелът предоставя алтернатива при пациенти с непоносимост към ASA или може да се комбинира с ниски дози ASA (клопидогрел 75 mg o.d. и ASA 75–100 mg o.d.) като двойна антиагрегантна терапия (DAPT) при пациенти с ХКС, подложени на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ).

THEMIS (Проучване на тикагрелор върху здравните резултати при изследване на интервенцията при пациенти със захарен диабет) е тествало ефикасността и безопасността при добавяне на инхибитора на P2Y₁₂ тикагрелор (60 mg b.i.d.) или плацебо ASA (75–150 mg o.d.) при 19 220 пациенти с диабет и анамнеза за ПКИ или коронарен артериален байпас (CABG), или документирана стеноза (≥50%) в най-малко една коронарна артерия и без

прекаран МИа или инсулт (Допълнителни данни онлайн, Таблица S11).³⁰² В рамките на средно 3,3-годишно проследяване, първичният резултат за ефикасен резултат включващ СС смърт, МИ или инсулт показва гранично 10% намаление на RR с тикагрелор спрямо плацебо, докато тромбозата при миокарден инфаркт (TIMI), както и интракраниалната хеморагия са се увеличили сигнификантно. Предварително определените подгрупи CABG или предишна PCI са показали профил полза-риск през цялото проучване.^{302,303} Съотношението NNT/NNH е било 1,5. Следователно, неблагоприятният профил полза-риск е свързан в тези условия с добавянето на тикагрелор към ASA.

Проучването COMPASS (Сърдечно-съдови резултати за лицата, чрез използване на антикоагулационни стратегии) включва 27 395 пациенти със стабилна ACC3 (прекаран МИ, симптомна КАБ и/или ПАБ). Ниската доза ASA, комбинирана с много ниска доза ривароксабан (2,5 mg два пъти дневно) е превъзхождала ASA и плацебо в предотвратяването на MACE (4,1% срещу 5,4%, съответно; HR 0,76; 95% CI, 0,66–0,86; P < 0,001; NNT 77).³⁰⁴ Дефинираната от Международното дружество по тромбоза и хемостаза голяма, но не фатална или вътречерепна хеморагия, е била по-честа (1,9% спрямо 3,1%, съответно; HR 1,70; 95% CI, 1,40–2,05; P < 0,001; NNH 83), в съотношение NNT/NNH 0,9 (Допълнителни данни онлайн, Фигура S7). Пропорционалният профил полза-риск в подгрупата с диабет (38% от всички пациенти) е бил подобен на този в общата популация. Въз основа на тези данни, добавянето на много ниска доза ривароксабан към ниска доза ASA за дългосрочна профилактика на сериозни съдови събития трябва да се вземе предвид при пациенти с диабет и ХКС или симптомна ПАБ без висок хеморагичен риск.^{304,305} Налице са данни до 47 месеца за ASA плюс много ниска доза ривароксабан; след този период продължението трябва да се определя на индивидуална база и с редовна оценка на рисковете от тромбоза спрямо тези от хеморагия.

5.6.2.2. Остър коронарен синдром

5.6.2.2.1. *Пери-процедурен подход.* Пери-процедурното лечение на пациенти с ОКС или подложените на ПКИ, което е възможно да включва гликопротеинови инхибитори IIb/IIIa, кангрелор, хепарини или бивалирудин, е подробно описано в Препоръки на ESC/Европейската асоциация за кардиоторакална хирургия (EACTS) 2018 г. за миокардна реваскуларизация.^{299,306-308}

5.6.2.2.2. *След-процедурен подход.* При пациенти с ОКС, подложени на ПКИ, 12-месечното DAPT с ниска доза ASA и прасугрел или тикагрелор превъзхожда DAPT с клопидогрел в диабетната подгрупа на съответните RCTs, с профил полза-риск, подобен на всички популации в изпитването (Допълнителни данни онлайн, Таблицы S12–S13).³⁰⁹⁻³¹² С ограниченията на подгруповия анализ, пациентите с диабет на DAPT с ниска доза ASA и прасугрел са склонни да имат по-благоприятен профил полза-риск.³¹² Откритото проучване ISAR -REACT 5 (Интракоронарно стентирание и антитромботичен режим: Бързо ранно действие за коронарно лечение) рандомизира 4018 пациенти с ОКС към прасугрел или тикагрелор, добавен към ASA.³¹³ Прасугрел е показал превъзходство над тикагрелор за намаляване на MACE, без увеличаване на големите хеморагии, със сходни ефекти в подгрупата пациенти с диабет (n = 892; 22%; Допълнителни данни онлайн, Таблица S12).³¹³

По тази причина DAPT, т.е. ниски дози ASA с прасугрел или тикагрелор, се предпочитат пред DAPT с клопидогрел при пациенти с диабет и ОКС (Допълнителни данни онлайн, Таблица S12),³⁰⁹⁻³¹² освен когато се счита че пациентът е с много висок хеморагичен риск. Трябва да се отбележи, че пациентите с T2DM имат намалено генериране на активния метаболит на клопидогрел в сравнение с пациенти без диабет (Допълнителни данни онлайн, Раздел 2.7).^{323, 324} Трябва да се отбележи, че при пациенти с предшестваща интракраниална хеморагия, прасугрел, както и тикагрелор са противопоказани.

При пациенти с диабет и ОКС, които не са подложени на сърдечна реваскуларизация, се препоръчват за 12 месеца DAPT с ASA (75-100 mg o.d.) и P2Y₁₂ рецепторен инхибитор – за

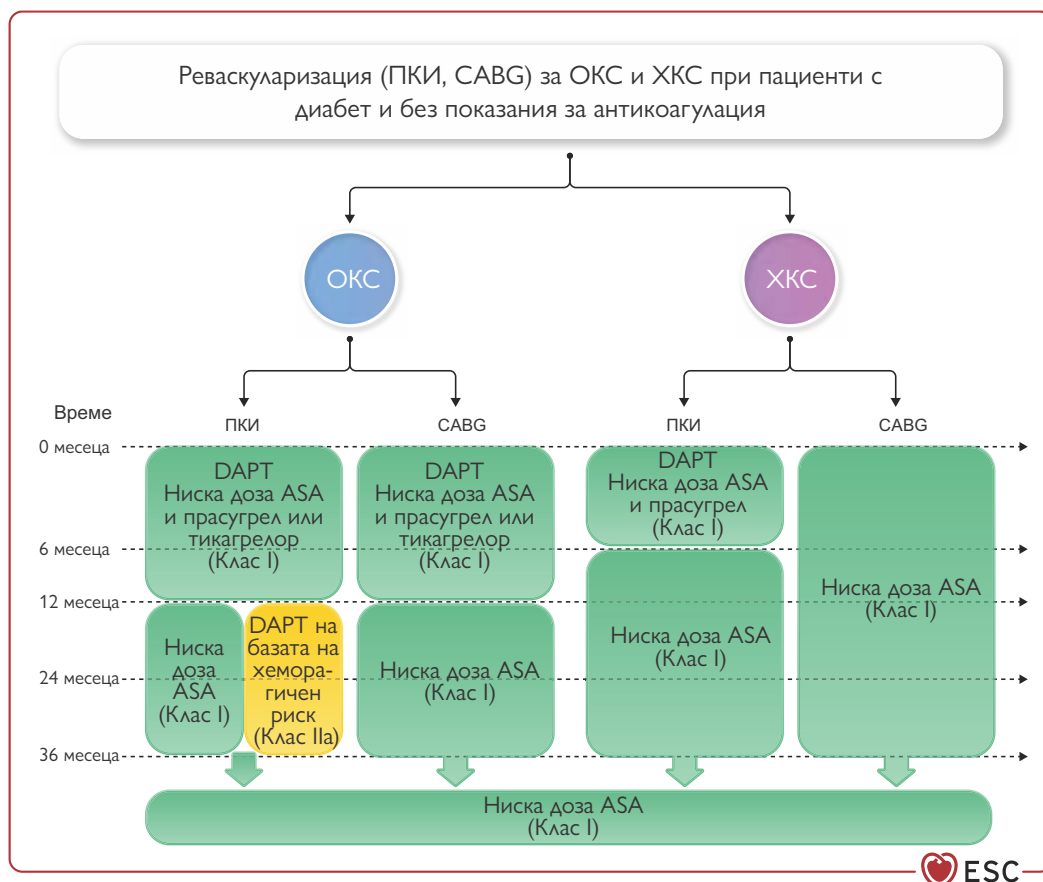
предпочитане тикагрелор.^{314,315}

5.6.2.2.3. *Удължаване на DAPT след ОКС.* Проучването GLOBAL-LEADERS (Клинично проучване сравняващо две форми на антитромботична терапия след имплантиране на стент) не е успяло да покаже превъзходна ефикасност или безопасност на 24-месечната монотерапия с тикагрелор след ОКС спрямо стандартната 12-месечна DAPT, последвана от 12-месечна ниска доза ASA монотерапия в общата и диабетната (25% от всички пациенти) кохорти.³¹⁶

Проучването PEGASUS-TIMI 54 (Превенция на СС събития при пациенти с преживян сърдечен пристъп чрез използване на тикагрелор в сравнение с плацебо на фона на аспирин) сравнява продължителна терапия с тикагрелор (60 или 90 mg два пъти дневно) с плацебо, добавени към ниска доза ASA при пациенти с МИ 1–3 години преди влизане в проучването и допълнителни СС рискови фактори.³¹⁷ Намалената доза тикагрелор (60 mg) е намалила MACE в сравнение с плацебо (7,77% срещу 9,04%, съответно; HR 0,84; 95% CI, 0,74–0,95; P = 0,004; NNT 79), без хетерогенност в диабетната подгрупа, а е увеличила сигнификантно големите хеморагии по TIMI (2,3% спрямо 1,06%, съответно; HR 2,32; 95% CI, 1,68–3,21; NNH 81), диспнеята, сериозните нежелани събития и честотата на прекъсване на лечението.³¹⁷ Въз основа на тези данни, продължаването на DAPT след 12 месеца до 3 години трябва да се вземе предвид при пациенти с диабет, които са понесли DAPT без голяма хеморагия.^{63,317,318} Средното проследяване във всички проучвания за удължаване на пълната доза DAPT е 18 месеца (интерквартилен диапазон 12–24 месеца), с максимална експозиция на DAPT не повече от 36 месеца.³¹⁸ Няма достатъчно данни за безопасност и ефикасност на DAPT с намалена доза тикагрелор отвъд 3 години, особено като се има предвид значителното увеличение на големите хеморагии по TIMI на този вариант (Допълнителни данни онлайн, Фигура S6).^{317,319}

5.6.2.2.4. *Съкращаване или де-ескалация на DAPT след ОКС при диабет.* Няма доказателства в подкрепа на съкращаване или де-ескалация на DAPT след ОКС, специално при пациенти с диабет, тъй като RCTs за по-кратка продължителност на DAPT, последвана от ASA или монотерапия с инхибитор на P2Y₁₂, са сравнително малки, често с нон-инфериорен дизайн за ефикасност, относително ниска мощност и широки граници на не-инфериорност. В допълнение, тези RCTs са имали първични крайни точки, комбиниращи малка хеморагия с традиционни резултати за ефикасност, като резултатите за ефикасност включват не само MACE, но и диабетни подгрупи, които съдържат малък брой пациенти и събития, особено основните твърди крайни точки (Допълнителни данни онлайн, Таблица S13).^{320,321} Нещо повече, големите RCTs за превъзходство не са успели да покажат по-голяма ефикасност на рутинното тестване за тромбocитна функция с цел определяне на антиагрегантната терапия след ПКИ.^{322,323} Трябва да се отбележи, че изпитването TROPICAL-ACS (Тестване на отговора към тромбocитна инхибиция при хронично антиагрегантно лечение на остри коронарни синдроми) за "де-ескалация" на инхибирането на P2Y₁₂ от прасугрел към клопидогрел след 2-седмична DAPT, на базата на тестване на тромбocитната функция, е показала горна граница на рисковия коефициент (HR) за MACE от 1,93 в диабетната подгрупа (HR 1,17; 95% CI, 0,71–1,93). Нещо повече, сърдечно-съдовата смъртност е била сигнификантно по-голяма при подгрупите с диабет срещу тези без диабет в рамото с "де-ескалация" (HR 2,42; 95% CI, 0,61–9,67; Pint = 0,04), което показва вреда от де-ескалацията в сравнение със стандартно препоръчаната DAPT.³²¹ В допълнение, пациентите с диабет образуват по-малко количество активен метаболит на клопидогрел, което води до по-слабо инхибиране на тромбocитите (Допълнителни данни онлайн, Раздел 2.7).^{323,324} Следователно, при пациенти с диабет не се препоръчва съкращаване или де-ескалация на DAPT преди изтичането на 12 месеца от ОКС. Настоящите доказателства не подкрепят проверката на тромбocитната функция за коригиране на DAPT.

Фигура 12 обобщава препоръките при пациенти с диабет и ОКС или ХКС, подложени на ПКИ или CABG.



Фигура 12 Препоръки за антиагрегантна терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром, подложени на перкутанна коронарна интервенция или аорто-коронарен байпас без показания за дългосрочна перорална антикоагулация. ОКС, остър коронарен синдром; ASA, ацетилсалицилова киселина; CABG, аорто-коронарен байпас; ХКС, хроничен коронарен синдром; DAPT, двойна антитромбоцитна терапия; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция.

Препоръки Таблица 13 – Препоръки за антитромботозна терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром без показания за дългосрочна перорална антикоагулация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ASA в доза 75–100 mg o.d. се препоръчва при пациенти с диабет и прекаран МИ или реваскуларизация (CABG или стентирание). ^{291-325,326}	I	A
При пациенти с ОКС и диабет, подложени на ПКИ, се препоръчва P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор (тикагрелор или прасугрел) в допълнение към ASA (75-100 mg o.d.), който продължава най-малко 12 месеца. ^{310-312,314}	I	A
Клопидогрел 75 mg o.d. след подходящо натоварване (т.е. 600 mg или най-малко 5 дни вече на поддържаща терапия) се препоръчва в допълнение към ОКС за 6 месеца след коронарно стентирание при пациенти с ХКС, независимо от вида на стента, освен ако не е показана по-кратка продължителност, поради риск или настъпване на животозастрашаваща хеморагия ^{327–332}	I	A
Клопидогрел се препоръчва като алтернатива при непоносимост към ASA. ³³³	I	B

Продължава

При пациенти с диабет и ОКС, лекувани с DAPT, които са подложени на CABG и не се нуждаят от дългосрочна терапия с ОАК, се препоръчва възобновяване на P2Y12 рецепторен инхибитор веднага щом се счита за безопасно след операцията и продължава до 12 месеца. ^{315,334,335}	I	C
Удължаване на DAPT повече от 12 месец след ОКС трябва да се вземе предвид до 3 години при пациенти с диабет, които са понесли DAPT без големи хеморагични усложнения, ^{317,318,336}	IIa	A
Добавянето на много ниска доза ривароксабанд към ниска доза ASA за дългосрочна профилактика на сериозни съдови събития трябва да се вземе предвид при пациенти с диабет и ХКС или симптомна ПАБ без висок хеморагичен риск. ^{304,305}	IIa	B

©ESC 2023

ОКС, остър коронарен синдром; ASA, ацетилсалицилова киселина; b.i.d., два пъти дневно; CABG, аорто-коронарен байпас; ХКС, хроничен коронарен синдром; DAPT, двойна антиотромбоцитна терапия; МИ, миокарден инфаркт; ОАК, перорален антикоагулант; o.d., веднъж дневно; ПАБ, периферна артериална болест; ПКЛ, перкутанна коронарна интервенция.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^c В случай на тикагрелор трябва да се използва намалена доза (60 mg b.i.d.).³¹⁷

^dРивароксабан 2.5 mg b.i.d.

5.6.3. Пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване и/или реваскуларизация, изискващи дългосрочна перорална антикоагулация

При пациенти, нуждаещи се от дългосрочни перорални антикоагуланти (ОАК; напр. тези с ПМ), подложени на ПКИ за ОКС или ХКС, DAPT с клопидогрел се комбинира с пълна доза ОАК (тройна антитромботична терапия [ТАТ]). Комбинираните антитромботични лекарства, макар и ефективни, повишават риска от голяма хеморагия.^{337,338} RCT сравняват ТАТ с двойна антитромботична терапия (DAT), комбинираща ОАК предимно с клопидогрел, при пациенти с ПМ и ОКС или след ПКИ (Допълнителни данни онлайн, Таблица S14). Тези RCTs имат някои общи характеристики: първичен резултат от безопасността, включващ умерена до голяма, често дефинирана от BARC хеморагия (Допълнителни данни онлайн, Фигура S7); ефикасност (включваща СС смърт, инфаркт на миокарда, инсулт, както и реваскуларизация и/или тромбоза на стента) като вторична крайна точка, често със сравнение за немалостойност; относително кратко проследяване (6–14 месеца); и ограничен размер на извадката включваща малко пациенти с диабет (28–37% в RCTs; Допълнителни данни онлайн, Таблица S14).^{339–342} По този начин, тези RCTs са с недостатъчна мощност, за да оценят ефикасността на DAT, както и безопасността на ТАТ по отношение на голямата хеморагия при пациенти с диабет. Нещо повече, два мета-анализа подсказват значително повече МИ и тромбози на стента с DAT спрямо ТАТ (Допълнителни данни онлайн, Таблица S14).^{343,344} Липсата на висококачествени доказателства за ефикасност, мета-анализи, подсказващи известна вреда, и подлежащите висок СС риск и рискът от тромбоза на стента при пациенти с диабет сочат, че продължителността на ТАТ трябва да бъде оценявани внимателно и системно оценявана за тромботични рискове, както и за хеморагични рискове при конкретния пациент с диабет.

Препоръки Таблица 14 – Препоръки за антитромботична терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром без показания за дългосрочна перорална антикоагулация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с ПМ получаващи антиагрегантна терапия, показани за антикоагулация и без противопоказания, ^c НОАК се препоръчват с предимство пред ВКА. ^{339,340,343}	I	A
При пациенти с ОКС или ХКС и диабет, подложени на имплантиране на коронарен стент и имащи индикация за антикоагулация, се препоръчва за най-малко 1 седмица тройна терапия с ниска доза ASA, клопидогрел и ОАК, последвана от двойна терапия с ОАК и един, перорален, антиагрегантен агент. ^{339–342,344,345}	I	A
При пациенти с ОКС или ХКС и диабет, подложени на имплантиране на коронарен стент и имащи индикация за антикоагулация, трябва да се вземе предвид удължаване на тройната терапия с ниска доза ASA, клопидогрел и ОАК до 1 месец, ако тромботичният риск превишава хеморагичния риск при конкретния пациент. ^{341–344}	IIa	C

Продължава

При пациенти с ОКС или ХКС и диабет, подложени на имплантиране на коронарен стент и имащи индикация за антикоагулация, може да се вземе предвид удължаване на тройната терапия с ниска доза ASA, клопидогрел и ОАК до 3 месеца, ако тромботичният риск превишава хеморагичния риск при конкретния пациент.^{341–344}

IIb

C

©ESC 2023

ОКС, остър коронарен синдром; ПМ, предсърдно мъждене; ХКС, хроничен коронарен синдром; НОАК перорален антикоагулант, който не е антагонист на витамин К; ОАК, перорален антикоагулант; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция; ВКА, антагонист на витамин К.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cПротивопоказания за НОАК са механична клапна протеза, митрална стеноза и креатининов клирънс под одобрения праг за конкретния НОАК.

5.6.4. Превенция на стомашно-чревната хеморагия

Големи обсервационни проучвания или рандомизирани RCTs показват подобни сходна честота на стомашно-чревните и не-стомашно-чревните големи хеморагии при единична антиагрегантна терапия (SAPT) с ниска доза ASA или инхибитор на P2Y₁₂ (клопидогрел или тикагрелор).^{337,338,346–350} Така че хеморагията от стомашно-чревната лигавица вероятно се дължи по-скоро на съществуващи мукозни лезии, свързани с нарушена първична хемостаза, отколкото на инхибирането на специфично антиагрегантно лекарство. Мета-анализ показва, че гастро-протективните лекарства значително намаляват риска от стомашно-чревна хеморагия при пациенти на едно или на комбинирани антиагрегантни лекарства.³⁵¹ Тази полза е наблюдавана и в предварително определената подгрупа от 6732 пациенти с диабет в проучване COMPASS, в съответствие с големи популационни проучвания на инхибитори на протонната помпа и ОАК (или витамин К антагонисти [ВКА], или перорален антикоагулант, който не са антагонисти на витамин К [НОАК]).³⁵² Що се отнася до СС безопасност, съвкупността от МИ, инсулт, СС смърт, КАБ и остра исхемия на крайниците е била сходна между пантопразол и плацебо, както и честотата на нововъзникналите диабет.^{337,351–355}

Препоръки Таблица 15 – Препоръки за стомашна протекция при пациенти с диабет, приемащи антитромботични лекарства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Когато в комбинация се използват антитромботични лекарства, препоръките са за инхибитори на протонната помпа с цел предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия. ^{337,347,348,351–353,355}	I	A
Когато се използва едно антиагрегантно или антикоагулантно лекарство, трябва да се вземат предвид инхибитори на протонната помпа за предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия, вземайки предвид индивидуалния риск за хеморагия при конкретния пациент. ^{338,347,348,351,352}	IIa	A
Ако се използва клопидогрел, омепразол и езомепразол не се препоръчват за стомашна протекция. ³⁵⁶	III	B

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

5.7. Многофакторен подход за управление на рисковите фактори при диабет

Оптималното управление на рисковите фактори и стила на живот, както и ранното идентифициране и лечение на съпътстващи заболявания, е крайгълен камък на лечение на T2DM.^{357–359} Шведският национален регистър на диабета разкри отчетливо

©ESC 2023

подобрене на клиничния изход от всеки рисков фактор в рамките на целевия диапазон (HbA1c, LDL-C, албуминурия, тютюнопушене и САН).³⁶⁰ При пациенти с напреднало заболяване, напр. T2DM и доказана микроалбуминурия, интензивната, целево ориентирана многофакторна терапия (проучване Steno-2; цели: HbA1c <6,5%, общ холестерол <4,5 mmol/L [175 mg/dL] и АН <130/80 mmHg) е довела до 50% по-малко микроваскуларни и макроваскуларни събития след 7,8 години проследяване.³⁶¹ Дългосрочното проследяване (21 години след началото) е показало значително намалено бъбречно заболяване в краен стадий, в съчетание със смърт (HR 0,53; 95% CI, 0,35–0,80), а рискът от хоспитализация за СН е намалял със 70%.³⁶² Това е довело като цяло до 7,9 години увеличение на очакваната продължителност на живота.³⁶³

Тези положителни ефекти не са наблюдавани в клиничните интервенционни изпитвания на интензивното многофакторно лечение на T2DM в първичната медицинска помощ и в началото на траекторията на заболяването. Проучването ADDITION (Англо-датско-нидерландско проучване на интензивното лечение при хора с открит при скрининг диабет в първичната медицинска помощ) показва, че микроваскуларните и макроваскуларните събития не са намалели сигнификантно след 5 или 10 години (17% и съответно 13% намаление), докато интервенцията е подобрила само в лека степен HbA1c.^{364,365} В съответствие с това проучване, J-DOIT3 (Японско проучване на оптималното интегрирано лечение на диабета за 3 основни рискови фактора за сърдечно-съдови заболявания) при пациенти с T2DM на възраст 45–69 години разкрива несигнификантна тенденция към намаляване първичен комбиниран резултат (нефатален МИ, инсулт, реваскуларизация или смърт по всякаква причина; HR 0,81; 95% CI, 0,63–1,04; P = 0,094) при сравняване на интензивна спрямо конвенционална терапия.³⁶⁶ Post-hoc анализите показват, че са намалели само цереброваскуларните събития (HR 0,42; 95% CI, 0,24–0,74; P = 0,002), докато не е имало разлики в смъртността по всякаква причина и коронарните събития. В допълнение, изследването Look AHEAD, въвеждащо интервенция в начина на живот при пациенти със затлъстяване и T2DM с 10-годишно проследяване, не е показало намаляване на комбинирания CC резултат.⁵⁶

Ключови проблеми при оптималното лечение на пациенти с T2DM и CC3 са ниската степен на откриване на T2DM при пациенти със CC3, ниската честота на насочване към специалисти по диабет и трудността на продължителното придържане към лекарства или интервенции в стила на живот при тази група пациенти. Проследяването EUROASPIRE V съобщава, че много пациенти със CC3 (29,7%) са имали известен диабет, докато 41,1% от тези с неизвестен T2DM са били с дисгликемия.³⁶⁷ От пациентите с известен диабет, 31% са били посъветвани да посетят диабетна клиника, въпреки че само 24% са посетили. Само на 58% от пациентите с дисгликемия са предписани всички кардиопротективни лекарства, а употребата на SGLT2 инхибитори или GLP-1 RAs е била ограничена (3% и съответно 1%).³⁶⁷ Прицелно АН <140/90 mmHg е постигнато само при 61% от пациентите с новооткрит T2DM и при 54% от пациентите с известен преди това T2DM.³⁴ Таргетната стойност на LDL-C <1,8 mmol/L е постигната само при 18% и съответно 28% от пациентите. Това се обяснява с ниската честота на предписване на комбинацията от всички кардиопротективни лекарства (антиагрегантна терапия, бета-блокери, RAS инхибитори и статини) – само при 55% от пациентите с новооткрит T2DM и при 60% от пациентите с вече известен T2DM.³⁴ Концепцията полипил, напр. съдържащ аспирин, рамиприл и аторвастатин, може да подобри клиничните събития при вторичната CC профилактика.³⁶⁸

Нещо повече, придържането към интервенцията върху начина на живот изчезва с течение на времето, с непрекъснатото нарастване на телесното тегло след 1 година.⁵⁶ За преодоляване на неуспешното придържане, Препоръките на ESC 2021 г. за превенция на сърдечно-съдовите заболявания в клиничната практика очертават поетапен подход за лечение на рисковите фактори и интензификация на лечението, с цел подпомагане на лекарите и пациентите да постигнат целите при рисковите фактори, вземайки предвид профилите и предпочитанията на пациентите, като гарантират, че целите са част от споделен процес на вземане на решения, включващ здравни специалисти и пациенти.⁴⁸ Този поетапен подход започва с оценка на риска от

ССЗ при всички пациенти с диабет, включително гликемично състояние и профил на рискови фактори в начина на живот (**Фигура 13**). Стратификацията на риска от ССЗ трябва да бъде индивидуално адаптирана според съпътстващите заболявания, напр. КАБ, СН, ПМ или ПАБ, както и възраст, слабост и пол. Това включва обсъждане на индивидуалните предпочитания с пациента, особено на стратегиите за начин на живот и потенциалните ползи от лечението. Особено в областта на T2DM, проучванията са показали предимства на поетапния подход за интензификация на лечението, а изглежда че постигането на целите на лечението е сходно, страничните ефекти са по-малко и удовлетворението на пациентите е значително по-високо с такъв подход.^{369,370} Подкрепящите доказателства идват от Италианското изследване на диабета и упражнението 2, което показва, че стратегията за поведенческа интервенция в сравнение със стандартните грижи е довела до трайно увеличение на физическата активност и намаляване на времето на обездвижване сред пациентите с T2DM.³⁷¹

За постигане на високо придържане и оптимизиране на таргетните цели, комуникацията между клинициста и пациента има решаващо значение и трябва да включва персонализиран подход, обясняващ предисторията и целите, за подобряване на разбирането и за насърчаване на промените в начина на живот и спазването на лекарствената терапия. Освен заболяването, включително симптомите, способността на пациента да възприеме здравословен начин на живот зависи от индивидуалните познавателни и емоционални фактори, образователното ниво, социално-икономическите фактори и психичното здраве. Възприеманата чувствителност към заболяването и очакваната тежест на последиците са също важни компоненти на мотивацията на пациентите.³⁷² Пациентите могат да бъдат мотивирани чрез мотивационно интервюиране, включително Въпроси с отворен край, потвърждаване, рефлексивно слушане и обобщение (OARS) и Специфични, измерими, постижими, реалистични, навременни (SMART) принципи.^{372–374}

Препоръчват се мултидисциплинарни поведенчески подходи, които съчетават знанието и уменията на различни лица, които се грижат за тях.¹⁰⁴ Добавянето на упражнения, съчетани с психологическа подкрепа към препоръките за диета, е по-ефективно от самостоятелно диетично обучение.³⁷⁵ Оценката за депресия и депресивни симптоми е важна при пациенти със CC3 и T2DM, тъй като адекватното лечение подобрява придържането.^{376,377}

Приложения за мобилни телефони могат да подобрят придържането както към лекарствата, така и към поведенческите промени, но са необходими повече доказателства, особено при пациенти със CC3 и T2DM.³⁷⁸ Що се отнася до метода на обучение, индивидуалното обучение е по-ефективно от лице в лице или веб и обучение на мобилен телефон.³⁷⁵ Противоречиво е дали адаптираната и автоматизирана програма за поддръжка на текстовите съобщения (SMS) може да подобри гликемичния контрол при възрастни с лошо контролиран диабет.³⁷⁹

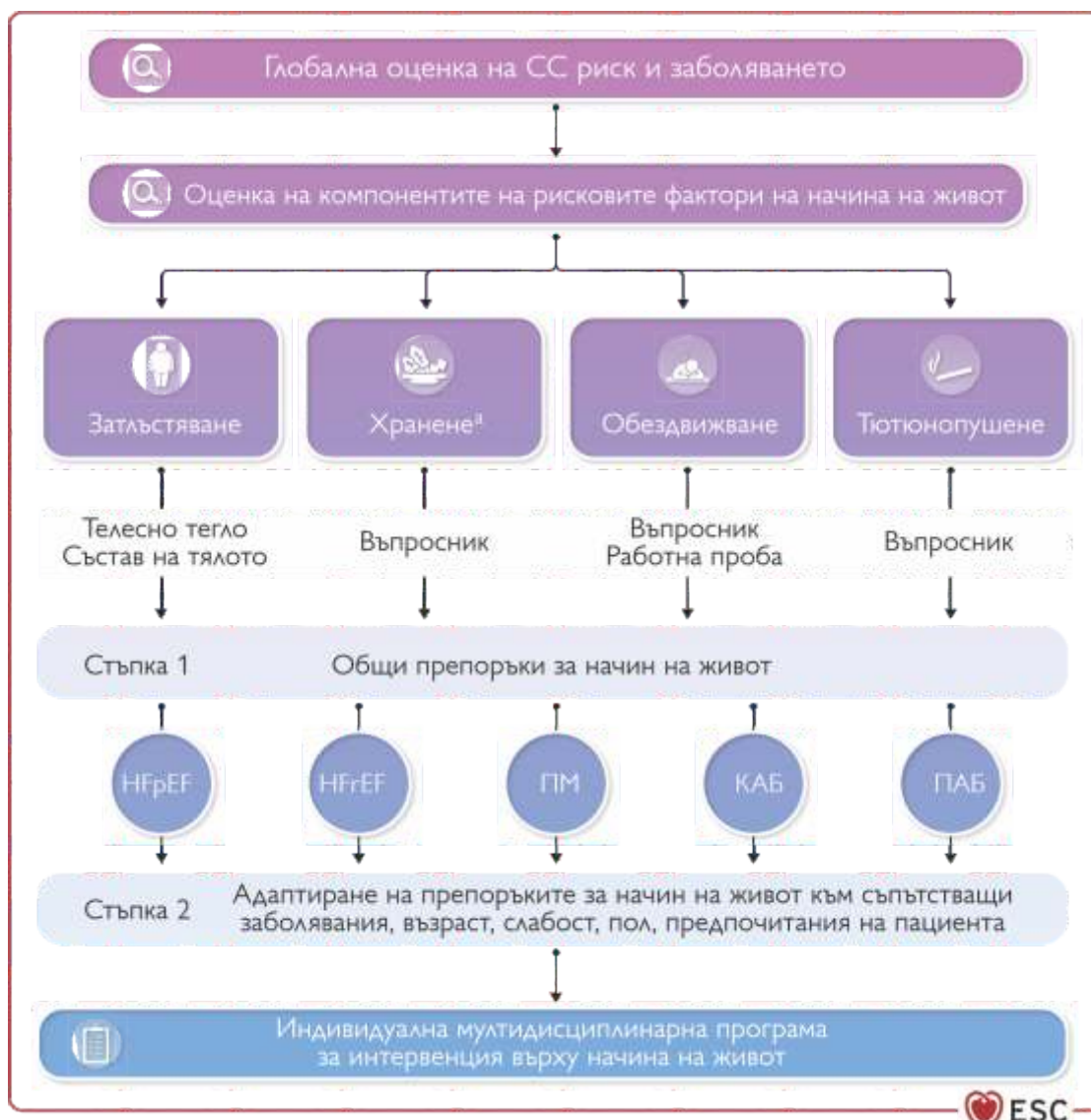
Препоръки Таблица 16 – Препоръки за многофакторен подход при пациенти с диабет тип 2 със и без сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се ранна идентификация и лечение на рискови фактори и коморбидности. ^{357,358}	I	A
Препоръчва се многофакторен подход за управление на T2DM с таргетни цели. ³⁶¹	I	B
Препоръчват се мултидисциплинарни поведенчески подходи, които съчетават знанията и уменията на различни болногледачи. ^{104,380}	I	C
Принципите на мотивационното интервюиране трябва да се вземат предвид за предизвикване на поведенчески промени. ^{372–374}	IIa	C
Може да се вземе предвид теле-здравео с цел подобряване на рисковия профил. ^{378,379}	IIb	B

T2DM, тип 2 захарен диабет.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.



Фигура 13 Оценка на компонентите на рисковите фактори за начина на живот и поетапни препоръки за начина на живот при пациенти с диабет. ПМ, предсърдно мъждене; КАБ, коронарна артериална болест; СС, сърдечно-съдови; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ПАБ, периферни артериални болести.

^аХраненето включва компоненти на качеството и количеството на хранителните елементи, както и консумацията на алкохол.

6. Лечение на коронарна артериална болест и диабет

6.1. Хронични коронарни синдроми и диабет

6.1.1. Клинична изява

Диабетът е добре установен рисков фактор за исхемична болест на сърцето (ИБС), а КАБ е причина за 40–80% от смъртните случаи при пациенти с T2DM.^{148,359,381} При пациенти с ХСБ, T2DM е свързан и с повишен риск от комбиниран изход (СС смърт, МИ или инсульт) при коригиран HR 1,28.³⁹ Проучванията показват, че клиничните симптоми на КАБ при пациенти с диабет често са по-малко тежки и нетипични като представяне. В проучването BARI 2D (Изследване на двойната байпасна реваскуларизация, диабет 2) при пациенти с ангиографски потвърдена КАБ и средна продължителност на диабета 10,4 години, типична стенокардия, ангинозен еквивалент или комбинация от двете са наблюдавани при 19% и съответно 21% и 42 % от пациентите, докато 18% остават безсимптомни.^{382,383} При 510 безсимптомни пациенти с диабет без предшестваша ССЗ, компютърната томография (КТ) е разкрила калцификации, показващи наличие на коронарна

атеросклероза при 46% от пациентите.³⁸⁴ Даже и по-висока честота на КАБ е открита при аутопсия на безсимптомни починали с диабет.³⁸⁵

6.1.2. Скрининг и диагноза

За подробности относно чувствителността, специфичността и пред-тестовата вероятност във всяка процедура при оценката за ХСБ се позоваваме на Препоръките на ESC 2019 г. относно хроничните коронарни синдроми.²⁹⁹

Скринингът за безсимптомна КАБ при диабет остава спорен. Различни RCTs, оценяващи въздействието на рутинния скрининг за КАБ при безсимптомни пациенти с диабет и без анамнеза за КАБ, не показват разлики в СС изход при проследяване на тези, подложени на рутинен скрининг, в сравнение със стандартните препоръки.^{386–388,386–388} Данни от мета-анализ на пет RCTs с 3299 безсимптомни пациенти с диабет показват, че неинвазивният скрининг на КАБ е намалил сигнификантно честотата на всяко сърдечно събитие с 27% (RR 0,73; 95% CI, 0,55–0,97; P = 0,028), предизвикано чрез несигнификантно намаление на нефаталния МИ (RR 0,65; P = 0,062) и на хоспитализацията за СН (RR 0,61; P = 0,1). Като се имат предвид ограниченията на този анализ (напр. различни варианти на скрининг, хетерогенни популации пациенти), неинвазивният рутинен скрининг за КАБ при безсимптомни пациенти не се препоръчва.³⁸⁹ Нещо повече, в наскоро публикувано RCT включващо мъже на възраст 65–74

години, рутинният скрининг на ССЗ не е намалил сигнификантно честотата на смъртните случаи от каквато и да е причина след средно проследяване от 5,6 години, също в предварително определена диабетна подгрупа.²⁹⁶

6.1.3. Подход

Цялостното лечение на пациенти с диабет и установена КАБ трябва да започне със здравословен начин на живот и намаляване или елиминиране на модифицируемите рискови фактори като затлъстяване, хипертония или дислипидемия. Целта на фармакотерапията трябва да бъде значително намаляване на сериозните СС инциденти. Целите и фармакотерапията на гликемията, АН и LDL-C са адресирани в съответните раздели (Раздел 5.2, 5.4 и 5.5).

6.1.3.1. Фармакотерапия

6.1.3.1.1. Глюкоза-понижаващо лечение. На базата на резултатите от различни CVOTs, инхибиторите на SGLT2 и/или GLP-1 RA се препоръчват при пациенти с T2DM и КАБ за намаляване на СС събития (Раздел 5.3).

6.1.3.1.2. Други лекарства. Поради дифузия характер на КАБ, някои пациенти с диабет не са подходящи за реваскуларизация. Облекчаване на симптомите в такива случаи може да се постигне чрез увеличаване на снабдяването на миокарда с кислород с дългодействащи нитрати или КА, или чрез намаляване на кислородните нужди с помощта на бета-блокери, не-дихидропиридиновите КА, ранолазин или ивабрадин. Отбележете, че нито едно от тези лекарства не подобрява смъртността или честотата на исхемичните събития. Бета-блокерите с едновременно вазодилатативен ефект (т.е. карведилол, небиволол, лабеталол) може да се предпочитат, поради тяхното неутрално или положително метаболитно въздействие.³⁹⁰⁻³⁹² Ранолазинът, лекарство, което намалява миокардната исхемия на клетъчно ниво също има уникален ефект да намалява HbA1c, особено при пациенти с лош метаболитен контрол.^{393,394} При нормотензивни пациенти с диабет и КАБ, ACE-Is или APB се препоръчват също за намаляване на риска от СС събития, особено при пациенти със СН или ХБЗ.³⁹⁵⁻³⁹⁷

6.1.3.2. Реваскуларизация

При пациенти с диабет индикациите за миокардна реваскуларизация са същите като тези при пациенти без диабет, основните аспекти на които са докладвани в 2018 ESC/EACTS Препоръки за миокардна реваскуларизация и 2019 ESC Препоръки за хронични коронарни синдроми.^{299,308} Подробно описание на доказателствата от проучванията за изход при пациенти с диабет могат да бъдат намерени в Допълнителни данни онлайн, Раздел 3.1.1. Накратко, като се имат предвид настоящите знания, при пациенти с диабет и многосъдово заболяване, CABG с артериални графове е за предпочитане пред сложната ПКИ, при условие че се вземат предвид характеристиките на пациента (напр. уязвимост, мозъчно-съдово заболяване).³⁹⁸ ПКИ с по-ново поколение лекарство излъчващи стентове (DES), винаги когато е възможно, е приемлива при пациенти с по-малко разпространено заболяване (т.е. едносъдово или двусъдово заболяване, което не включва лявата предна десцендентна артерия, и тези със SYNTAX Score ≤ 22). Следователно обхватът на КАБ, сложността на лезията и рискът от голяма операция са ключови елементи в процеса на вземане на решение. Тъй като повечето от проучванията за реваскуларизация включват пациенти с T2DM, настоящите Препоръки не могат да бъдат приложени лесно при пациенти с T1DM. Вече е доказано, че CABG е също по-добър от ПКИ при пациенти с T1DM и многоклонова КАБ.³⁹⁹

Препоръки Таблица 17 – Препоръки за реваскуларизация при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се прилагане на сходни техники за реваскуларизация (т.е. използване на DES и радиален подход за ПКИ, както и на лявата артерия мамария като графт за CABG) при пациенти с и без диабет. ⁴⁰⁰	I	A
Миокардна реваскуларизация при ССЗ се препоръчва, когато стенокардията персистира въпреки лечението с анти-ангинозни лекарства или при пациенти с документирана голяма зона на исхемия (>10% ЛК). ^{382,401,402,402}	I	A
Препоръчва се пълна реваскуларизация при пациенти със STEMI без кардиогенен шок и с многоклонова КАБ. ⁴⁰³⁻⁴⁰⁵	I	A
Пълна реваскуларизация трябва да се вземе предвид при пациенти с NSTEMI-ACS без кардиогенен шок и с многоклонова КАБ. ^{406,407}	IIa	C
Не се препоръчва рутинна незабавна реваскуларизация на невиновни лезии при пациенти с МИ и многоклонова болест, представящи се с кардиогенен шок. ⁴⁰⁸	III	B

©ESC 2023

CABG, аорто-коронарен байпас; КАБ, коронарна артериална болест; ХКС, хроничен коронарен синдром; DES, лекарство-излъчващи стентове; ЛК, лява камера; МИ, миокарден инфаркт; NSTEMI-ACS, остър коронарен синдром без ST-елевация; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция; STEMI, инфаркт на миокарда с ST-елевация.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

За указания за реваскуларизация, в зависимост от степента на КАБ, вижте Препоръки на ESC/EACTS 2018 г. за миокардна реваскуларизация и Препоръки на ESC 2019 г. при хроничните коронарни синдроми.^{299,308}

6.2. Остри коронарни синдроми и диабет

6.2.1. Клинично представяне и диагноза

Диабетът е често съпътстващо заболяване при пациенти, хоспитализирани за ОКС, с нарастващо разпространение през последното десетилетие и висока смъртност.⁴⁰⁹ Сред пациентите с инфаркт на миокарда с ST-елевация (STEMI), ~25% имат анамнеза за диабет и повече от 40% показват не-диагностициран преди това T2DM или предиабет.⁴¹⁰ Пациентите с диабет по-често имат нетипични симптоми в сравнение с тези без диабет, като това оказва влияние върху бързата диагноза и лечение.⁴¹¹ Освен това, пациентите с диабет често имат многоклонова болест и множество коронарни лезии, с по-висок процент силно уязвими атеросклеротични плаки, свързани с нарушена микроваскуларна вазодилатация.^{412,413}

6.2.2. Подход

6.2.2.1. Фармакотерапия

Пациентите с диабет и ОКС, въпреки лошата прогноза и високото разпространение на коморбидности, е по-малко вероятно да получат подходящо лечение като реваскуларизация, реперфузия или адекватна DAPT.^{414,415} Една от причините може да е липсата на типични симптоми.⁴¹⁶ Въпреки че малко проучвания се фокусират единствено върху пациенти с диабет, анализите им показват, че насочената от препоръките фармакотерапия осигурява на пациентите с диабет подобни или подобрени абсолютни ползи в сравнение с пациентите без диабет, но честотата на събитията остава постоянно по-висока при тези с диабет спрямо тези без диабет.^{309,312,417}

6.2.2.2. Контрол на глюкозата при пациенти с остър коронарен синдром

Пациентите с ОКС и хипергликемия към момента на хоспитализация имат по-висок риск от смърт, отколкото пациентите с ОКС без хипергликемия, независимо от диабетния статус.⁴¹⁸ Смъртността корелира по-силно с нивото на кръвната захар, отколкото с наличието на диабет.^{419,420} Следователно ранната оценка на нивото на кръвната захар е силно препоръчително при всички пациенти, въпреки че няма достатъчно доказателства, че интензивният гликемичен контрол подобрява прогнозата. Проучването DIGAMI 1 показва, че ранният строг гликемичен контрол с интравенозна (i.v.) инфузия на инсулин–глюкоза, последвана от подкожни инжекции, е намалил сигнификантно 1-годишната смъртност в сравнение с конвенционалното глюкоза-понижаващо лечение.⁴²¹ И обратно, проучването DIGAMI 2 и по-късните обединени анализи на проучвания върху инфузиите инсулин–глюкоза не потвърждават това наблюдение.^{146,422} Други проучвания показват, че адекватният гликемичен контрол подобрява прогнозата при пациенти с ОКС, като същевременно демонстрира значението да се избягва хипогликемията, която е в силна връзка с по-лоши резултати.^{423,424}

Критиката към предишни проучвания включва неадекватното характеризирание на гликемията, като повечето проучвания анализират HbA1c като гликемичен маркер, въпреки че хипогликемията, както и гликемичната променливост, имат потенциална роля в СС патологията.

Имайки предвид всички доказателства, най-добре е да се опита умерено стриктен гликемичен контрол, като същевременно се избягва хипогликемия в ранните часове на ОКС. Непрекъснатата инсулинова инфузия трябва да бъде ограничена до случаите, когато оптимален гликемичен контрол не може да бъде постигнат по друг начин; нивото на кръвната захар трябва да се поддържа <11,1 mmol/L (<200 mg/dL) или <10,0 mmol/L (<180 mg/dL), според някои указания.⁴²⁵⁻⁴²⁷ Честото изследване на кръвната захар, за предпочитане ежечасно по време на острата фаза на ОКС, ще помогне да се избегне хипогликемия. Непрекъснатото мониториране на глюкозата (CGM) предоставя изчерпателни данни за глюкозата, като същевременно е по-удобно от тестването на кръвната захар а проучването LIBERATES (Подобряване на контрола на глюкозата при пациенти с диабет след инфаркт на миокарда: Роля на новата стратегия за мониториране на гликемията) при 141 лекувани с инсулин или сулфанилурея пациенти с T2DM и ОКС показва, че 3-месечното CGM не намалило значително излагането на хипогликемия в сравнение с традиционното капилярно изследване на глюкозата, като същевременно е еднакво ефективен начин за намаляване на HbA1c.⁴²⁸ В проучването EMMY (Въздействие на емпаглифлозин върху сърдечната функция и биомаркерите на сърдечната недостатъчност при пациенти с остър миокарден инфаркт),⁴⁶⁷ пациентите са рандомизирани към емпаглифлозин 10 mg или плацебо в рамките на 72 h след ПКИ за остър МИ.⁴²⁹ Изследваното лекарство е било свързано с значително по-голямо намаление на N-терминалния про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) за 26 седмици (първичен резултат) и значително подобрение на ехокардиографските ЛК параметри, без да се демонстрира разлика в нежеланите събития от специален интерес, включително метаболитната ацидоза и диабетната кетоацидоза.⁴²⁹

Трябва да се отбележи, че хипергликемията в острата фаза на ОКС може да отразява стресовата хипергликемия и не е достатъчна за диагностициране на диабет. Тези пациенти трябва да бъдат допълнително оценени след изписването (Раздел 3).

Препоръки Таблица 18 – Препоръки за за гликемичен контрол при пациенти с диабет и остър коронарен синдром

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се оценка на гликемичния статус при първоначалната оценка при всички пациенти с ОКС. ^{141,367,430}	I	B
Препоръчва се често мониториране на нивата на кръвната захар при пациенти с известен диабет или хипергликемия (дефинирана като нива на глюкозата $\geq 11,1$ mmol/L или ≥ 200 mg/dL).	I	C
Трябва да се вземе предвид глюкоза-понижаваща терапия при хоспитализираните пациенти с ОКС и персистираща хипергликемия, но епизодите на хипогликемия трябва да се избягват. ^{423,424}	IIa	C

© ESC 2023

ОКС, остър коронарен синдром.

^a Клас препоръки.^b Доказателствено ниво.

Антитромботичните лекарства при пациенти с ОКС са описани допълнително в Раздел 5.6.

6.2.2.3. Реперфузионни стратегии при миокарден инфаркт с ST-елевация

Терапевтичната стратегия при пациенти с диабет представящи се с STEMI не трябва да се различава от тази при пациенти без диабет. Що се отнася до общата популация, прогнозата се определя от ранната и ефективна реперфузия. Тъй като пациентите с диабет са по-склонни да имат атипични симптоми, реперфузията често се предприема късно.⁴³¹ Въпреки това пациентите с диабет и STEMI, в сравнение с тези без диабет, са по-възрастни, по-често имат многоклоново заболяване и съпътстващи състояния и е по-малко вероятни да получат реперфузионна терапия. Диабетът се разглежда като независим рисков фактор за ранна и късна смъртност.⁴³²⁻⁴³⁶ Първичната ангиопластика, извършена своевременно, също осигурява най-добри клинични резултати при пациенти с диабет.⁴³⁷ Няколко скорошни проучвания показват клиничната полза от ранна, едноетапна, пълна реваascularизация при пациенти с ОКС без ST-елевация (NSTEMI-ACS) и ранна пълна реваascularизация при тези със STEMI и многоклонова болест.^{403-407,432-435} Изключение правят пациентите в кардиогенен шок, при които се препоръчва процедурата да се ограничи до инфарктната артерия.⁴⁰⁸ Когато при пациенти на ОАК международните нормализирани съотношения (INR) са >2,5, се препоръчва добавяне на инхибитори на протонната помпа, ограничаване на употребата на инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa и избягване на хепарин.³⁰⁸

6.2.2.4. Оптимално време за инвазивна стратегия при остър коронарен синдром без ST-елевация

При пациенти с диабет и NSTEMI-ACS показанието и времето за реваascularизация не трябва да се различават от тези при пациенти без диабет.⁴³⁸ Множество проучвания са показали, че ранната инвазивна стратегия е от полза при високо-рискови подгрупи.⁴³⁹⁻⁴⁴² След като диабетът е един от рисковите фактори за лоша прогноза, пациентите с диабет могат да се възползват значително повече от ранния инвазивен подход в сравнение с тези без диабет.^{417,443} В мета-анализ на осем RCTs при пациенти с NSTEMI-ACS, който сравнява ранна срещу забавена инвазивна стратегия, диабет, повишен тропонин и GRACE (Глобален регистър на остри коронарни събития) рисков скор >140 е прогнозиран по-ниска смъртност в рамките с ранна инвазивна намеса.⁴⁴⁴

Съгласно сегашните препоръки, незабавна инвазивна стратегия (в рамките на 2,5 часа от приема) трябва да се приложи при пациенти с много висок риск, предимно с електрическа или хемодинамична нестабилност.⁴²⁶ Тези пациенти бяха изключени от всички големи рандомизирани проучвания за ОКС. В допълнение, пациенти с тежки симптоми, рефрактерни на медицинска терапия или такива с електрокардиографски (ЕКГ) признаци, подсказващи левия главен ствол като виновен съд, трябва незабавно да бъдат насочени за коронарна ангиография. Ранна инвазивна стратегия (в рамките на 24 h) трябва да се приложи при пациенти с висок риск, особено тези с подчертано повишени тропонини, динамични промени в ST/T-сегмента, преходна елевация на ST-сегмента или GRACE рисков скор >140.

6.3. Ишемия без обструктивна коронарна артериална болест при диабет

Подробности за ролята на ишемията без обструктивна КАБ са посочени в Допълнителни данни онлайн, Раздел 3.2.

7. Сърдечна недостатъчност и диабет

7.1. Определение и патофизиология

Сърдечната недостатъчност не е отделно патологично заболяване, а клиничен синдром с текущи или предишни симптоми и/или признаци, причинени от структурна и/или функционална сърдечна патология. Потвърждава се от повишени натриуретични пептиди и/или обективни доказателства за кардиогенна белодробна или системна конгестия в диагностични методи, като образна диагностика или инвазивни хемодинамични измервания.⁴⁴⁵

Сърдечната недостатъчност е една от най-честите начални прояви на ССЗ при пациенти с T2DM и може да се прояви като HFpEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване (HFmrEF) или HFrEF (Таблица 9).⁴⁴⁶

Таблица 9 Фенотипове на сърдечна недостатъчност според разпределението на фракцията на изтласкване⁴⁴⁵

Фенотип СН	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Критерий 1	Симптоми и/или признаци ^a	Симптоми и/или признаци ^a	Симптоми и/или признаци ^a
Критерий 2	LVEF ≥50%	LVEF 41–49%	LVEF ≤40%
Критерий 3	Обективни доказателства за сърдечни структурни и/или функционални аномалии, съответстващи на наличието на АК диастолна дисфункция или повишени наляганя на пълнене, включително повишени натриуретични пептиди	Няма	Няма

СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; АК, лява камера; АКИФ, фракция на изтласкване на лявата камера.

^a Симптомите включват, например, задух, подуване на глезените и умора. Признаците може да не са налице в ранен стадий или при пациенти, получаващи диуретици.

Таблица 10 Рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет

Фактори за сърдечен риск	Ишемична болест на сърцето Миокарден инфаркт Хипертония Клапна сърдечна болест Аритмии
Не-сърдечни рискови фактори	Възраст Хронично бъбречно заболяване Повишен индекс на телесната маса По-голяма продължителност на диабета Тютюнопушене Повишена употреба на алкохол

©ESC 2023

Основните причини за СН при диабет са ИБС (Раздел 6), хипертония (Раздел 5.3), преки или непреки ефекти на хипергликемия и затлъстяване и свързаните с него фактори върху миокарда.^{447,448} ИБС е често ускорена, тежка, дифузна и тиха и повишава риска от МИ и ишемична миокардна дисфункция.^{449–452}

Обсервационни данни идентифицират и артериалната болест на долните крайници (LEAD); по-продължителното съществуване на диабета, стареенето, повишеният BMI и ХБЗ (Раздел 9) са свързани със СН при пациенти с диабет (Таблица 10).^{449–452}

Сложни патофизиологични механизми може да са отговорни за развитието на миокардна дисфункция, дори при липса на ИБС или хипертония.⁴⁵³ В продължение на десетилетия концепцията за диабетна кардиомиопатия е обсъждана, най-вече въз основа на експериментални и по-малки обсервационни проучвания с предположения за нейно наличие; съществуването му досега обаче не е потвърдено.^{447,454–458}

7.2. Епидемиология и прогноза

Диабетът е важен рисков фактор за СН.⁴⁵⁹ Обсервационните проучвания са демонстрирали постоянно два до четири пъти повишен риск за СН при лица с диабет в сравнение с тези без диабет.^{460–463} Разпространението на хроничната СН нараства стабилно с възрастта на пациентите със и без диабет. Пациентите с T2DM развиват хронична СН по-често и по-рано в живота, отколкото тези без T2DM, с нарастващ риск, обратно свързан с възрастта; например в едно проучване съотношението на честотата на инцидентите е била 11,0 (95% CI, 5,6–21,8) при тези <45 години, намалявайки до 1,8 (95% CI, 1,6–2,2) при тези на възраст 75–84 години, отразявайки по-високия абсолютен риск от СН при възрастни пациенти без диабет.⁴⁶³ Неразпозната СН е често срещана при T2DM: напречно проучване при пациенти на възраст ≥60 години с T2DM без установена СН, използващо стандартизирана диагностична обработка, включително медицинска анамнеза, физикален преглед, ЕКГ и ехокардиография, е показала, че СН е налице при 28 % от пациентите (~25% HFpEF и ~75% HFmrEF).^{460–464}

И обратно, СН е свързана с диабетна честота 20–30 на 1000 човеко-години през първите 5 години след хоспитализация за СН, която е значително по-честа, отколкото при възрастни в общата популация (10,1 на 1000 човеко-години).^{465,466} Голям пан-европейски регистър установява, че ~36% от всички амбулаторни пациенти със стабилна СН са имали диабет, докато при пациенти, хоспитализирани за остра СН, при които е била необходима i.v. терапия (инотропи, вазодилататори или диуретици), диабетът е бил налице до цели 50%.^{467,468} Освен това, наличните данни от обсервационни проучвания показват, че честотата на диабета при пациенти със СН е сходна, независимо от категорията на АКИФ.^{469,470}

©ESC 2023

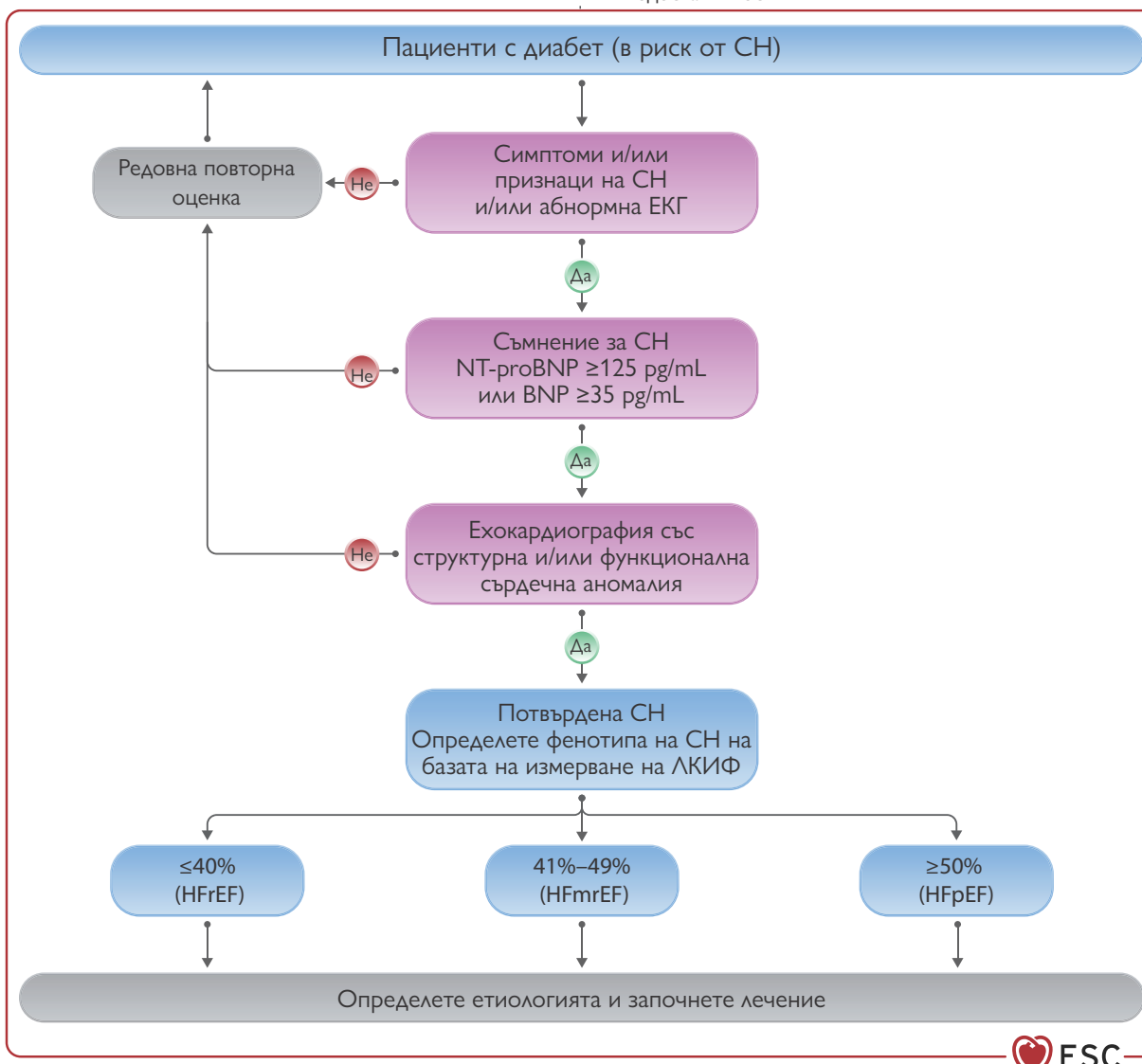
Съществува сигнификантна връзка между диабета и по-високия риск от неблагоприятни резултати при пациенти със СН, като най-големият нарастващ риск, свързан с диабета, е наблюдаван при пациенти с HFrEF.^{467,471–475} Въпреки това, СС смъртност, включително смъртта, причинена от влошаване на СН, също е 50–90% по-висока при пациенти със СН и диабет в сравнение с пациенти със СН без диабет, независимо от фенотипа на СН.^{471,475–477} При пациенти с остра СН, за които е била необходима i.v. терапия (инотропи, вазодилатори или диуретици), диабетът е бил свързан с по-висок риск от вътреболнична смърт, 1-годишна смъртност по всякаква причина и 1-годишна ре-хоспитализация за СН.^{468,478}

7.3. Скрининг и диагностика

Пациенти с диабет са изложени на риск от СН, но не всички пациенти с диабет ще развият СН.⁴⁷⁹ Като се има предвид, че прогнозата на пациентите и с двете коморбидности е по-лоша, от изключителна важност е всички пациенти с диабет да се изследват за СН, за да се позволи ранно започване на животоспасяваща-спестяващи терапии. За прогнозиране на риска от СН сред амбулаторни пациенти с T2DM е разработен рисковият скор WATCH-DM (Тегло [BMI], Възраст, Хипертония, Креатинин, HDL-C, Контрол на диабета [плазмена глюкоза на гладно], Продължителност на QRS, МИ и CABG).⁴⁸⁰ Всяко

нарастване с 1 единица в рисковия резултат е свързано с 24% по-висок риск от СН в рамките на 5 години. високочувствителен сърдечен тропонин Т ≥ 6 ng/L, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, високочувствителен С-реактивен протеин ≥ 3 mg/L и хипертрофия на ЛК вЕКГ (с една точка за всеки променен параметър) е демонстрирал добра дискриминация и калибриране за прогнозиране на 5- и 10-годишния риск от СН сред пациенти с диабет. Най-високият 5-годишен риск от СН е отбелязан сред тези със скорове ≥ 3 .⁴⁸¹ Асоциацията за сърдечна недостатъчност на ESC прегледа клиничните доказателства и стойността на по-нататъшното биомаркерно тестване и понастоящем не препоръчва никакво допълнително тестване.⁴⁸² За откриване на преход от риск за СН към развитие на СН, се препоръчва следната редовна оценка при пациенти с диабет (**Фигура 14**):

Редовно системно изследване за симптоми на СН (задух, диспнея при усилие, ортопнея, пароксизмална нощна диспнея, никтурия, умора, уморяемост, удължено време за възстановяване след физическо натоварване) или признаци (повишаване на теглото, периферен оток, по-изразен югуларен венозен пулс, хрипове, хепатоюгуларен рефлукс, трети сърдечен тон или латерално изместен апикален импулс). За повече подробности, вижте Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.⁴⁴⁵



Фигура 14 Диагностичен алгоритъм за сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет. BNP, B-тип натриуретичен пептид; ЕКГ, електрокардиограма; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ЛКИФ, левокамерна фракция на изтласкване; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.

Ако е налице един или повече от горните симптоми или признаци, може да се подозира СН и се препоръчват следните диагностични тестове:

- Препоръчва се, по възможност, измерване на натриуретичните пептиди. Стойности под следващите граници правят диагнозата СН малко вероятна и трябва да се имат предвид други диагнози:^{483–485}
 - В-тип натриуретичен пептид (BNP) <35 pg/mL (праг при ПМ: <105 pg/mL).
 - NT-proBNP <125 pg/mL (праг при ПМ: <365 pg/mL).

Концентрациите на натриуретичния пептид обаче могат да бъдат непропорционално ниски при пациенти със затлъстяване или при жени и непропорционално високи при пациенти с напреднала ХСЗ, напреднала възраст или ПМ.^{486,487} Все пак повишените концентрации подкрепят диагнозата СН и могат да насочат към по-нататъшни сърдечни изследвания.⁴⁸⁸

- ЕКГ се препоръчва за откриване на промени като ПМ, признаци на ЛК хипертрофия, Q зъбци или разширен QRS, всеки от които може да е знак за СН.⁴⁸⁹
- Препоръчва се ехокардиография за оценка на сърдечната функция, включително ЛК функция, размер на камерата, ЛК хипертрофия, сегментни двигателни промени на стените (които могат да подсказват КАБ), деснокамерна функция, изчислено белодробно налягане, клапна функция и маркери за диастолна дисфункция. Може да се вземе предвид трансторакална ехокардиография за откриване на СН при пациенти с диабет, ако възникнат други рискови фактори.
- Препоръчва се рентген на гръдния кош за изследване на други причини за диспнея (напр. белодробно заболяване). Той може да предостави доказателства в подкрепа на СН (напр. кардиомегалия, белодробен застой, плеврален излив).
- Препоръчват се рутинни кръвни изследвания (включително пълна кръвна картина, урея, креатинин и електролити, функция на щитовидната жлеза и черния дроб, липиди и железен статус (феритин и насищане на трансферин) за разграничаване на СН от други състояния, за получаване на прогностична информация и за насочване на потенциалната терапия. Трябва да се вземат предвид допълнителни диагностични тестове, ако се подозират други специфични диагнози (напр. амилоидоза).
- Ако СН се потвърди, препоръчват се допълнителни диагностични тестове, както е обобщено в Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.⁴⁴⁵

Препоръки Таблица 19 – Препоръки за скрининг и диагностика на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка при сърдечна недостатъчност		
При съмнение за СН се препоръчва измерване на BNP/NT-proBNP. ⁴⁸⁵	I	B
Препоръчва се системно обследване за симптоми и/или признаци на СН на всяка клинична среща при всички пациенти с диабет.	I	C
Диагностични тестове при всички пациенти със подозрение за сърдечна недостатъчност		
Препоръчва се 12-канална ЕКГ.	I	C
Препоръчва се трансторакална ехокардиография.	I	C
Препоръчва се рентген на гръдния кош.	I	C

Продължава

Препоръчват се рутинни кръвни изследвания за коморбидности, включително пълна кръвна картина, урея, креатинин и електролити, функция на щитовидната жлеза, липиди и железен статус (феритин и TSAT).

I

C

© ESC 2023

ЕКГ, електрокардиограма; СН, сърдечна недостатъчност; BNP, В-тип натриуретичен пептид; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; TSAT, насищане с трансферин.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

7.4 Лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет

7.4.1. Лечение на сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Лечението на HFrEF включва терапевтични промени в начина на живот, както и носещи полза фармакологични терапии и терапии с устройства, потвърдени в RCTs, при които 30–40% от пациентите са имали диабет. Потвърждава се непрекъснато, че лечебните ефекти на лекарствата и устройствата за HFrEF не се различават при пациенти със и без диабет. Важно е, че докато намаленията на RR са постоянно сходни за тези със и без диабет, като се има предвид по-високият абсолютен HFrEF клиничен риск, свързан с диабета, ARR при пациенти с диабет в типичните случаи е по-висок, което води до NNT за полза сред пациентите с диабет.

Крайъгълният камък на лечението на HFrEF е фармакотерапията заедно с интервенциите в начина на живот, които трябва да бъдат приложени, преди да се вземе предвид терапия с устройство. Скорошните препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност препоръчват започване на четворна терапия (ангиотензин рецептор–инхибитор на неприлизин [ARNI]/ACE-I, MRA, бета-блокатор, SGLT2 инхибитор).⁴⁴⁵ Тези четири основни вида лечение трябва да се започне рано, тъй като голяма част от ползите се наблюдават в рамките на 30 дни след започване на лечението, а добавянето на нови лекарства води до по-големи ползи от титрирането нагоре на съществуващите лекарствени класове. В проучването STRONG-HF (Безопасност, поносимост и ефикасност на бързата оптимизация, подпомогната от тестване на NT-proBNP, на терапиите за сърдечна недостатъчност), 1078 пациенти с остра СН, 29% от които са имали диабет на изходно ниво, са разпределени да получат високо-интензивни грижи с титриране на лечението до 100% от препоръчителните дози в рамките на 2 седмици след изписването или обичайни грижи.⁴⁹⁰ Безопасността и поносимостта са оценени след 1, 2, 3 и 6 седмици чрез пълен физикален преглед и лабораторни оценки на NT-proBNP, измервания на натрий, калий, глюкоза, бъбречна функция и хемоглобин. Проучването е спряно преждевременно, поради по-голяма от очакваната разлика между групите. Първичната крайна точка, 180-дневен повторен прием в болница поради СН или смърт по всякаква причина, е бил намален сигнификантно в групата с висока интензивност, с намаление на RR от 34% (HR 0,66; 95% CI, 0,50–0,86) от подобни случаи на сериозни нежелани събития. Трябва да се отбележи, че няма анализ на подгрупи пациенти с диабет. На базата на тези данни, за намаляване на повторното приемане или смъртността, се препоръчва интензивна стратегия за ранно започване на базирано на доказателства лечение (SGLT2 инхибитори, ARNI/ACE-I, бета-блокери и MRAs), с бързо титриране нагоре до дефинирани от изпитването таргетни дози и чести контролни посещения през първите 6 седмици след изписване от хоспитализация за СН. Последователността на започване на терапията трябва да се основава на индивидуалния фенотип на пациента, като се вземат предвид кръвното налягане, сърдечния ритъм и сърдечната честота, както и бъбречната функция и риска от хиперкалиемия. Докато началната доза на

инхибиторите на SGLT2 е същата както таргетната доза, ARNI/ACE-I, бета-блокерите и MRAs трябва да се започнат в ниска доза и да се титрират нагоре до максималната поносима доза. За повече подробности относно терапията с HFrEF, моля, вижте Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.¹⁴⁵ Специфичните характеристики при пациенти с диабет са представени в следващите раздели.

7.4.1.1. Инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2

Две рандомизирани плацебо-контролирани проучвания са изследвали ефекта на SGLT2 инхибитор в сравнение с плацебо, добавено към оптимална медицинска терапия (OMT) при пациенти с HFrEF със и без диабет. Проучването DAPA-HF (Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятни резултати при сърдечна недостатъчност) включва пациенти, които са били в Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) клас II-IV, LVEF $\leq 40\%$ въпреки OMT и повишен NT-proBNP (при синусов ритъм ≥ 600 pg/mL, при ПМ ≥ 900 mg/mL или ≥ 400 pg/mL, хоспитализирани за СН през предходните 12 месеца). Пациенти с T1DM или eGFR < 30 mL/min/1,73 m² са изключени. Терапията с дапаглифлозин 10 mg o.d. спрямо плацебо е намалила риска от първичен изход – комбинация от влошена СН (хоспитализация или спешно посещение, водещо до i.v. терапия за СН) или сърдечно-съдова смърт с 26% (HR 0,74; 95% CI, 0,65–0,85). В допълнение, дапаглифлозин намалява общата смъртност (HR 0,83; 95% CI, 0,71–0,97) и подобрява симптомите, физическата функция и качеството на живота при пациенти с HFrEF.^{491, 492} Всички наблюдавани клинични ползи са били независими от базалния диабетен статус и базалната глюкоза-понижаваща терапия и постоянни в целия спектър на HbA1c.^{491, 493} Проучването EMPEROR-Reduced (Изход с емпаглифлозин при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване) оценява емпаглифлозин спрямо плацебо и включва пациенти с HFrEF със и без диабет, в клас II-IV по NYHA и LVEF $\leq 40\%$, въпреки OMT, eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m² и повишен NT-proBNP (EF $\leq 30\%$ или EF $\leq 40\%$ и хоспитализация със СН в рамките на 12 месеца: NT-proBNP ≥ 600 pg/mL; EF 31–35%: NT-proBNP ≥ 1000 pg/mL; EF 36–40%: NT-proBNP ≥ 2500 pg/mL). Емпаглифлозин 10 mg o.d. намалява риска от първичния изход, комбинация от СС смърт или хоспитализация за СН, с 25% спрямо плацебо (HR 0,75; 95% CI, 0,65–0,86).⁴⁹⁴ Този ефект е постоянен при пациенти с и без диабет на базално ниво.⁴⁹⁵ Лечението с емпаглифлозин подобрява качеството на живота.⁴⁹⁶ Мета-анализът на проучвания DAPA-HF и EMPEROR-Reduced е показал постоянно намаляване на хоспитализациите за СН или СС смърт, СС смърт и смърт по каквато и да е причина при лечение с SGLT2-инхибитор без значима хетерогенност между изпитванията.⁴⁹⁷

Комбинираният SGLT1 и -2 инхибитор сотаглифлозин е изследван при пациенти с T2DM, хоспитализирани наскоро за влошаваща се СН, независимо от тяхната ЛКИФ (проучване SOLOIST-WHF [Ефект на сотаглифлозин върху сърдечно-съдовите събития при пациенти с диабет тип 2 след влошаване на сърдечната недостатъчност]). Пациенти с eGFR < 30 mL/min/1,73 m² са изключени. Сотаглифлозинът е намалил значително RR на комбинирания първичен резултат (СС смърт, хоспитализация за СН или спешно посещение за СН) с 33% в сравнение с плацебо (HR 0,67; 95% CI, 0,52–0,85). Ефектът от лечението е бил съществен при целия спектър на ЛКИФ.¹⁸⁹

И така, инхибиторите на SGLT дапаглифлозин, емпаглифлозин и сотаглифлозин се препоръчват, в допълнение към OMT (с ARNI/ACE-I, бета-блокер и MRA), при пациенти с HFrEF и диабет за намаляване на СС смърт и хоспитализация за СН.

Три проучвания са изследвали дали инхибиторите на SGLT2 могат да бъдат започнати безопасно при пациенти, хоспитализирани за остра СН. В проучването EMPA-RESPONSE-AHF (Ефекти на емпаглифлозин върху клиничните резултати при пациенти с остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност) са рандомизирани 80 пациенти с остра СН с (приблизително една трета) и без диабет да вземат емпаглифлозин или плацебо за 30 дни.⁴⁹⁸ Лечението с емпаглифлозин не е повлияло диспнеята по

визуалната аналогова скала, диуретичния отговор, нивата на NT-proBNP или продължителността на болничния престой, но е било безопасно, повишило е отделянето на урина и е редуцирало комбинирания краен показател влошаване на СН, повторна хоспитализация за СН или смъртността за 60 дни в сравнение с плацебо. В споменатото по-горе проучване SOLOIST-WHF, 1222 пациенти с T2DM са получили сотаглифлозин или плацебо, със средна продължителност 9 месеца (изпитването е прекратено преждевременно).¹⁸⁹ Терапията със сотаглифлозин, започната преди или малко след изписването, води до сигнификантно по-малко смъртни случаи по СС причини, както и хоспитализации и спешни посещения за СН, отколкото плацебо, без увеличение на острото бъбречно увреждане. Проучването EMPULSE (Проучване за тестване на ефекта на емпаглифлозин при пациенти, които са в болница за остра сърдечна недостатъчност) рандомизира 530 хоспитализирани пациенти със и без диабет с първична диагноза остра de novo или декомпенсирана СН, независимо от ЛКИФ, когато са клинично стабилни, да получават емпаглифлозин, или плацебо. Повече пациенти, лекувани с емпаглифлозин, са имали клинична полза (коефициент на полза 1,36; 95% CI, 1,09–1,68) в сравнение с плацебо. Този ефект е бил постоянен за остра de novo и декомпенсирана хронична СН и е наблюдаван независимо от ЛКИФ или наличието на диабет.⁴⁹⁹ В тези проучвания са докладвани много малко случаи на еугликемична диабетна кетоацидоза; въпреки това, лекарите, лекуващи пациенти с диабет с SGLT2 инхибитори в тази среда, трябва да са наясно с това рядко, но потенциално сериозно усложнение. Трябва да се отбележи, че погрешното тълкуване на промените в eGFR може да доведе до неподходящо прекъсване на болест-модифициращите агенти и трябва да се избягва.

7.4.1.2. Ангиотензин-рецепторен инхибитор на неприлизин и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

ARNI сакубитрил/валсартан е показал по-голяма ефикасност от еналаприл за намаляване на СС смърт и хоспитализацията за СН при пациенти със HFrEF, със или без диабет.⁴⁷¹ Пациентите са титрирани нагоре до 200 mg b.i.d. сакубитрил/валсартан в рамките на 2-4 седмици.⁴⁷¹ Благоприятният ефект на сакубитрил/валсартан спрямо еналаприл е непрекъснат при пациенти със и без диабет и в целия спектър на базалния HbA1c.

ACE-I са първият клас лекарства, за които е доказано, че намаляват смъртността и заболяемостта и подобряват симптомите при пациенти с HFrEF.⁵⁰⁰ Няма разлика в ефикасността при пациенти с и без диабет.^{501–503} Тъй като RAS инхибиторите повишават риска от хиперкалиемия и могат да компрометират остро бъбречната функция, се препоръчва рутинно проследяване на нивата на серумния креатинин и калий.^{504,505} Въпреки това, погрешното тълкуване на промените в eGFR често води до неподходящо прекъсване на модифициращи заболяването агенти и трябва да се избягва.^{504–506}

7.4.1.3. Минералокортикоидни рецепторни антагонисти

Стероидните MRA спиронолактон или еплеренон намаляват смъртността и хоспитализацията за СН при пациенти със HFrEF, с постоянни резултати при пациенти със или без диабет.^{507,508} Еплеренонът е по-специфичен блокатор на алдостерона и следователно причинява по-малко гинекомастия. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се използват MRAs при пациенти с увредена бъбречна функция и при такива със серумна концентрация на калия $> 5,0$ mmol/L. Нестероидният MRA финеренон не е изследван при пациенти със HFrEF (Раздел 9).

7.4.1.4. Бета-блокери

Бета-блокерите са ефективни средства за намаляване на смъртността по всякаква причина и хоспитализацията за СН при пациенти с HFrEF, със или без диабет.^{509–512} Ползите получени от лечението подкрепят силно използването на бета-блокери при пациенти със HFrEF и диабет.

7.4.1.5. Ангиотензин-II рецепторни блокери

Мястото на APB в управлението на HFrEF се промени през последните няколко години. Те се препоръчват сега при пациенти, които не понасят ARNI или ACE-I's поради сериозни странични ефекти. APB имат подобни лечебни ефекти при

странични ефекти. APB имат подобни лечебни ефекти при пациенти с HFrEF със или без диабет.^{513–515}

7.4.1.6. Ивабрадин

Ивабрадинът забавя сърдечната честота чрез инхибиране на If канала в синусовия възел и следователно е ефективен само при пациенти със синусов ритъм. Ивабрадин намалява комбинираната крайна точка СС смърт или хоспитализация поради СН, независимо от диабетния статус.⁵¹⁶

7.4.1.7. Хидралазин и изосорбид динитрат

Няма доказателства в подкрепа на употребата на тази комбинирана терапия с фиксирана доза при всички пациенти със HFrEF, а по-скоро е ограничена до самоопределени се чернокожи пациенти според етикета на продукта. RCT при само-идентифициращи се чернокожи пациенти със HFrEF показва, че добавянето на комбинацията от хидралазин и изосорбид динитрат към конвенционалната терапия (ACE-I, бета-блокери, MRA) намалява смъртността и хоспитализацията за СН при пациенти в клас III–IV по NYHA.⁵¹⁷ Благоприятните ефекти са били постоянни при пациенти със или без диабет.⁵¹⁸

7.4.1.8. Дигоксин

Дигоксинът може да намали риска от хоспитализация поради СН при пациенти със HFrEF, лекувани с ACE-Is, независимо от диабетния статус.⁵¹⁹

7.4.1.9. Диуретици

Въпреки липсата на доказателства за ефикасност на тиазидните, както и на бримковите диуретици, изразяващи се в намаляване на СС резултати при пациенти със СН, диуретиците предотвратяват и лекуват симптоми и признаци на задръжка на течности при пациенти със СН.⁵²⁰ Необходимо е разумно използване на диуретична терапия, включително редуване на дозите във времето.⁵²¹

7.4.1.10. Терапия с устройства и хирургия

Терапиите с устройства (имплантируем кардиовертер дефибрилатор [ICD], сърдечна ресинхронизираща терапия [CRT] и CRT с имплантируем дефибрилатор [CRT-D]) имат сходна ефикасност и рискове при пациенти с HFrEF със или без диабет.^{522–525} Тези терапии трябва да бъдат разглеждани съгласно препоръките за лечение в популацията с HFrEF. Сърдечна трансплантация може да се има предвид при краен стадий на СН, но голямо, проспективно проучване на трансплантирани пациенти показва намалена вероятност за 10-годишна преживяемост при тези с диабет.⁵²⁶

Препоръки Таблица 20 – Препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване и диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за фармакологично лечение, показано при пациенти с HFrEF (NYHA клас II–IV) и диабет		
SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин или сотаглифлозин ^c) се препоръчват при всички пациенти със HFrEF и T2DM, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт. ^{169,491,494,497}	I	A
Сакубитрил/валсартан или ACE-I се препоръчват при всички пациенти със HFrEF и диабет, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{471,501,502,527}	I	A
Бета-блокери ^d се препоръчват при пациенти със HFrEF и диабет за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{309–312,528}	I	A

Продължава

MRAse се препоръчват при пациенти с HFrEF и диабет, за да се намали рискът от хоспитализация за СН и смърт. ^{507,529}	I	A
Интензивна стратегия за ранно започване на базирано на доказателства лечение (SGLT2 инхибитори, ARNI/ACE-Is, бета-блокери и MRAs), с бързо титриране нагоре до дефинирани от изпитването таргетни дози, които започват преди изписването и с чести последващи посещения през първите 6 седмици след хоспитализация за СН се препоръчва за намаляване на повторния прием или смъртността. ⁴⁹⁰	I	B
Препоръки за други лечения, показани при избрани пациенти с HFrEF (NYHA клас II–IV) и диабет		
При пациенти с диабет се препоръчва лечение с устройства, като ICD, CRT-P или CRT-D, както при общата популация с HFrEF. ^{522–525}	I	A
APB се препоръчват при симптомни пациенти със HFrEF и диабет, които не понасят сакубитрил/валсартан или ACE-Is, с цел намаляване на риска от хоспитализация от СН и СС смърт. ^{513–515}	I	A
Диуретици се препоръчват при пациенти със HFrEF и диабет с признаци и/или симптоми на конгестия с цел подобряване на симптомите, работния капацитет намаляване на хоспитализациите за СН. ⁵²⁰	I	C
Ивабрадин трябва да се вземе предвид за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт при пациенти с HFrEF и диабет в синусов ритъм, със сърдечна честота в покой ≥ 70 bpm, които остават симптомни въпреки лечението с бета-блокери (максимална поносима доза), ACE-Is/APB и MRAs. ⁵¹⁶	IIa	B
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се вземат предвид при само-определящи се чернокожи пациенти с диабет и ЛКИФ $\leq 35\%$ или с ЛКИФ $<45\%$ в комбинация с разширена лява камера в NYHA клас III–IV въпреки лечението с ACE-I (или ARNI), бета-блокери и MRA, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{517,518}	IIa	B
Дигоксин може да се има предвид при пациенти със симптомна HFrEF в синусов ритъм въпреки лечението със сакубитрил/валсартан или ACE-I, бета-блокери и MRA, за намаляване на риска от хоспитализация. ⁵¹⁹	IIb	B

©ESC 2023

ACE-I, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; APB, ангиотензин-II рецепторен блокери; ARNI, инхибитор на ангиотензин рецептор-неприлизин; CRT-D, сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; CRT-P, сърдечна ресинхронизираща терапия–пейсмейкър; СС, сърдечно-съдови; СН, сърдечна недостатъчност; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ЛКИФ, левокамерна фракция на изтласкване; MRA, минералокортикоиден рецепторен антагонист; NYHA, Нюйоркската сърдечна асоциация; SGLT2, натрий-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cСотаглифлозин е двоен инхибитор на SGLT1/2.

^dМетопролол сукцинат с продължително освобождаване, карведилол, бисопролол и небиволол.

^eСпиринолактон или еплеренон.

7.4.2. Лечение на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Както при други форми на СН, диуретиците трябва да се използват за контролиране на конгестията.⁵²⁰ Резултатите от ретроспективни анализи на RCTs при пациенти с HFrEF или HFrEF показват, че пациентите с ЛКИФ 40–50% са имали полза от подобни терапии като тези с ЛКИФ $\leq 40\%$.⁴⁴⁵

Въпреки това, към днешна дата нито едно окончателно RCT не е оценило терапиите само при пациенти с HFmrEF. Най-доброто доказателство досега произтича от проучвания на SGLT2-инхибитор. Проучването EMPEROR–Preserved (Проучване върху изхода с емпаглифлозин при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция) включва пациенти с клас II–IV по NYHA, ЛКИФ >40% и повишен NT-proBNP (>300 pg/mL при синусов ритъм; >900 pg/mL при ПМ).⁵³⁰ Пациентите с eGFR <20 mL/min/1,73 m² са изключени. В сравнение с плацебо, емпаглифлозин намалява риска от първичния изход – комбинация от CV смърт или хоспитализация за СН – с 21%, главно във връзка с 29% по-нисък риск от хоспитализация за СН.⁵³⁰ Този ефект не е бил зависим от диабетния статус, а входящото ниво на HbA1c не е променило ефектите върху първичния резултат.⁵³¹ Проучването DELIVER (Оценка на дапаглифлозин за подобряване на живота на пациенти със сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване) включва 6263 пациенти с NYHA клас II–IV, ЛКИФ >40%, повишен NT-proBNP (>300 pg/mL при синусов ритъм; >600 pg/mL при ПМ) и eGFR ≥25 mL/min/1,73 m². В сравнение с плацебо, дапаглифлозин е намалил първичния резултат, съставен от влошена СН или СС смърт, с 18%, което се дължи най-вече на намаляване на хоспитализацията за СН. Този ефект не е бил зависим от диабетния статус.⁵³² Мета-анализ, включващ 12 251 участници в DELIVER и EMPEROR–Preserved, показва, че инхибиторите на SGLT2, в сравнение с плацебо, намаляват комбинацията от сърдечносъдова смърт и първа хоспитализация за СН (HR 0,80; 95% CI, 0,73–0,87), с устойчиво намаление и на двата компонента: СС смърт (HR 0,88; 95% CI, 0,77–1,00) и първа хоспитализация за СН (HR 0,74; 95% CI, 0,67–0,83).⁵³³

Няма специфично проучване за оценка на ARNI при пациенти с HFmrEF. Проучването PARAGON-HF, което включва пациенти с EF ≥45%, въпреки че като цяло не е достигнало основната си крайна точка, е показало сигнификантно взаимодействие между ИФ и лечението. Сакубитрил/валсартан, в сравнение с валсартан, намаляват вероятността за комбинираната крайна точка включваща СС смърт и хоспитализация за тотална СН с 22% при тези с LVEF под или равна на средната стойност 57%.⁵³⁴

7.4.3. Лечение на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

През последното десетилетие няколко големи RCTs не успяха да постигнат статистическа значимост по отношение на ефектите върху първичните резултати при пациенти със HFpEF, включително: PEP-CHF (периндоприл), CHARM-Preserved (кандесартан), I-PRESERVE (ирбесартан), TOPCAT (спиринолактон), допълнително изпитване DIG (дигоксин) и PARAGON-HF (сакубитрил/валсартан).^{477, 534–538} Както е представено по-горе в Раздел 7.4.2, двата SGLT2 инхибитора емпаглифлозин и дапаглифлозин са намалили RR на първичния съставен резултат, СС смърт или хоспитализация за СН с 21% и съответно 18%.^{530, 532} Ефектът от лечението върху честотата на първичния изход не се различава между подгрупите със съответна ЛКИФ, нито между пациентите с и без диабет.^{531–533} Комбинираният SGLT1 и -2 инхибитор сотаглифлозин беше изследван при пациенти с T2DM, хоспитализирани наскоро поради влошаваща се СН, независимо от тяхната ЛКИФ (проучване SOLOIST-WHF); 20,9% от пациентите са били с ЛКИФ ≥50%. Сотаглифлозин е намалил с 33% риска от първичния съставен резултат сърдечно-съдова смърт, хоспитализация за СН и спешна визита по повод СН, с постоянен ефект в целия спектър на базалната ЛКИФ. Всъщност, броят на събитията в групата с HFpEF е бил твърде малък, за да се направи някакво категорично заключение.¹⁸⁹

За намаляване на симптомите на конгестия трябва да се използва диуретична терапия.⁵²⁰ Предпочитат се бримкови диуретици, но ниските дози тиазидни диуретици могат да бъдат

полезни за контролиране на хипертонията. За лечение на коморбидните заболявания заедно с HFpEF вижте Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.¹⁴⁵

Препоръки Таблица 21 – Препоръки за лечение на сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет и левокамерна фракция на изтласкване над 40%

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Емпаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с T2DM и ЛКИФ >40% (HFmrEF и HFpEF), за намаляване на риска от хоспитализация за СН или СС смърт. ^{530–533}	I	A
Препоръчват се диуретици при пациенти с HFpEF или HFmrEF и диабет с признаци и/или симптоми на застой на течности за подобряване на симптомите, физическия капацитет и хоспитализациите за СН. ⁵²⁰	I	C

©ESC 2023

СС, сърдечно-съдови; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; T2DM, тип 2 захарен диабет.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

7.5. Профил на безопасност на глюкоза-понижаващите средства при пациенти със сърдечна недостатъчност и диабет

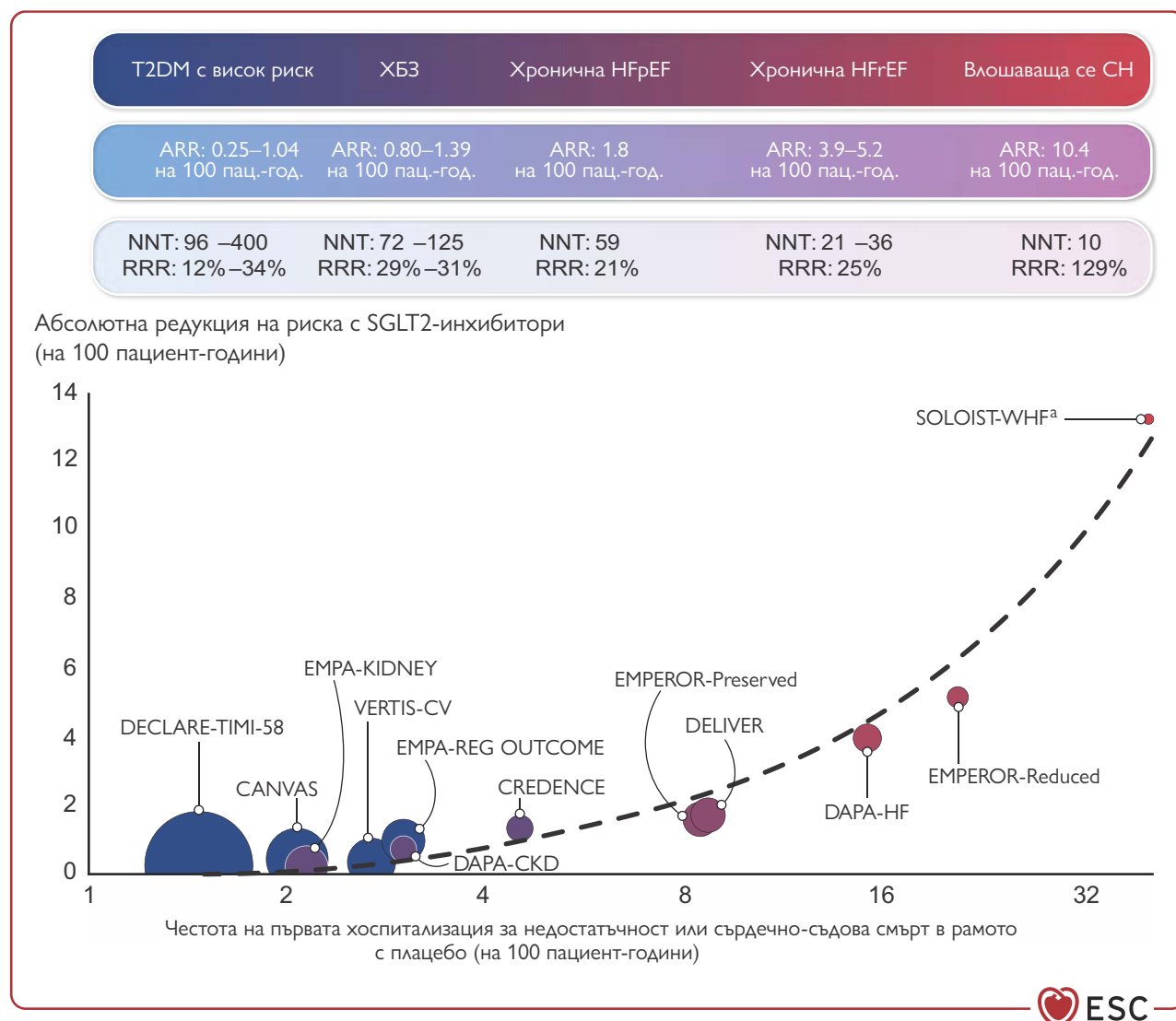
За прицелни стойности на гликемията при пациенти с диабет, моля, вижте Раздел 5.2.

7.5.1. Инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2

Инхибиторите на натрий-глюкозен ко-транспортър-2 (вж. също Раздел 7.4.1.1) са изследвани при различни популации с диабет, вариращи от пациенти с ACC3 или множество рискови фактори за ACC3 до пациенти, наскоро хоспитализирани за влошена СН, с нарастване на ARR за свързан със СН изход съответни на повишения риск при пациента (Фигура 15; Допълнителни данни онлайн, Таблица S15).

Както се посочва по-горе, в изпитвания посветени на СН, дапаглифлозин и емпаглифлозин са намалили СС смърт и хоспитализацията при пациенти със HFpEF с или без диабет, а сотаглифлозин е намалил СС смърт и хоспитализацията за СН при пациенти с T2DM и скорозна хоспитализация за СН с всякаква етиология.^{189, 491, 494} Нещо повече, емпаглифлозин и дапаглифлозин са намалили риска от СС смърт или хоспитализация за СН при пациенти с HFmrEF или HFpEF.^{530, 532}

Докато проучванията EMPA-REG OUTCOME (емпаглифлозин) и VERTIS CV (ертуглифлозин) изследват пациенти с T2DM и потвърден риск от ACC3, програмата CANVAS (канаглифлозин) и изпитването DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин) включват пациенти с установено ACC3 или множество рискови фактори за ACC3. Във всички тези плацебо-контролирани CVOTs на SGLT2 инхибитори, само малка част от пациентите са имали входяща анамнеза за СН. Емпаглифлозин е намалил риска от хоспитализация за СН с 35% при пациенти с и без предишна СН.⁷¹ И канаглифлозин е намалил сигнификантно риска от хоспитализация за СН с 33%.¹⁵¹ Дапаглифлозин е намалил сигнификантно комбинираната крайна точка СС смърт или хоспитализация за СН – резултат, който се дължи предимно на по-ниските нива на хоспитализация за СН.¹⁵² Този ефект не е бил зависим от предшестващата СН.⁵⁴⁰ Ертуглифлозин не е редуцирал комбинираната крайна точка СС смърт или хоспитализация за СН, макар че имало сигнификантно намаление на хоспитализацията за СН и повторните хоспитализации.^{154, 541}



Фигура 15 Абсолютно намаляване на риска с инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2 по отношение на пациентския риск на базата на честотата на свързаните със сърдечна недостатъчност крайни точки в плацебо групата на съответните изпитвания. ARR, абсолютно намаляване на риска; ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; СН, сърдечна недостатъчност; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; NNT, необходим брой за лечение; рт-години, пациент-години; RRR, намаляване на относителния риск; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2. Графиките с мехурчета демонстрират последователното намаляване на риска до сърдечно-съдовата смърт или първата хоспитализация за СН с инхибитори на SGLT2 във всички изпитвания, с по-висок ARR при пациенти с по-висок риск. Размерът на балона представлява размера на извадката от изпитването. NNT се изчислява от ARR.

^aВ SOLOIST-WHF не са докладвани честоти на първата хоспитализация за СН или сърдечно-съдова смъртност.¹⁸⁹ Фигурата е адаптирана по Butler et al. 2021.⁵³⁹

В допълнение, четири проучвания са изследвали ефекта от инхибирането на SGLT2 при пациенти с ХБЗ: CREDENCE (с канаглифлозин) и SCORED (със сотаглифлозин) при пациенти с T2DM; DAPA-CKD (с дапаглифлозин) и EMPA-KIDNEY (с емпаглифлозин) при пациенти със и без диабет. При тези пациенти с висок риск от СН е наблюдавано последователно намаляване на риска от СС смърт или хоспитализация за СН, вариращи от 23% до 31%.^{150,153,542,543}

Мета-анализ на шест изпитвания за изход на четири инхибитора на SGLT2 при пациенти с T2DM (EMPA-REG OUTCOME, програма CANVAS [две проучвания], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE, VERTIS CV) демонстрира 32% намаление на хоспитализацията за СН при липса на хетерогенност между проучванията; ефектът върху хоспитализацията за СН е бил независим от ACC3.¹⁵⁵ Следователно, инхибиторите на SGLT2 се препоръчват при пациенти с T2DM и множество рискови фактори за ACC3 или потвърдено ACC3 с цел намаляване на хоспитализациите за СН.

7.5.2. Агонисти на глюкагоно-подобния пептид-1 рецептор

Осем CVOTs са завършени с GLP-1 RAs при пациенти с T2DM и Честотата на диагностицираната СН в тези проучвания варира от 9% до 24%. Повечето GLP-1 RA имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за СН в плацебо-контролирани RCTs, оценяващи СС безопасност на глюкоза-понижаващите лекарства при пациенти с T2DM с или с висок риск от ACC3, въпреки повишаването на сърдечната честота с 3–5 б.п.м.^{70,72,158–163,544} В допълнение, два мета-анализа, включващи осем проучвания, обхващащи 60 080 пациенти, установиха, че хоспитализацията за СН е намалена с 10–11% от GLP-1 RA в сравнение с плацебо.^{164,545}

Проучването AMPLITUDE-O, сравняващо ефегленатид с плацебо, показва номинално значима полза за хоспитализацията поради СН. Проучването е включвало стратифицирана рандомизация според началното ниво или очакваната употреба на инхибитори на SGLT2 и е имало най-висока честота (15,2%) на

употреба на инхибитора SGLT2 сред изпитванията на GLP-1 RA. Данните от проучвателния анализ на изпитване AMPLITUDE-O подсказват, че ефикасността и безопасността на ефпегленатид не са били зависими от едновременната употреба на SGLT2 инхибитор, включително при хоспитализация за СН.⁵⁴⁶

Само три малки RCTs на GLP-1 RAs са проведени при пациенти с HFrEF.⁵⁴⁷ Изпитване LIVE е рандомизирало 241 пациенти с хронична, стабилна HFrEF със или без ЗД към плацебо или лираглутид.⁵⁴⁸ Въпреки че не е имало промени в АКИФ, качеството на живота или функционалният клас се отбелязват след 24-седмично лечение, по-сериозни нежелани сърдечни събития (продължителна камерна тахикардия, ПМ налагащо интервенция и влошаване на ИБС; 12 [10%] при лираглутид и съответно 3 [3%] при плацебо; $P = 0,04$) са настъпили в групата с лираглутид. Проучването FIGHT (Функционално въздействие на GLP1 при лечение на сърдечна недостатъчност) разпределя лираглутид или плацебо на случаен принцип при 300 пациенти със и без ЗД с HFrEF и скорошна хоспитализация за СН. След 180 дни лечение, първичният резултат (време до смърт, време до рехоспитализация за СН и усреднена във времето пропорционална промяна в нивото на NT-proBNP от изходното ниво до 180 дни след това) не се е различавала между групите. В допълнение е имало незначителна междугрупова разлика между броя на повторните хоспитализации за СН (63 [41%] в групата с лираглутид спрямо 50 [34%] в групата с плацебо; HR 1,30, 95% CI 0,89–1,88; $P = 0,17$).⁵⁴⁹ Третото изпитване е малко ($n = 82$), рандомизирано проучване, оценяващо 12 седмици на албиглутид спрямо плацебо при пациенти с HFrEF. Не са наблюдавани значителни разлики в АКИФ, теста с 6 min ходене, използването на миокардната глюкоза или използването на кислород.⁵⁵⁰ Проучването е твърде малко и твърде кратко, за оценяване на клиничните резултати.

7.5.3. Инхибитори на дипептидил пептидаза-4

Четири DPP-4 инхибитора (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин) са изследвани в специализирани плацебо-контролирани СС проучвания за безопасност при пациенти с T2DM с АССЗ или с висок риск от АССЗ. Саксаглиптинът е увеличил сигнификантно риска от хоспитализация за СН¹⁷² и не се препоръчва при пациенти със ЗД със СН или с повишен риск от СН. Алоглиптинът е бил свързан с несигнификантна тенденция към увеличаване на хоспитализацията за СН.¹⁷³ Ситаглиптинът и линаглиптинът са имали неутрален ефект.^{174,178–180} Вилдаглиптин, който не е тестван в CVOT, не е имал значим ефект върху АКИФ, но е довел до увеличаване на АК обеми в малко проучване.⁵⁵¹

7.5.4. Инсулин

При пациенти с T2DM и напреднала СН употребата на инсулин е независимо свързана със сигнификантно по-лоша прогноза.⁵⁵² Два базални инсулина са официално оценени в специални изпитвания на СС резултати. В проучване ORIGIN 12 537 пациенти (средна възраст 63,5 години) с висок СС риск, с IFG, IGT или T2DM, са рандомизирани към инсулин гларжин, титриран до ниво на кръвната захар на гладно $\leq 5,3$ mmol/L (≤ 95 mg/dL) или

към стандартна грижа. След средно проследяване от 6,2 години, инсулин гларжин е показал неутрален ефект по отношение на хоспитализациите за СН.⁵⁵³ Рандомизираното проучване DEVOTE, двойно-сляпо сравнение на ултра-дълго-действащия инсулин деглудек веднъж дневно спрямо инсулин гларжин U100, включва 7637 пациенти с T2DM с АССЗ или с висок СС риск.¹⁸¹ Лечението с инсулин деглудек спрямо инсулин гларжин не се е различавало по отношение на хоспитализациите за СН; предишната СН е била независимо свързана с бъдеща хоспитализация за СН.⁵⁵⁴

7.5.5. Метформин

Предполага се, че метформин е безопасен във всички етапи на СН със запазена или стабилна, умерено намалена бъбречна функция (т.е. $eGFR > 30$ mL/min/1,73 m²). Свързва се с по-нисък риск от смърт и хоспитализация за СН в сравнение с инсулин и сулфанилурейни препарати в обсервационни проучвания, въпреки че не са провеждани специални рандомизирани, контролирани CVOTs, оценяващи безопасността и ефикасността на метформин.^{555–557} Притесненията относно лактатната ацидоза не са доказани.^{558,559}

7.5.6. Сулфонилуреи

Данните за ефектите на сулфонилурейните производни върху СН са противоречиви. Данните от две ретроспективни кохортни проучвания, включващи 111 971 пациенти с диабет, подсказват неблагоприятен профил на безопасност, показващ ~20-60% по-висока смъртност и ~20-30% по-висок риск от СН в сравнение с метформин.^{560,561} Въпреки това, в UKPDS, NAVIGATOR (Натеглинид и валсартан при проучване на изхода от нарушен толеранс) и проучвания ADOPT, няма повишени данни за СН.^{127,562–564} В допълнение, данните от проучването CAROLINA, сравняващо линаглиптин (показващо че не повишава риска от хоспитализация за СН спрямо плацебо в проучването CARMELINA) спрямо глимеиприд, не показват повишен риск от хоспитализация за СН при тази сулфанилурей.¹⁷⁹

7.5.7. Тиазолидиндиони

Тиазолидиндионите повишават риска от хоспитализация за СН в няколко проучвания и не се препоръчват при пациенти с диабет и симптомна СН.^{165,565–567}

7.5.8. Специални съображения: хипогликемия и риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност

Въпреки че тежките хипогликемични събития са били свързани с по-висока хоспитализация за СН в някои, но не във всички проучвания, няма ясни доказателства за причинно-следствена връзка.^{139,140,554,568} Последните анализи показват двупосочни асоциации между хипогликемия и сърдечно-съдови резултати, включително СН, което предполага, че това не е причинно-следствена връзка, а по-скоро отразява основната уязвимост и риск от неблагоприятни резултати.^{139,140}

Фигура 16 обобщава глюкоза-понижаващото лечение на пациенти със СН и T2DM.

Препоръки Таблица 22 – Препоръки за глюкоза-понижаващи лекарства при пациенти с диабет тип 2 с и без сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за глюкоза-понижаващи лекарства за намаляване на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет тип 2 с или без сърдечна недостатъчност		
GLT2 инхибитори (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ертуглифлозин или сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с T2DM с множество рискови фактори за АССЗ или установено АССЗ за намаляване на риска от хоспитализация за СН. ^{71,150-153,541}	I	A
SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин или сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с T2DM и HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт. ^{189,491,494,497}	I	A
Емпаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с T2DM и ЛКИФ >40% (HFmrEF и HFpEF) за намаляване на риска от хоспитализация за СН или СС смърт. ^{530,532,533}	I	A
Препоръки за допълнителни глюкоза-понижаващи средства с доказана безопасност за хоспитализация със сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет тип 2, ако е необходим допълнителен контрол на глюкозата		
GLP-1 RA (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, екзенатид ER, дулаглутид, ефегленатид) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за СН и трябва да се вземат предвид като глюкозопонижаващо лечение при пациенти с T2DM в риск от СН или със СН. ^{158-164,545}	IIa	A
DPP-4 инхибиторите (ситаглиптин и линаглиптин) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация със СН и трябва да се вземат предвид като глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с T2DM в риск от СН или със СН. ^{174,179,180}	IIa	A
Базалните инсулини (гларжин и деглудек) имат неутрален ефект върху риска от хоспитализация за СН и трябва да се вземат предвид като глюкозопонижаващо лечение при пациенти с T2DM в риск от СН или със СН. ^{553,554}	IIa	B
Метформин трябва да се вземе предвид като глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с T2DM и СН. ^{d, 555,556,558}	IIa	B
Препоръки за глюкоза-понижаващи лекарства с повишен риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност при пациенти с тип 2 диабет		
Пиоглитазон свързан с повишен риск от инцидентна СН при пациенти с диабет и не се препоръчва за глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с риск от СН (или с предшестваща СН). ^{165,566}	III	A
Инхибиторът на DPP-4 саксаглиптин се свързва с повишен риск от хоспитализация при пациенти с диабет и не се препоръчва за глюкоза-понижаващо лечение при пациенти с риск от СН (или с предшестваща СН). ¹⁷²	III	B
Препоръки за специално внимание		
Препоръчва се превключване от глюкоза-понижаващо лечение със средства без доказана СС полза или доказана безопасност към средства с доказана СС полза. ^e	I	C

АССЗ, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС, сърдечно-съдови; DPP-4, дипептидил пептидаза-4; ER, удължено освобождаване; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ЛКИФ, лява камера фракция на изтласкване; MACE, големи нежелани сърдечно-съдови събития; s.c., подкожно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2.

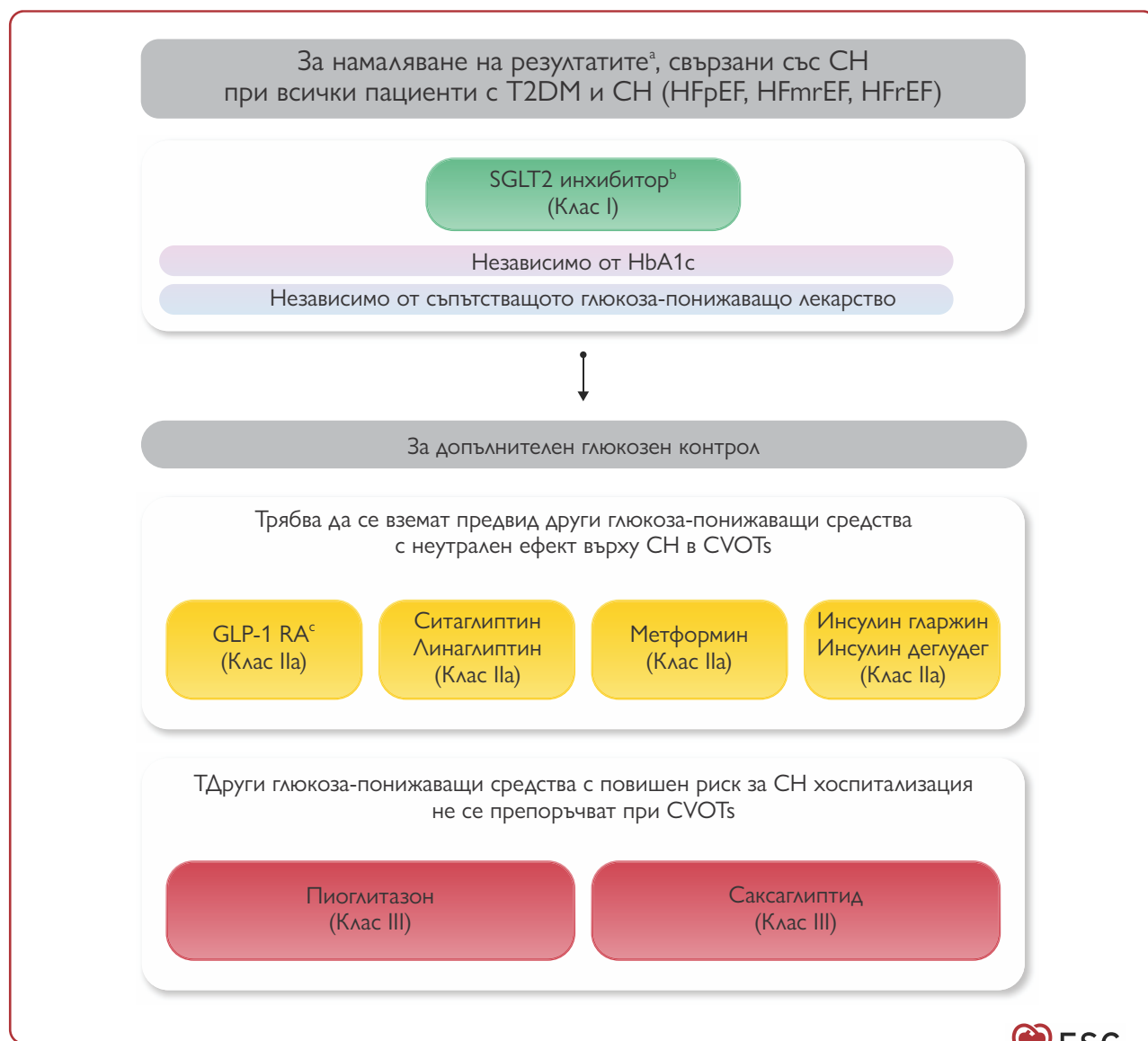
^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cСотаглифлозин е двоен инхибитор на SGLT1/2.

^dХронична и стабилна СН.

^eАгенти с доказана полза: SGLT2 инхибитори: емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин; GLP-1 RAs: лираглутид, семаглутид s.c., дулаглутид, ефегленатид. В изпитването VERTIS CV, ертуглифлозин не е намалил първичната крайна точка (триточков MACE), нито ключовата вторична крайна точка (СС смърт или хоспитализация за СН), но е намалил хоспитализациите за СН като вторична проучвателна крайна точка.



Фигура 16 Глюкоза-понижаващо лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност и диабет тип 2. CVOT, проучване за сърдечно-съдовизход; DPP-4, дипептидил пептидаза-4; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортър-2; T2DM, захарен диабет тип 2.

^aТова включва хоспитализация за СН или СС смърт.

^bЕмпаглифлозин, дапаглифлозин или сотаглифлозин при пациенти с HFrEF, емпаглифлозин или дапаглифлозин при пациенти с HFrEF и HFmrEF.

^cПредпочита се при пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване и, ако е необходимо, намаляване на телото; не комбинирайте с DPP-4 инхибитори.

8. Аритмии: предсърдно мъждане, камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт при диабет

Диабетът може да повиши риска от сърдечни аритмии чрез няколко фактора, включително: свързани СС рискови фактори (напр. хипертония), ССЗ (напр. КАБ, предшестваш МИ, СН или инсулт) и свързани с диабета фактори като глюкозен контрол или диабетна невропатия.^{157,569-572} Рискът от сърдечни аритмии или внезапна сърдечна смърт (ВСС) при пациенти с диабет е свързан най-често с наличието и тежестта на основното ССЗ, но свързаните с диабета фактори могат да индуцират аритмии независимо от сърдечно-съдовите коморбидности.^{157,573-577} Рискът от нарушенията на проводимостта и необходимостта от терапия с пейсмейкър също могат да бъдат по-чести при пациенти с Т2DM, отколкото при контролите, въпреки че общият подход при тези проблеми не трябва да се различава от този при други пациенти.^{578,579}

8.1. Предсърдно мъждане и диабет

8.1.1. Епидемиология на предсърдното мъждане и връзката му с диабета

Пациентите с Т1DM или Т2DM могат да проявят предсърдно електрическо и структурно ремоделиране, свързано с повишена уязвимост към ПМ.⁵⁸⁰⁻⁵⁸³ Много епидемиологични проучвания съобщават за връзка на диабет (главно Т2DM) с пристъп на ПМ.^{584,585} Скоростни големи анализи потвърдиха, че Т1DM също е независимо свързано с по-висока честота на ПМ.⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸ Продължителността на диабета също е свързана с ПМ; всяка година с диабет дава 3% увеличение на риска от ПМ.⁵⁸⁹ Мета-анализ на 11 проучвания със 108 703 случая на ПМ при 1 686 097 пациенти показва 40% по-висок риск от ПМ при наличие на диабет. Ефектът е бил отслабен, но е останал значителен след коригиране за други рискови фактори (RR 1,24; 95% CI, 1,06-1,44).⁵⁹⁰ Въпреки че мъжете имат по-високи абсолютни нива на честота на ПМ, относителните нива на възникване на ПМ, свързани с диабета, са по-високи при жените, отколкото при мъжете както при Т1DM, така и при Т2DM.⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸

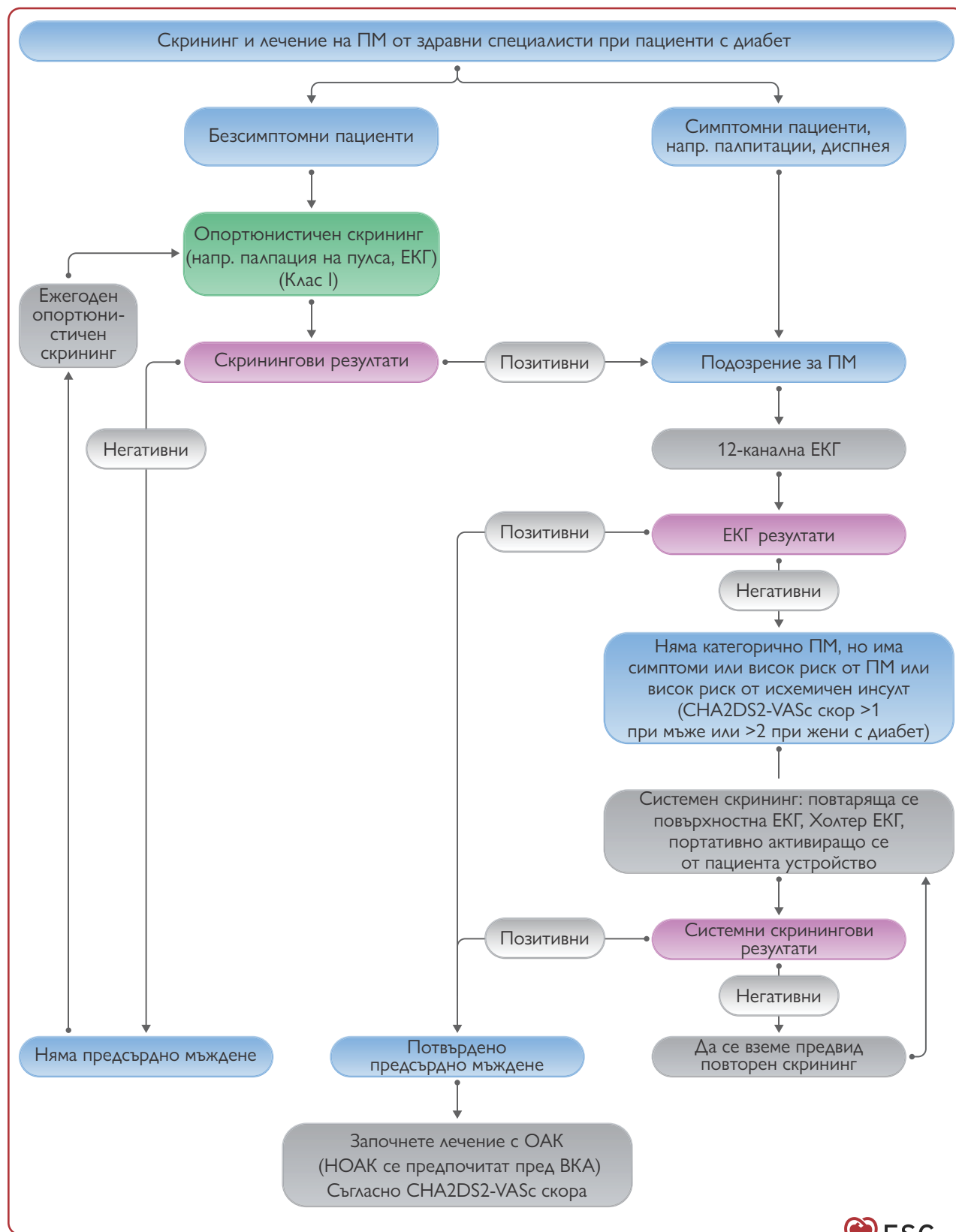
Диабетът и ПМ често съществуват едновременно и когато това се случи, съществува значително по-висок риск от смърт по всякаква причина, СС смърт, инсулт, бъбречно заболяване и СН, независимо от типа на диабета.^{541,577,591-596} Рискови фактори, често свързани с диабета и ПМ (и не напълно разграничими, напр. хипертония и затлъстяване) също е вероятно да влошат прогнозата. В няколко обсервационни проучвания адаптираната към възрастта връзка на диабета с инцидентното ПМ не е била повече значима след множество корекции на хипертонията, СС коморбидности, BMI или затлъстяване, което подсказва, че стратегиите за предотвратяване на ПМ при пациенти с диабет трябва да се фокусират върху свързаните с диабета коморбидности (особено тегло, сънна апнея и АН).⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁰

Интензивното понижаване на глюкозата (таргетен HbA1c <6,0%) се свързва с подобни честоти на инцидентното ПМ,

отколкото по-малко строгият подход (HbA1c <8,0%).⁶⁰¹ Честотата на новопоявилото се ПМ може обаче да бъде повлияна от диабетна терапия.⁵⁷⁷ Все още се обсъжда влиянието на анти-хипергликемичните средства върху риска от ПМ. Предполага се, че метформин и пиоглитазон могат да намалят риска от ПМ.⁶⁰² SGLT2 инхибиторите, в сравнение с плацебо, са свързани с повече новопоявили се случаи на ПМ в EMPA-REG OUTCOME (емпаглифлозин срещу плацебо), но по-малко инцидентни случаи на AF в CANVAS (канаглифлозин срещу плацебо) и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин срещу плацебо).^{71,151,153,603} В проучване EMPA-REG OUTCOME, емпаглифлозинът, в сравнение с плацебо, е намалил значително СС смърт или хоспитализацията за СН при пациенти с диабет със или без ПМ (Pint = 0,56).⁶⁰⁴ Наскоро беше съобщено, че финеренон може да намали честотата на новопоявилото се ПМ при пациенти с Т2DM и ХБЗ.⁶⁰⁵ Това съответства на резултатите, получени с други MRAs при СН.^{508,606} В проучването ADVANCE пациентите с диабет и ПМ (~8%) са имали по-висок риск от смърт по всякаква причина, СС смърт, големи цереброваскуларни събития и СН в сравнение с пациенти с диабет без ПМ. Понижаването на АН води до подобно намаляване на RR за смърт по всякаква причина и СС смърт, но поради по-високия риск от тези събития, абсолютните ползи от контрола на АН са много по-големи при пациенти с ПМ.⁶⁰⁷ В проучване VALUE (Оценка на дългосрочната употреба на антихипертензива валсартан) пациентите с хипертония и новопоявил се диабет са имали по-висок процент новопоявило се ПМ в сравнение с пациентите без диабет и са били изложени на по-висок риск от СН.⁶⁰⁸ Следователно ПМ при пациенти с диабет трябва да се разглежда като маркер за неблагоприятен изход, който трябва да подтикне към агресивен контрол на всички съпътстващи рискови фактори.⁶⁰⁹

8.1.2. Скрининг и лечение на предсърдно мъждане при пациенти с диабет

Откриването на ПМ при пациенти с диабет има клинични последиствия, тъй като рискът от инсулт е значително по-висок при тези пациенти. При липса на други коморбидности годишният риск от инсулт се изчислява на 2,2% годишно при изолиран диабет.⁶¹⁰ Тъй като безсимптомното (тихото) ПМ не е необичайно, пациентите с диабет трябва да бъдат скринирани при всеки преглед за ПМ чрез палпация на пулса или чрез ЕКГ.⁶¹¹ Пациентите с диабет и висок риск за ПМ вероятно ще имат полза от активен скрининг за ПМ, но са необходими повече данни за определяне на оптимални стратегии за скрининг на ПМ, включително модерно оборудване, като портативни цифрови устройства при пациенти с диабет (Допълнителни данни онлайн, Таблица S16).^{612,613} Преди започване на лечение, клиничното ПМ трябва да бъде добре документирано с помощта на ЕКГ с повърхностни отвеждания (≥ 30 s, показващи сърдечен ритъм без забележими повтарящи се Р вълни и неравномерни R-R интервали, когато атриовентрикуларната проводимост не е нарушена; **Фигура 17**).^{600,614}



Фигура 17 Скрининг за предсърдно мъждене при пациенти с диабет. ПМ, предсърдно мъждене; CHA2DS2-VASc, Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или преходна исхемична атака (2 точки), Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); ЕКГ, електрокардиограма; ОАК, перорален антикоагулант; НОАК, перорален антикоагулант, който не е антагонист на витамин К; ВКА, антагонист на витамин К.

При пациенти с диабет и доказано ПМ се препоръчва контролиране на камерната честота за намаляване на симптомите и предотвратяване на свързаните с ПМ усложнения, докато безсимптомните пациенти се нуждаят главно от тромбоемболична профилактика. При тези с персистиращи симптоми въпреки адекватния контрол на честотата или при тези с АК дисфункция, дължаща се на лошо контролирана висока камерна честота, трябва да се опитат стратегии за контрол на ритъма, включително кардиоверсия, употреба на антиаритмични лекарства и катетърна аблация, което е общият подход при тези условия, независимо дали има или няма диабет.^{600,615–617} За подробности относно управлението на ПМ, моля, вижте Препоръки на ESC/EACTS 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдно мъждене, както и последните научни документи на Европейската асоциация за сърдечен ритъм.^{577,600,613}

8.1.3. Предотвратяване на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене и диабет

Стратификацията на риска от инсулт при ПМ с диабет трябва да използва установения CHA2DS2-VASc скор (Застойна СН, Хипертония, Възраст ≥ 75 години [2 точки], захарен диабет, инсулт/преходна исхемична атака [2 точки], Съдово заболяване, Възраст [65–74 години], Полова категория [женски]); след стратификацията, при пациенти с >1 рисков фактор трябва да започне превенция на инсулта (т.е. ОАК).^{600,618} Резултатът вероятно е по-висок при пациенти с диабет поради общата връзка с други рискови фактори за инсулт, като артериална хипертония, възраст над 65 години или 75 години, придружаващо съдово заболяване или СН. Няколко проучвания установиха, че диабетът предсказва независимо инсулт при пациенти с ПМ.⁶¹⁹ Диабетът обаче може да и да не бъде сигнификантен рисков фактор за инсулт при по-възрастните хора.⁶²⁰ Работната група за инсулт при ПМ използва RR от 1,7 (95% CI, 1,4–2,0) за инсулт при пациенти с ПМ и диабет, както и абсолютен риск от инсулт 2–3,5% годишно при не-антикоагулирани пациенти в същата популация.⁶²¹ Диабетът вероятно не е най-мощният независим рисков фактор за инсулт при ПМ в сравнение с другите елементи на скората CHA2DS2-VASc, но е включен в този инструмент за стратификация на риска, добавяйки точка, както повечето други елементи.^{600,618,622–624} Повишеният риск от инсулт, свързан с ПМ и диабет, е сходен при T1DM и T2DM, с изключение на може би леко повишен риск при T2DM в сравнение с T1DM при пациенти на възраст <65 години. Рискът от инсулт при пациенти с диабет и ПМ може да се увеличи при по-голяма продължителност на диабета, повишавайки нивата на HbA1c и повече свързани с диабета коморбидности, като нефропатия и ретинопатия.^{625,626}

Когато бъде започнат ОАК, трябва да се използва клиничен хеморагичен скор, като HAS-BLED (Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Анамнеза за хеморагия или предразположение, Лабилно международно нормализирано съотношение, По-възрастни [>65 години], Лекарства/алкохол едновременно) за идентификация на пациенти с хеморагичен риск и, което е важно, за справяне с потенциално обратимите рискови фактори за кървене (които трябва да се имат предвид при всички пациенти, независимо от HAS-BLED скората).⁶⁰⁰ Поради повишения риск от няколко СС нежелани събития при пациенти с диабет, подобно намаляване на RR с ОАК обикновено води до по-голяма ARR в диабетната популация.⁵⁷⁷ Благоприятната ефикасност и безопасност на представителите на НОАК в сравнение с варфарин изглежда запазена при пациенти с ПМ и диабет, независимо от техния входящ риск от инсулт или наличието на други СС рискови фактори.^{577,627–629}

8.2. Камерни аритмии и риск от внезапна сърдечна смърт при диабет

В сравнение с общата популация, пациентите с диабет имат повишен риск от ВСС, както и от не-ВСС.^{575,615,644–646} В мета-анализ

Препоръки Таблица 23 – Препоръки, когато има предсърдно мъждене, при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Скрининг		
Препоръчва се опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ при пациенти на възраст ≥ 65 години. ^{577,611,630,631}	I	B
Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ се препоръчва при пациенти с диабет <65 години (особено когато са налице други рискови фактори), тъй като пациентите с диабет проявяват по-висока честота на ПМ в по-млада възраст. ^{577,611,631,632}	I	C
Трябва да се вземе предвид системен ЕКГ скрининг за откриване на ПМ при пациенти на възраст ≥ 75 години или тези с висок риск от инсулт. ^{577,633–635}	IIa	B
Антикоагулация		
Перорална антикоагулация се препоръчва за превенция на инсулт при пациенти с ПМ и диабет, и с поне един допълнителен (CHA2DS2-VASc) рисков фактор за инсулт. ⁶³⁶	I	A
За предотвратяване на инсулт при ПМ се препоръчват НОАК с предимство пред ВКА, с изключение на пациенти с механични клапни протези или умерена до тежка митрална стеноза. ⁶³⁷	I	A
Трябва да се има предвид перорална антикоагулация за превенция на инсулт при пациенти с ПМ и диабет, но без друг CHA2DS2-VASc рисков фактор за инсулт. Това включва пациенти с T1DM или T2DM <65 години. ^{638–640}	IIa	B
Трябва да се вземе предвид използване на формулен, структуриран скор за риск от кървене (HAS-BLED скор) за идентификация на модифицируеми и немодифицируеми хеморагични рискови фактори при пациенти с диабет и ПМ, както и за идентифициране на пациенти, нуждаещи се от по-стриктно проследяване. ^{641–643}	IIa	B

©ESC 2023

ПМ, предсърдно мъждене; CHA2DS2-VASc, Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или преходна исхемична атака (2 точки), Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); ЕКГ, електрокардиограма; HAS-BLED, Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно международно нормализирано съотношение, Възрастни хора (>65 години), Лекарства/алкохол едновременно; НОАК, перорален антикоагулант, който не е антагонист на витамин К; T1DM, захарен диабет тип 1; T2DM, захарен диабет тип 2; ВКА, антагонист на витамин К.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

на 14 проучвания, включващи 346 356 участници и 5647 случая на ВСС, рискът от ВСС е бил два пъти по-висок при пациенти с диабет в сравнение с пациенти без диабет (коригиран HR 2,25; 95% CI, 1,70–2,97).⁶⁴⁷ Въпреки това, пациентите с диабет също показват почти три пъти по-голям риск от не-ВСС, отколкото пациентите без диабет (коригиран HR 2,90; 95% CI, 1,89–4,46).⁶⁴⁶ Мъжете на всяко възрастово ниво имат по-висок риск от ВСС отколкото жените, но при наличие на диабет рискът от ВСС е по-висок при мъжете, както и при жените.^{575,615,644–646,648} Както хипергликемията, така и хипогликемията са независимо свързани с повишен риск от камерни аритмии.⁶⁴⁹ Инсулин-индуцираната хипогликемия се свързва с нощна смърт (наричана още "синдром смърт в леглото") при T1DM и случаи на ритмична смърт са докладвани в няколко проучвания при T2DM.^{187,576,650–654} Диабетното бъбречно заболяване също би могло да играе роля в свързан с аритмия механизъм на внезапна смърт в тези ситуации.⁶⁵⁵

Свързаните с хипогликемия аритмии са трудни за документирание, но обсервационни проучвания, използващи CGM и Холтер мониториране в малки кохорти с T2DM, показваха, че хипогликемичните епизоди са чести, често безсимптомни и свързани с различни аритмии.^{656,657} В сравнение с дневната хипогликемия, нощните епизоди са били по-чести и свързани с по-голям риск от брадикардия или предсърдна ектопия, докато камерните аритмии са били еднакво чести.^{656,657}

Употребата на антиаритмични лекарства трябва да спазва общите принципи и предпазни мерки, свързани с фармакологичното лечение за сърдечни аритмии.^{600,658} При пациенти с диабет и има повишен риск от смърт при тези, които имат подходяща терапия, в сравнение с тези, които не го правят.⁶⁵⁹ За разлика от това, пациентите с диабет може да имат по-малък риск от неподходяща терапия или ICD шок, тъй като те може да са по-обездвижени с последваща по-рядка, индуцирана от упражнения, синусова тахикардия, а също и от по-ниска честота на пречупване на водача.^{600,658,659}

Обсервационни проучвания съобщават за сигнификантно коригирано удължаване на QT (QTc) интервала, вероятно свързано с микроваскуларни усложнения, атипични модели на алтернатива на микроволтови T-вълни, променена вариабилност на сърдечната честота или турбуленция на сърдечната честота при пациенти с диабет, но нито един от тези тестове не трябва да се използва рутинно за стратификация на риска от камерни аритмии или ВСС в клиничната практика.^{658,660-668} Възможно е също така да има директен ефект на хипер-, както и на хипогликемията върху QTc интервала.⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹ Механизмите, по които хипергликемията може да предизвика камерна нестабилност, могат да бъдат повишена симпатикова активност, повишено съдържание на цитозолен калций в миоцитите или и двете заедно.⁶⁷² Рискът от сърдечни инциденти обикновено е свързан по-скоро с подлежащото сърдечно заболяване, а не с камерни екстрасистолите.⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹

Няма специфичен за диабета протокол за скрининг на ВСС, но всички пациенти с диагностициран диабет трябва да се подлагат на редовна оценка за СС рискови фактори или структурно сърдечно заболяване.^{48,576,658} Пациенти с диабет и симптоми, насочващи към сърдечни аритмии (напр. сърцебиене, предсинкоп или синкоп) трябва да бъдат подложени на допълнителна подробна диагностична оценка.⁵⁷⁶ Пациенти с диабет и чести камерни екстрасистолите, епизоди на непродължителна камерна тахикардия или симптоми насочващи към СН, трябва да бъдат изследвани за наличие на подлежащо структурно сърдечно заболяване и трябва да се оцени дали отговарят на условията за ICD; това е общ принцип за лечение на пациенти със СН, независимо от диабетния статус.⁶⁵⁸ В случай на продължителни камерни аритмии, обикновено е необходимо диагностициране на подлежащо структурно сърдечно заболяване с образни методи и коронарна ангиография, ако не могат да бъдат открити очевидни отключващи фактори, като например електролитен дисбаланс.^{48,576,658}

Въпреки че сърдечните аритмии не са специално изследвани в проучванията LEADER, или в EMPA-REG OUTCOME, има хипотези за антиаритмичен ефект на тези лекарства (вероятно медиран от стимулирано освобождаване на глюкагон или повишение на кетонните тела в кръвта, които вероятно оказват симпатикосупресивни ефекти, което допринася за намаляване на риска от СС смърт).^{71,72} В проучване DAPA-HF дапаглифлозинът е намалил риска от комбиниран резултат включващ сериозна камерна аритмия, реанимиран сърдечен арест или внезапна смърт с 21% при пациенти със HFrEF в сравнение с плацебо.⁶⁷³ Ползата е наблюдавана най-вече >9 месеца след рандомизацията, което води до предположение, че благоприятните ефекти на дапаглифлозин изискват време за развитие и може би включват клетъчни механизми, които забавят прогресията на HFrEF.⁶⁷⁴ Въпреки това, скоростен мета-анализ показва, че инхибирането на SGLT2 не е свързан като цяло с по-нисък риск от ВСС или камерни аритмии при пациенти с T2DM и/или СН и/или ХБЗ, въпреки че точковите оценки предполагат потенциални ползи.⁶⁷⁵

9. Хронични бъбречни заболявания и диабет

9.1. Дефиниции, стадиране и скрининг за хронично бъбречно заболяване

Хроничното бъбречно заболяване има голям ефект върху глобалната заболяемост и смъртност.⁶⁷⁶ ХБЗ се дефинира като аномалии в структурата или функцията на бъбреците, продължаващи >3 месеца със здравни последствия. Стадира се главно по категориите скорост на гломерулна филтрация (GFR) и албуминурия.⁶⁷⁷ Епидемиологично сътрудничество при ХБЗ (CKD-EPI) са разработили точни уравнения за eGFR, базирани на измервания на креатинин ± цистатин С.⁶⁷⁸ Измерената eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² не представлява ХБЗ, освен ако няма албуминурия или други доказателства за бъбречно заболяване (Таблица 11).⁶⁷⁷ Персистиращото понижаване на eGFR <60 mL/min/1,73 m² (т.е. стадии G3–5) е достатъчно обаче за потвърждаване на ХБЗ. Това ниво на eGFR е свързано с повишен риск от прогресия на ХБЗ и ССЗ.^{43,679,680} Най-напредналият стадий на ХБЗ се характеризира с eGFR <15 mL/min/1,73 m² и наскоро въведената номенклатура се отнася до това като "бъбречна недостатъчност".⁶⁸¹ Тези ниски нива на eGFR може да наложат нужда от започване на поддържаща бъбречно-заместваща терапия (KRT).⁶⁷⁷

Таблица 11 KDIGO стадии по степен на гломерулна филтрация и категориен съотношения албумин към креатинин в урината с цветна диаграма за риск от започване на поддържаща бъбречно-заместваща терапия

Стадий eGFR (mL/min/ 1.73 m ²)	Стадий на албуминурията		
	A1 <3 mg/ mmol (<30 mg/g)	A2 3–30 mg/mmol (30– 300 mg/g)	A3 >30 mg/ mmol (>300 mg/g)
G1 (≥ 90)			
G2 (60–89)			
G3a (45–59)			
G3b (30–44)			
G4 (15–29)			
G5 (<15)			

©ESC 2023

ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; KDIGO, Бъбречно заболяване: Подобряване на глобалните резултати. Имайте предвид, че това стадиране използва съотношение 1:10 за конвертиране на съотношението албумин към креатинин в урината от mg/mmol на mg/g, но прецизното съотношение е 1:8.84.

Зеленото означава нисък риск (и не представлява ХБЗ, ако няма структурни или хистологични доказателства за бъбречно заболяване). Отнесен към нисък риск (изчислен на 0,04/1000 пациент-години), жълтият цвят означава умерено повишен риск (най-малко ~5×), оранжевият цвят – висок риск (най-малко ~20×), а червеният цвят – много висок риск (най-малко ~150×). Рискът от СС смърт отразява приблизително същия модел.

Таблица, адаптирана от Препоръки за клинична практика на KDIGO 2012г. за оценка и лечение на хронично бъбречно заболяване. Препечатано с разрешение от Elsevier.⁶⁷⁷ Албуминурията е ранен маркер за нефропатия и предсказва риска от бъбречна недостатъчност, както и ССЗ, независимо от eGFR.^{43,682} Нефропатията причинена от диабет е водеща причина за ХБЗ в световен мащаб и поне веднъж годишно се препоръчва скрининг на пациенти с диабет за ХБЗ.^{676,677} Точковата уринна проба за UACR е ефективен метод за идентификация и количествено определяне на албуминурията.^{677,683}

Албуминурията е ранен маркер за нефропатия и предсказва риска от бъбречна недостатъчност, както и ССЗ, независимо от eGFR.^{43,682} Нефропатия причинена от диабет е водеща причина за ХБЗ в световен мащаб и поне веднъж годишно се препоръчва скрининг на пациенти с диабет за ХБЗ.^{676,677} Точковата уринна проба за UACR е ефективен метод за идентификация и количествено определяне на албуминурията.^{677,683} Промените в UACR или наклона на GFR се използват като сурогатни крайни точки за нефропротекция, но по-категоричните доказателства за намаляване на риска от бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет обикновено изискват категорични крайни точки, базирани на $\geq 40\%$ траен спад на GFR.^{684,685}

9.2. Управление на риска от сърдечно-съдови заболявания и бъбречна недостатъчност при пациенти с хронично бъбречно заболяване и диабет

Рискът от ССЗ нараства прогресивно от по-ниски нива на eGFR и при тези с напреднал ХБЗ, като структурните увреждания на сърцето, СН и внезапната смърт са характерни признаци.^{679,680,686–688} Повишеният риск от КАБ придружава и ХБЗ, успоредно на калцификацията на атеросклеротичните плаки. Ускорената калцификация на медията на съдовата среда с повишена съдова ригидност също е характеристика на ХБЗ и се дължи на нарушен калциево-фосфатен метаболизъм, наричан ХБЗ–минерално костно разстройство (CKD-MBD).^{690,691} Следователно, подходът към риска от ССЗ при пациенти с ХБЗ и диабет би трябвало да има предвид множество интервенции а също и традиционни, както и специфични за ХБЗ рискови фактори.^{361,692–694}

На всички пациенти с диабет и ХБЗ трябва да се предложат стандартните съвети относно тютюнопушенето, храненето и упражненията.⁴⁵ Повишеният BMI е независимо свързан с риска от ХБЗ, а поведенческите интервенции за насърчаване на загубата на тегло при хора с T2DM намаляват риска от дългосрочно развитие на много висок риск от ХБЗ.^{57,695,696} След това, лечението при лица с диабет и ХБЗ се основава на последователно започване и титриране на фармакологичните намеси с доказана ефикасност (**Фигура 18**).

Терапията на базата на статини, намалява риска от сериозни атеросклеротични събития (т.е. коронарна смърт, нефатален МИ, исхемичен инсульт и коронарна реваскуларизация) при пациенти с ХБЗ, но не забавя значимо прогресията на ХБЗ.^{248,697–699} Проучвания на статин-базираната терапия, влизайщи в съчетания от колаборативни мета-анализи, показват тенденция към по-малки относителни намаления в mmol/L на LDL-C при големи атеросклеротични събития с намаляване на eGFR на фона на неспособност за ползите сред пациенти провеждащи диализа.⁶⁹⁷ Това намаляване на RR редуцията при намален eGFR показват, че за максимизиране на ползата са необходими по-интензивни режими за понижаване на LDL-C.⁶⁹⁷ Задачата при пациенти с ХБЗ и диабет трябва да бъде безопасно постигане на възможно най-голямото абсолютно намаление на LDL-C.^{697,700}

Четири големи проучвания, набиращи различни типове пациенти с ХБЗ, потвърдиха безопасността на интензивното понижаване на LDL-C само със статини (аторвастатин, розувастатин, флувастатин) или комбиниране на умерена доза симвастатин с езетимиб.^{698,701–704} Въпреки че няма специално, широкомащабно изпитване на инхибитор на PCSK9 при пациенти с ХБЗ, подгруповите анализи според степента на ХБЗ от проучването FOURIER на инхибитора на PCSK9 еволокумаб установиха, че неговият понижаващ LDL-C ефект се запазва при пациенти с ХБЗ в стадий G3, а СС ползи върху атеросклеротичните събития изглежда остават непроменени от базалната eGFR.⁶⁹⁹

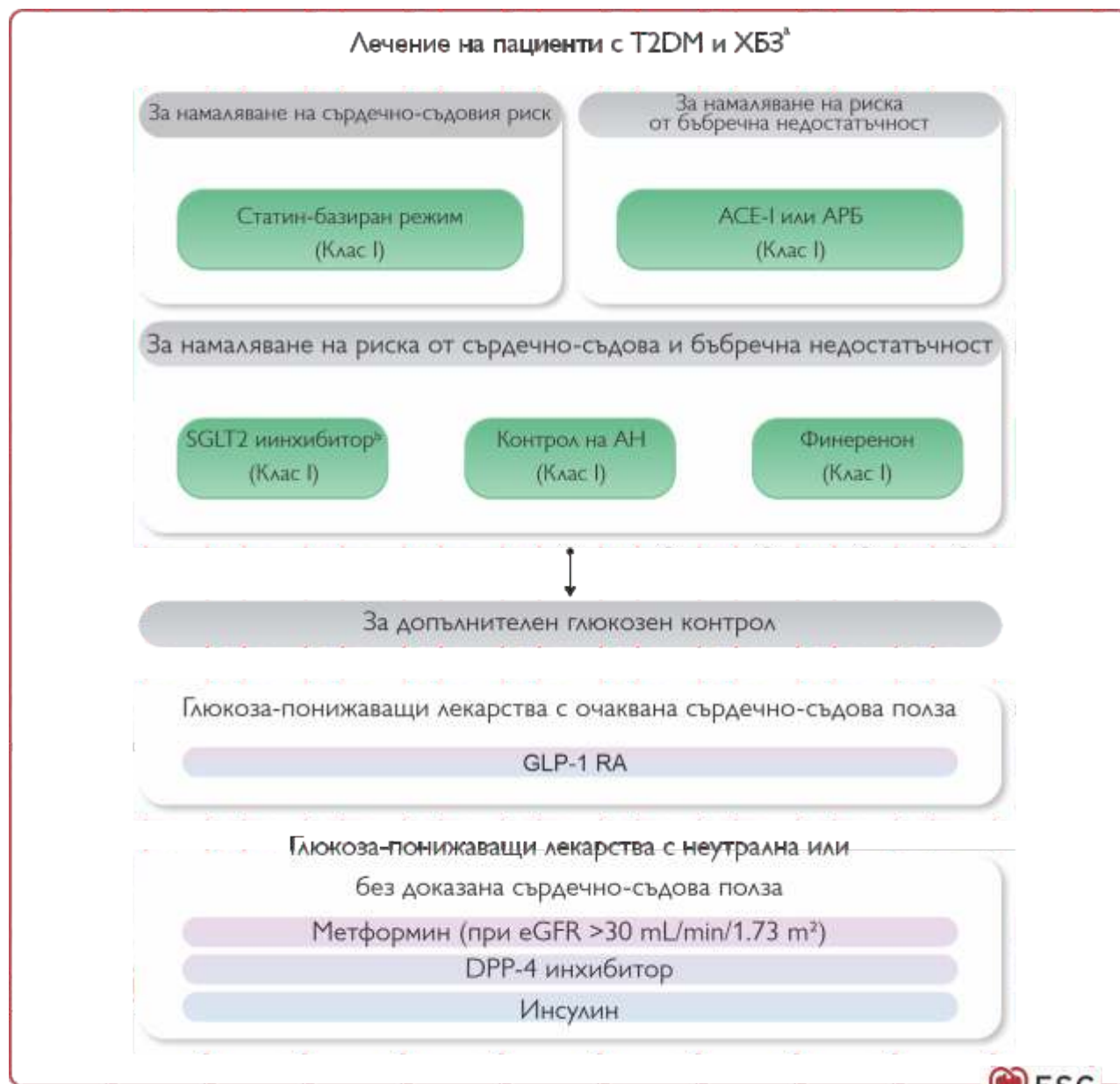
В големи проучвания, включващи пациенти с T2DM и ХБЗ,

няколко лекарства, разработени за намаляване на риска от ССЗ или хипергликемия, са показали, че намаляват риска от прогресия на ХБН (**Фигура 18**). Те включват RAS инхибитори, SGLT2 инхибитори и финеренон. Има все повече доказателства, че тези интервенции трябва да започнат рано, за да се предотврати увреждане на крайните органи при рискови пациенти.

Блокирането на RAS с ACE-I (каптоприл) или APB (ирбесартан/лозартан) е предотвратило бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет и изявена нефропатия в специализирани проучвания за клиничен изход.^{705–707} APB (ирбесартан/телмисартан) също забавят прогресията от микроалбуминурия (стадий A2 на албуминурията) до явна нефропатия.^{708,709} Следователно, тези инхибитори на RAS се препоръчват при пациенти с диабет веднага след клинично диагностициране на ХБЗ. Комбинирането на APB с ACE-I обаче не се препоръчва, тъй като големи проучвания са установили повишен риск от хиперкалиемия и остро бъбречно увреждане, без видими допълнителни ползи от такава "двойна блокада" по отношение на риска от бъбречна недостатъчност или ССЗ.⁷¹⁰

Обратно, комбинирането на инхибитор на SGLT2 с ACE-I или APB има явни благоприятни ефекти върху риска от бъбречна недостатъчност и хоспитализация за СН при пациенти с ХБЗ и T2DM.^{153,542} Всички плацебо-контролираните проучвания CREDENCE, DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY са спрени рано поради ефикасност, по време на тестване на канаглифлозин, дапаглифлозин и съответно емпаглифлозин.^{153,543,711} И трите проучвания установиха, че понижаването на RR за прогресия на бъбречното заболяване са останали непроменени спрямо изходната eGFR, като EMPA-KIDNEY рапортува за очевидни ползи при пациенти с eGFR 20–30 mL/min/1,73 m².^{153,542,543,712,713} EMPA-KIDNEY включва 254 пациенти с eGFR <20 mL/min/1,73 m² при рандомизацията и веднъж започнати, SGLT2 инхибиторите е било възможно да бъдат продължени до необходимостта от KRT. Тъй като пациентите с намалена eGFR са изложени на най-висок абсолютен риск от прогресия на бъбречно заболяване, резултатите от тези изпитвания трябва да насърчат започването на SGLT2 инхибитори при пациенти с ХБН до най-малко eGFR от 20 mL/min/1,73 m² с непрекъсната употреба докато нужда от KRT (въпреки че ниската eGFR значително отслабва техния HbA1c-понижаващ ефект). Мета-анализът на всички големи изпитвания на SGLT2 инхибитор показва, че ползите от SGLT2 инхибиторите по отношение на риска от хоспитализация за СН или СС смърт също не се променя от eGFR (при нивото на проучване; **Фигура 19**).⁷¹⁴ Комбинираният SGLT1/2 инхибитор сотаглифлозин е анализиран спрямо плацебо в изпитването SCORED при пациенти с T2DM и ХБЗ (eGFR 25–60 mL/min/1,73 m²); сотаглифлозинът е намалил първичната комбинация включваща СС смърт, хоспитализации за СН и спешни посещения за СН с 26% спрямо плацебо (HR 0,74; 95% CI, 0,63–0,88; P <0,001).¹⁵⁰ Поради това се препоръчва започване на инхибитор на SGLT2 заедно с ACE-I или APB при пациенти с T2DM след първите клинични доказателства за ХБЗ. Липсата на големи проучвания с достатъчно проследяване при пациенти с T1DM и ХБЗ, означава, че не е ясно дали високият абсолютен риск от кетоацидоза с SGLT2 инхибитори не заличава абсолютните ползи от SGLT2 инхибиторите по отношение на бъбречната недостатъчност и изхода от ССЗ.^{715,716}

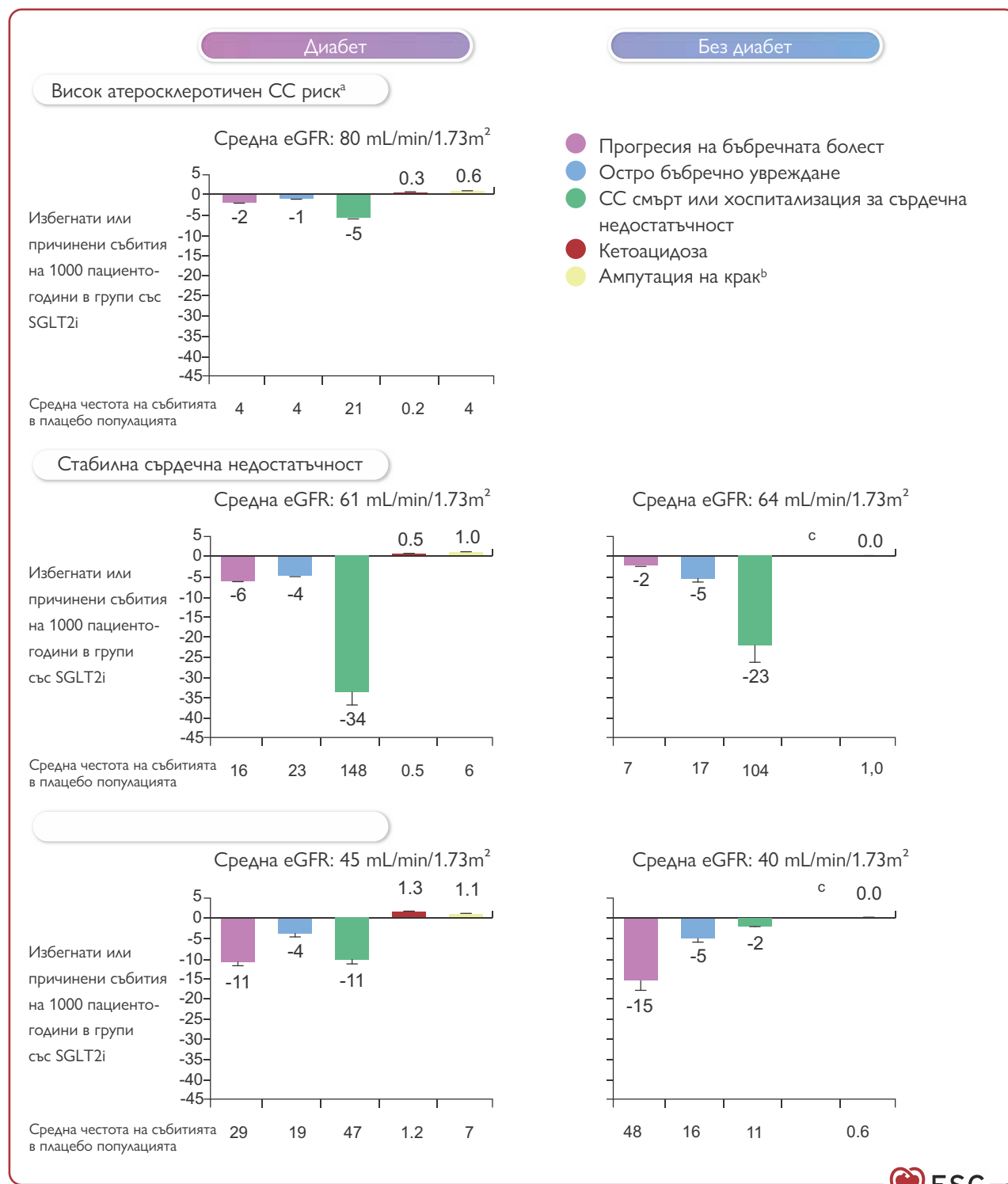
MRA намаляват АН и албуминурията при пациенти с ХБЗ.⁷¹⁷ Плацебо-контролираните FIDELIO-DKD (Ефикасност и безопасност на финеренон при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване) и FIGARO-DKD (Ефикасност и безопасност на финеренон при пациенти с тип 2 захарен диабет и клинична диагностика на диабетната бъбречна болест) проучванията са демонстрирали за нестероидния MRA финеренон, че тези ефекти означават намален риск от бъбречна недостатъчност и намаляване на комбинирания СС изход,



Фигура 18 Фармакологичен подход за намаляване на риска от сърдечно-съдова или бъбречна недостатъчност при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване. ACE-I, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; APB, ангиотензин-II рецепторен блокатор; АН, кръвно налягане; ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; DPP-4, дипептидил пептидаза-4; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; RAS, система ренин-ангиотензин; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортен-2; T2DM, захарен диабет тип 2; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината. аБазиран на статини режим намалява СС риск при ХБЗ, докато ACE-I или APB намаляват риска от бъбречна недостатъчност; Инхибиторите на SGLT2, контролът на АН и финеренон намаляват СС риск, както и риска от бъбречна недостатъчност. SGLT2 инхибиторите, RAS инхибиторите и финеренон са особено ефективни за намаляване на риска от бъбречна недостатъчност, когато е налице албуминурия [UACR ≥ 3 mg/mmol (30 mg/g); степен A2 и A3]. бКанаглифлозин, емпаглифлозин или дапаглифлозин.

включващ СС смърт, нефатален МИ, нефатален инсулт или хоспитализация за СН при пациенти с ХБЗ и T2DM, които са вече на максимална доза ACE-I или APB.⁷¹⁸⁻⁷²⁰ Проучването FIDELIO-DKD е демонстрирало намален риск от категоричния бъбречен резултат, първичния съставен резултат, съчетаващ бъбречна недостатъчност, траен спад на eGFR с най-малко 40% или смърт по ренални причини при пациенти с eGFR 25–60 mL/min/1,73 m² и UACR от 34–567 mg/mmol (30–5000 mg/g), или eGFR 60–75 mL/min/1,73 m² с UACR от 34–567 mg/mmol (300–5000 mg/g; средна eGFR 43 $\pm$ 13 mL/min/1,73 m²; средно UACR 96 mg/mmol [852 mg/g]).⁷¹⁹ Информацията за безопасността и ефикасността на комбинирането на MRA с инхибитори на SGLT2 при ХБЗ е

ограничена, тъй като само на ~4% от FIDELIO-DKD, ~8% от FIGARO-DKD, ~5% от DAPA-CKD и на нито един от участниците в CREDENCE не е предписана такъв комбинация.^{153,718,719,721} Анализите на подгрупите, вземащи предвид тези едновременно предписани инхибитори на MRA и SGLT2, показват, че тяхната комбинирана употреба не променя резултатите за безопасност в ключовите проучвания.^{150,189,722-726} FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD изключват пациенти с калий >4,8 mmol/L, тъй като MRA причиняват хиперкалиемия.^{718,719} Комбинирането на RAS и SGLT2 инхибитори изглежда не причинява хиперкалиемия и се повдига хипотеза, че SGLT2 инхибиторите намаляват риска от тежка хиперкалиемия сред к онсуматорите на MRA със СН.^{153,542,710,723,724,727,728} По тази причина финеренон се препоръчва в



Фигура 19 Абсолютни ползи и вреди от инхибиторите на натрий-глюкозен ко-транспортър-2 при пациенти със и без диабет. eGFR, изчислена скорост на гломеруларна филтрация; RR, относителен риск; SE, стандартна грешка; SGLT2i, инхибитор на натрий-глюкозен ко-транспортър-2. Абсолютни ефекти, специфични за групата пациенти, оценени чрез прилагане на специфичния за диабетната подгрупа RR към средната честота на събитията в рамената на плацебо (само първото събитие). Отрицателните числа показват събития, избегнати с инхибирането на SGLT2 на 1000 пациент-години. Лентите за грешки показват SE в броя на избегнатите или причинени събития, изчислени от несигурността в RR. Средните стойности на eGFR са дадени за комбинирани в проучванията популации по групи пациенти и диабетен статус. Средните честоти на събитията при плацебо популацията са абсолютният брой събития на 1000 пациент-години в плацебо групите на всички изпитвания в съответната субпопулация.

^aОсвен това, наблюдавани са два (SE 0,5) миокардни инфаркта по-малко на 1000 пациент-години лечение с SGLT2i в групата с диабет и висок атеросклеротичен сърдечно-съдов риск.

^bRRs за определяне на абсолютните ефекти при ампутация на долен крайник включваше проучването CANVAS.

^cТвърде малко събития на кетоацидоза за оценка на абсолютните ефекти. Фигурата е адаптирана по групата за популационни здравни ренални изследвания Nuffield Department of Population Health и SGLT2 инхибитора Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Това е свободно достъпна статия, разпространена съгласно условията на лиценза Creative Commons CC-BY. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>⁷¹⁴

допълнение към RAS инхибитор при пациенти с T2DM и eGFR >60 mL/min/1,73 m² с UACR ≥ 34 mg/mmol (≥ 300 mg/g) или eGFR 25–60 mL/min/1,73 m² и UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) ана фона на подходящо мониториране на калия.^{718,719}

9.3. Кръвно налягане и гликемичен контрол при пациенти с диабет и хронично бъбречно заболяване

При пациенти с T2DM, понижаването на АН намалява СС риск, като относителните ползи са сходни при хора с и без ХБЗ.^{196,693,729} Намаленията на RR за ССЗ на 10 mmHg по-ниска стойност на САН са по-големи при пациенти с начално САН ≥ 140 mmHg, но намаленият риск от инсулт и албуминурия е очевиден при допълнително намаляване на САН при тези със САН <140 mmHg.¹⁹⁶ Несигурно е обаче дали интензивното понижаване на умерено повишеното САН предотвратява бъбречната недостатъчност.

Ефектът от строгия гликемичен контрол, в сравнение със стандартния контрол, върху риска от бъбречна недостатъчност е също несигурен, но този подход намалява риска от развитие или влошаване на диабетната нефропатия, който се базира на измервания на албуминурията.^{132,133,730} При лица с хора с диабет и ХБЗ се препоръчват персонализирани прицелни стойности на HbA1c 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol), като за намаляване на микроваскуларните усложнения все още се препоръчва, ако е възможно, $<7,0\%$ (<53 mmol/mol).^{132,133} за подходяща корекция на дозата. При eGFR до 30 mL/min/1,73 m², за подходяща корекция на дозата, може да се използва метформин, но при eGFR под 30 mL/min/1,73 m², метформинът обикновено трябва да се спре, за да се избегне рискът от лактацидоза поради неговото натрупване.^{731,732}

При ХБЗ мониторирането на HbA1c може да бъде по-малко надеждно, когато eGFR е <30 mL/min/1,73 m², а самомониторирането или CGM могат да помогнат за безопасно постигане на строг гликемичен контрол при такива пациенти.⁴⁵ Друга потенциална стратегия за постигане на гликемичните цели при пациенти с ХБЗ е използването на GLP-1 RAs. Екстраполираните доказателства от проучвания при пациенти с T2DM предполагат, че GLP-1 RAs подобряват безопасно гликемичния контрол и могат да намалят теглото и СС риск при пациенти с ХБЗ.¹⁶⁴ Мета-анализ на изпитвания с GLP-1 RAs (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, екзенатид, албиглутид, дулаглутид, ефпегленатид) показаха, че благоприятно понижават нивата на албуминурията при T2DM, като някои GLP-1 RAs намаляват MACE при тези с предшестващо ССЗ или във висок СС риск.¹⁶⁴ Степента на намаление на RR за MACE изглежда сходна при хора с или без намалена eGFR.¹⁶⁴ Дулаглутид е тестван при пациенти с T2DM и ХБЗ в стадии G3–4. Той е бил толкова ефективен за понижаване на HbA1c, колкото инсулин гларжин, но е намалил теглото, имал е по-ниски нива на симптомна хипогликемия и е забавил спада на eGFR в сравнение с инсулин гларжин.⁷³³ Ползите от GLP-1 RAs върху риска за бъбречна недостатъчност все още не са потвърдени, а окончателната оценка на семаглутид в проучване FLOW (Ефект на семаглутид спрямо плацебо върху прогресията на бъбречното увреждане при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване) при 3535 пациенти с T2DM и албуминурично ХБЗ все още предстои.⁷³⁴ Альтернатива на GLP-1 RAs при ХБЗ е инхибиторът на DPP-4. Линаглиптин понижава безопасно HbA1c при пациенти с T2DM и ХБЗ, но не намалява риска от ССЗ или бъбречна недостатъчност.¹⁸⁰

9.4. Роли на антитромботичната терапия и инвазивните стратегии за управление на атеросклеротичното сърдечно-съдово заболяване при пациенти с диабет и хронично бъбречно заболяване

Ниската доза ASA (75–100 mg веднъж дневно) е показана при пациенти с диабет и/или ХБЗ и ACC3.³²⁵ В първичната

профилактика на ACC3 при T2DM и ХБЗ, ползите и рисковете от ниски дози ASA могат да бъдат фино контрабалансираны.^{291,292,325,735}

ХБЗ се свързва с повишена честота на ACC3, както и с хеморагичен риск, така че нетните ефекти на ниската доза ASA (75 mg o.d.) при ХБЗ (стадии G3–G4 или G1–2 с албуминурия) без ACC3 е тествана в голямото, отворено, проучване ATTACK (Аспирин за насочване срещу артериалните събития при хронично бъбречно заболяване).^{679,736,737} Нетната полза от ниска доза ривароксабан (2,5 mg b.i.d.) за риска от атеротромботичен спрямо хеморагичен риск беше подложена на тестване в голямото, плацебо-контролирано проучване TRACK (Лечение на сърдечно-съдови заболявания с ниска доза ривароксабан при напреднало хронично бъбречно заболяване) при лица с ХБЗ стадий G4–5, които са с висок риск от ССЗ поради диабет, възраст >65 години или предшестващо ACC3.⁷³⁸ Инвазивните срещу медицинските стратегии за управление на стабилна умерена или тежка КАБ при ХБЗ са оценени в проучването ISCHEMIA-CKD (Международно проучване на сравнителната здравна ефективност с медицински и инвазивни подходи – хронична бъбречна болест), в което 57% (444/777) от участниците са имали диабет.⁷³⁹ Изпитването е проведено успоредно с голямото изпитване ISCHEMIA.⁷⁴⁰ При съпоставяне на двете изпитвания, ISCHEMIA-CKD подсказва, че първоначалният консервативен подход, използващ интензивни медицински терапии за лечение на стабилна КАБ, е подходящ за пациенти с диабет и eGFR <30 mL/min/1,73 m².⁷³⁹ ISCHEMIA-CKD не е повторил антиангинозните ползи от инвазивната стратегия, наблюдавани при ISCHEMIA, но такива ползи не трябва да се изключват, поради по-ниската мощност.^{739,740} Трябва също да се отбележи, че пациенти с остър МИ, нестабилна КАБ или неприемливи нива на стенокардията са изключени от двете изпитвания, което означава, че оптималният подход към такива състояния при пациенти с ХБЗ може взе още да включва интензивна стратегия (Раздел 6).

При напреднало ХБЗ серумният фосфат може да се повиши (напр. eGFR <30 mL/min/1,73 m²) и е свързан с повишен риск от ССЗ.⁶⁹⁴ Понижаването на фосфата, контролиращ паратироидния хормон и поддържането на нормални нива на калций е обичайна практика в нефрологията въпреки липсата на категорични доказателства, че модифицира риска от ССЗ.^{691,741} Някои доказателства подсказват, че дозата на калций-базирани свързващи фосфати трябва да бъде ограничена.^{742,743} При пациенти с T2DM и ХБЗ корекцията на реналната анемия подобрява качеството на живот, но не намалява риска от ССЗ, а може да повиши риска от инсулт.⁷⁴⁴ Трябва да се потърси съвет от бъбречен специалист за овладяване на повишения серумен фосфат ($>1,5$ mmol/L) или други признаци на CKD-MBD и бъбречна анемия (напр. хемоглобин <10 g/dL).

Препоръки Таблица 24 – Препоръки за пациенти с хронично бъбречно заболяване и диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се интензивно понижаване на LDL-C със статини или комбинация статин/ezetимиб. ^{c,697,698}	I	A
Препоръчва се прицелно АН $\leq 130/80$ mmHg за намаляване на риска от ССЗ и албуминурия. ¹⁹⁶	I	A
Препоръчват се персонализирани прицелни стойности на HbA1c 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol), с target $<7,0\%$ (<53 mmol/mol), за намаляване на микроваскуларните усложнения, когато е възможно. ^{132,133}	I	A
Препоръчва се максимално поносимата доза на ACE-I или APB. ^{705–709}	I	A
При пациенти с T2DM и ХБЗ, с eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m ² се препоръчва SGLT2 инхибитор (канаглифлозин, емпаглифлозин или дапаглифлозин) ^d за намаляване на риска от ССЗ и бъбречна недостатъчност. ^{150,153,542,543,711,714,715}	I	A

Продължава

Финеренон се препоръчва в допълнение към ACE-I или APB при пациенти с T2DM и eGFR >60 mL/min/1,73 m ² с UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) или eGFR 25–60 mL/min/1,73 m ² и UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) за намаляване на СС инциденти и бъбречната недостатъчност. ^{718–720}	I	A
GLP-1 RA се препоръчва при eGFR >15 mL/min/1,73 m ² за постигане на адекватен гликемичен контрол, поради ниския риск от хипогликемия и благоприятните ефекти върху теглото, СС риск и албуминурията. ¹⁶⁴	I	A
Ниска доза ASA (75–100 mg o.d.) се препоръчва при пациенти с ХБЗ и АССЗ. ^{325,735}	I	A
Препоръчва се пациентите с диабет да бъдат изследвани рутинно за бъбречно заболяване чрез оценка на eGFR, определена с CKD-EPI и UACR. ^{43,678,745}	I	B
Лечение с интензивна медицина или първоначална инвазивна стратегия се препоръчва при хора с ХБЗ, диабет и стабилна умерена или тежка КАБ, поради сходните резултати. ^{6740,746}	I	B
Може да се вземат предвид съвети от нефролог с цел овладяване на повишения серумен фосфат, други признаци на CKD-MBD и бъбречна анемия.	IIb	C
Не се препоръчва комбинирана употреба на APB с ACE-I. ⁷¹⁰	III	B

©ESC 2023

ACE-I, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; APB, ангиотензин-II рецепторен блокатор; ASA, ацетилсалицилова киселина; АССЗ, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; АН, кръвно налягане; КАБ, коронарна артериална болест; ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; CKD-EPI, епидемиология на хронично бъбречно заболяване; CKD-MBD, хронично бъбречно-минерално костно разстройство; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; eGFR, изчислена скорост на гломеруларна филтрация; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; LDL-C, липопротеин с ниска плътност-холестерол; o.d., веднъж дневно; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортен-2; T2DM, захарен диабет тип 2; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cМалко доказателства за полза при пациенти на диализа.

^dСотатгифлозин намалява СС риск, но не е показал намаляване на риска от бъбречна недостатъчност.

^eПървичните и ключовите вторични резултати от проучването ISCHEMIA-CKD са били комбинация от "смърт или нефатален миокарден инфаркт" и "смърт, нефатален миокарден инфаркт или хоспитализация за нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност или съответно реанимиран сърдечен арест".

10. Аортни и периферни артериални заболявания и диабет

10.1. Влиянието на диабета върху периферната атеросклероза

Диабетът е един от най-важните рискови фактори за развитието и прогресията на атеросклерозата.^{747–751} Броят пациенти с атеросклероза свързана с диабет непрекъснато нараства заедно с нарастващия брой пациенти с диабет в световен мащаб. Периферната атеросклероза обобщава LEAD и каротидната атеросклероза.

10.1.1. Диабет и артериална болест на долните крайници

Въздействието на диабета е различен между различни съдовите територии.⁷⁴⁷ Силната корелация между LEAD и диабета е добре установена.^{747–749} До 30% от всички пациенти с интермитентна клаудикация и ~50–70% от пациентите с хронична застрашаваща крайника исхемия (CLTI) имат диабет.^{750,752} Пациентите с диабет и LEAD показват специфични анатомични и морфологични характеристики, които са важни за последващото лечение.⁷⁵³ В допълнение, пациентите с диабет имат по-често оклузии на

артериите под коляното, отколкото пациентите без диабет. Освен това, тежката калциноза, като например медиалната склероза и развитието на колатерално кръвообращение, са типични при тези пациенти.⁷⁵³

В сравнение с пациентите без диабет, тези с диабет развиват LEAD в по-млада възраст и имат по-бърза прогресия на LEAD, а повече пациенти имат CLTI. голямата давност на диабета, не-оптималният гликемичен контрол, съпътстващите СС рискови фактори и други увреждания на крайни органи (напр. протеинурия) повишават преобладаването на LEAD.⁷⁵¹ Освен това, пациентите с микроангиопатия са изложени на повишен риск от CLTI и голяма ампутация.^{754,755} В кохортно проучване със 125 674 участници, наличието на микроваскуларно заболяване като ретинопатия, нефропатия или невропатия са повишавали по независим начин риска от ампутация.⁷⁵⁴

При пациенти с диабетна язва на стъпалото (диабетна болест на стъпалото) рискът от смърт след 5 години е 2,5 пъти по-висок, отколкото при пациенти с диабет, но без язва на стъпалото.^{752,756}

При пациенти с диабет болката често е маскирана поради периферна невропатия с намалена чувствителност към болка. По тази причина атеросклерозата често е напреднала, когато се диагностицира. CLTI е клинична изява на напреднало заболяване, характеризиращо се с исхемична болка в покой; болката обаче може да липсва при пациенти с диабет. Препоръките на ESC 2017 г. за диагностика и лечение на периферни артериални заболявания и Глобалните съдови препоръки от 2019 г. за лечение на застрашаваща крайниците хронична исхемия, предложиха класификация на Раната, Исхемията и Инфекцията на стъпалото (WIfI) за стратификация на риска от ампутация и потенциалните ползи от реваскуларизацията (Допълнителни данни онлайн, Таблица S17).^{747,757,758}

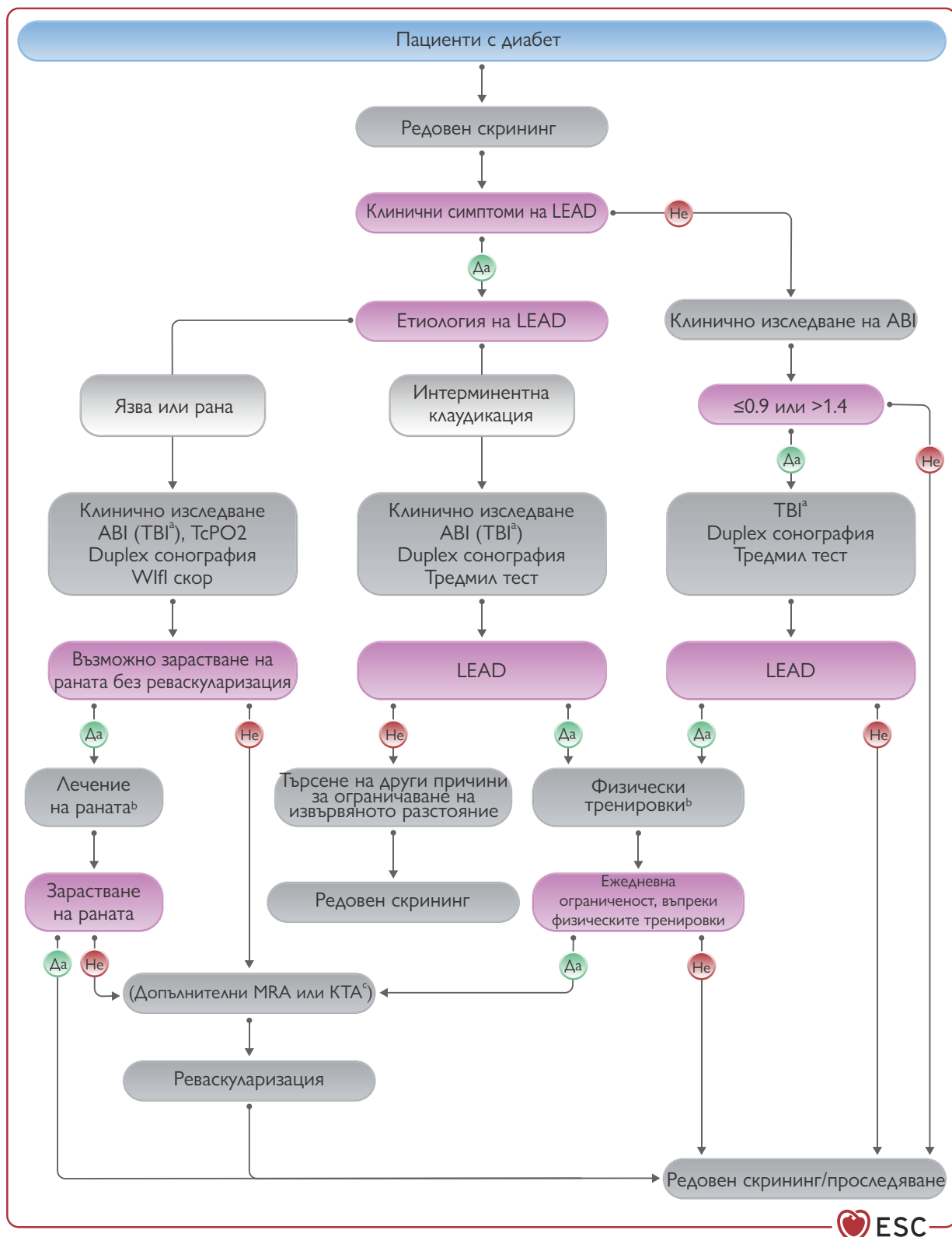
Пациентите с диабет и критична исхемия на крайниците са изложени на много висок риск от ампутация на долните крайници и повторни рани. Всички тези фактори увеличават риска от инфекция на крайниците.

Въпреки че 20–30% от пациентите с диабет имат LEAD, повече от половината от тях нямат клинични симптоми.⁷⁶⁰ Следователно скринингът и ранната диагностика са важни, за да се осъществи ранно лечение и да се предотврати голяма ампутация. Клиничната оценка включва медицинска анамнеза, оценка на симптомите, палпиране на периферния пулс и оценка на цвета и температурата на кожата. Освен това, изследването за невропатия е важно; въпреки че чувствителността на клиничния преглед е ограничена.⁷⁶¹ Следователно при пациенти с диабет и язва на стъпалото има показания да бъде направен скрининг за LEAD.^{747,761} Липсват доказателства относно честотата на скрининга за LEAD при пациенти с диабет, но вероятно е необходима редовно да се прави оценка на кръвоснабдяването на крака.

Глезено-брахиалният индекс (ABI) ≤0,90 е диагностичен за LEAD, с 80% чувствителност и 95% специфичност във всички популации.^{760–762} Въпреки това, точността на ABI е по-ниска при пациенти с диабет.^{762,763} Освен LEAD, ABI ≤0,90 (или >1,40) се свързва с повишен риск от смърт и сърдечно-съдови събития.^{762,763}

Измерването на ABI може да бъде трудно поради медиална калциноза (ABI >1,40), като в такъв случай са полезни други тестове за диагностициране на LEAD, в такива случаи могат да бъдат полезни анализите на формата на доплеровата вълна на артериите на глезените или палец-брахиалния индекс (TBI), тъй като медиалната калциноза почти не засяга дигиталните артерии. TBI <0.70 е диагностичен за LEAD.^{747,763}

При пациенти с интермитентна клаудикация тестът на тредмил е полезен за оценка на изминатото разстояние.⁷⁴⁷ Дуплексното сканиране е първостепенна образна диагностика за потвърждаване на LEAD и трябва да се извърши най-малкото когато е показана реваскуларизация. Магнитно-резонансната ангиография или КТ ангиографията могат също да помогнат за планиране на по-нататъшното лечение (**Фигура 20**).



Фигура 20 Скрининг и лечение на артериална болест на долните крайници при пациенти с диабет. ABI, глезенно-брахиален индекс; КТА, компютърна томографска ангиография; LEAD, артериална болест на долните крайници; MRA, магнитно-резонансна ангиография; TBI, палец-брахиален индекс; TcPO₂, транскутанно кислородно налягане; Wifl, Рана, исхемия, инфекция на краката.

^aTBI, когато ABI >1,4.

^bДопълнителна информация относно лечението на рани и тренировките за упражнения може да бъде намерена в Препоръки на ESC 2017 г. за диагностика и лечение на периферни артериални заболявания.⁷⁴⁷

^cMRA или КТА, когато дуплексната сонография не е достатъчна за планиране на реваскуларизация.

Поради голямото обременяване с коморбидности при пациенти с диабет, интердисциплинарното сътрудничество е от решаващо значение. Медикаментозното лечение на LEAD при пациенти с диабет не се различава от това, което се препоръчва за пациенти с ACC3 като цяло, включително SGLT2 инхибитори и GLP-1 RAs.^{747,757,764,765} Все пак трябва да се отбележи, че за SGLT2 инхибитора канаглифлозин рискът от ампутация е бил повишен в проучването CANVAS, резултат, който не се повтаря в проучването CREDENCE, сравняващо канаглифлозин с плацебо при пациенти с T2DM и ХБЗ, нито при CVOTs с други инхибитори на SGLT2. Въпреки това, според изискванията на Американската администрация по храните и лекарствата, рискът от ампутация при канаглифлозин е описан в раздела Предупреждения и предпазни мерки на информацията за предписване. Има известни спорове дали използването на GLP-1 RAs може да се предпочита при пациенти с LEAD. Текущите проучвания могат да помогнат за изясняване на този въпрос в бъдеще.

Последните данни показват, че комбинацията от ниски дози ASA и ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно, намалява MACE и големи нежелани събития на крайниците, включително ампутация (MALE) в сравнение с ASA и плацебо, особено при пациенти с PAD.⁷⁶⁶ Анализ на подгрупа пациенти с LEAD е показала значително по-висока честота на MACE и MALE в сравнение с пациенти с CAD и по-висока полза от комбинираната терапия.⁷⁶⁷ Подобрването на прогнозата е било подобно при пациенти с (44%) и без диабет. Общият брой големи хеморагични инциденти се е увеличил, но не и фаталната или критична органна хеморагия.

Пациентите с интермитентна клаудикация трябва да участват в програми с физически тренировки (30–45 min, най-малко три пъти седмично), тъй като редовните интензивни упражнения подобряват изминаването разстояние.⁷⁴⁷

При пациенти с CLTI трябва да се направи, когато е възможно, опит за реваскуларизация, а ампутация трябва да се вземе предвид само когато опциите за реваскуларизация се окажат неуспешни.⁷⁶⁸ По отношение на възможностите за избор на реваскуларизация, ние се позоваваме на специални препоръки. Не е провеждано специфично изпитване на стратегии за реваскуларизация при пациенти с диабет; въпреки това, прегледът на 56 проучвания, включващи пациенти с диабет, подсказва по-високи нива на спасяване на крайниците след реваскуларизация (78–85% за 1 година) в сравнение с консервативно лечение.⁷⁶⁸ Поради прогресия на заболяването, дългосрочното проследяване е много важно при пациентите с диабет и LEAD.⁷⁶⁹

10.1.2. Диабет и каротидна болест

Според резултатите от скорошно комунално проучване, честотата на диабета е в линейна корелация с каротидните плаки, а пациентите с диабет са имали по-напреднала каротидна атеросклероза, отколкото лицата без диабет.⁷⁷⁰ На базата на проспективно кохортно проучване с 300 пациенти, което е показало висока честота на каротидна атеросклероза, особено при мъжете, се препоръчва скрининг на пациенти от мъжки пол с диабет и анамнеза за КАБ или ABI <0,85.⁷⁷¹ Независимо от това, при пациенти с диабет без анамнеза за мозъчно-съдово заболяване, има само ограничени доказателства, че каротидният скрининг подобрява изхода и редовният скрининг не се препоръчва.^{747,772} Безсимптомната каротидна артериална болест често се лекува консервативно, а пациентът се проследява с дуплекс ултразвук.

Каротидна реваскуларизация трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с един или повече показатели за повишен риск от инсулт (прекарана преходна исхемична атака/инсулт, тих ипсилатерален инфаркт, прогресия на стенозата или високорискови плаки) и ако изчисленият пери-оперативен инсулт или смъртността е <3% и очакваната продължителност на живота на пациента е >5 години. При симптомни пациенти каротидната реваскуларизация е показана, ако стенозата е >70% и трябва да се вземе предвид, ако стенозата е >50%, когато

изчисленият пери-оперативен инсулт или смъртността са <6%.⁷⁴⁷ По отношение влиянието на диабета върху каротидната реваскуларизация, мета-анализ на 14 обсервационни проучвания, включващи 16 264 пациенти е показал, че пациентите с диабет имат по-висок риск от пери-оперативен инсулт и смърт в сравнение с тези без диабет.⁷⁷³ CREST (Каротидна реваскуларизационна ендартеректомия срещу стентирание) е единственото проучване сравняващо каротидна ендартеректомия и стентирание на каротидната артерия, в който са включени достатъчно пациенти с диабет (n = 759) за подгрупов анализ.⁷⁷⁴ Въпреки че нивата на повторна стеноза са ниски 2 години след каротидното стентирание (6,0%) и каротидна ендартеректомия (6,3%), диабетът е предсказвал повторна стеноза и при двете техники.

Подробности относно стратегиите за реваскуларизация могат да бъдат намерени в Препоръки на ESC 2017 г. за диагностика и лечение на периферни артериални заболявания.⁷⁴⁷

10.2. Диабет и аортна аневризма

Сегашните доказателства показват по-нисък риск от развитие на аортна аневризма при пациенти с диабет в сравнение с лица без диабет.^{759,775,776} Има различни механизми, които се обсъждат, включително ефекти върху обема на извънклетъчния матрикс, гликиране на извънклетъчния матрикс, формиране на напреднали крайни продукти на гликирането, възпаление, окислителен стрес и биология на вътрекучинния тромб.⁷⁷⁷ Нещо повече, някои лекарства, като метформинът, използван за лечение на диабет, най-вероятно имат протективни ефекти върху развитието на аневризми на коремната аорта.

Въпреки това, аортната аневризма е свързана с атеросклероза, а общата вторична профилактика се препоръчва на базата на експертен консенсус.

Препоръки Таблица 25 – Препоръки за периферни артериални и аортни заболявания при пациенти с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Артериална болест на долните крайници		
При пациенти с диабет и симптомна LEAD се препоръчва антиагрегантна терапия. ³²⁵	I	A
При пациенти с диабет и CLTI се препоръчва оценка на риска от ампутация; Wifl скорът е полезен за тази цел. ^{747,758}	I	B
Тъй като пациентите с диабет и LEAD са изложени на много висок CC риск, препоръките са за таргетна стойност на LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) и намаляване на LDL-C с най-малко 50%. ^{778,779}	I	B
Препоръчва се редовен скрининг за LEAD с клинична оценка и/или измерване на ABI.	I	C
Препоръчва се обучение върху грижите за краката при пациенти с диабет, и особено тези с LEAD, дори и когато са безсимптомни. Ранното разпознаване на тъканната загуба и/или инфекция и насочването към мултидисциплинарен тим са задължителни, за да бъде подобро спасяването на крайниците.	I	C
ABI ≤0,90 е диагностично за LEAD, независимо от симптомите. При симптомни случаи се препоръчва допълнителна оценка, включително дуплекс ултразвук.	I	C
При повишен ABI (>1,40) се препоръчват други неинвазивни тестове, включително TBI или дуплекс ултразвук.	I	C

Продължава

Дуплекс ултразвук се препоръчва като образен метод от първа линия за оценка на анатомията и хемодинамичния статус на артериите на долните крайници.	I	C
В случай на CLTI се препоръчва реваскуларизация, когато е възможно, за спасяване на крайника. ^{747, 758}	I	C
При пациенти с хроничен, симптоматичен LEAD без висок хеморагичен риск трябва да се вземе предвид комбинация от ниска доза ривароксабан (2,5 mg o.d.) и ASA (100 mg o.d.). ⁷⁶⁶	IIa	B
Каротидна болест		
При пациенти с диабет и заболяване на каротидната артерия се препоръчва прилагане на същата диагностична обработка и терапевтични стратегии (медицински, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без диабет.	I	C
Аневризма на аортата		
При пациенти с диабет и аортна аневризма се препоръчва прилагането на същите диагностични и терапевтични стратегии (медицински, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без диабет.	I	C

©ESC 2023

ABI, глезенно-брахиален индекс; ASA, ацетилсалицилова киселина; b.i.d., два пъти дневно; CLTI, хронична застрашаваща крайниците исхемия; CC, сърдечно-съдови; LDL-C, липопротеин с ниска плътност-холестерол; LEAD, артериална болест на долните крайници; o.d., веднъж на ден; TBI, палец-брахиален индекс; Wifl, Рана, исхемия, инфекция на краката.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

11. Диабет тип 1 и сърдечно-съдови заболявания

Този раздел обобщава основани на доказателства указания за ефективно управление на CC рискови фактори при пациенти със T1DM; разделът не разглежда контрола на глюкозните нива, който трябва да следва принципите на самоконтрол на пациента под ръководството на мултидисциплинарния тим по диабетно здравеопазване, съгласно клиничните препоръки на EASD/ADA.¹ Хората с T1DM са изправени пред трикратно увеличение на смъртността в сравнение с общото население, което означава 11-годишно намаляване на продължителността на живота; Смъртността от CC3 представлява 30–44% от всички смъртни случаи при пациенти с T1DM.^{780–784}

DCCT изследва проспективно не само въздействието на интензифицираната стратегия за понижаване на глюкозата върху микроваскуларните усложнения при пациенти с T1DM, но също и честотата на макроваскуларните събития при дългосрочно проследяване. Това проучване показва, че интензифицираната инсулинова терапия, продължаваща средно 6,5 години, намалява наполовина честотата и прогресията на микроваскуларните усложнения, във връзка със значително понижаване на HbA1c, в сравнение с конвенционалната терапия.¹²⁶ След средно проследяване от 17 години при >90% от първоначално включените пациенти, CC риск е намален сигнификантно с 42% в групата на интензифицирано лечение, а намаляването на HbA1c през първите 6,5 години е свързан сигнификантно с намаляване на CC риск.⁷⁸⁵ В проучване EDIC (Епидемиология на диабетните интервенции и усложнения) пациентите са проследени повече от 30 години и е направено следното заключение: (i) хипергликемията е основният модифицируем медиатор на късните усложнения при T1DM; (ii) почти нормалният контрол на глюкозата намалява честотата и прогресията на микроваскуларните усложнения, като ретинопатия, нефропатия и невропатия; и (iii) интензивната противодиабетна терапия намалява CC усложнения при T1DM.⁷⁸⁶

Наскоро медиаторен анализ и многовариантни модели на проучването EDIC показаха, че качеството на коригиране на традиционните рискови фактори представлява само ~50% от

кардиопротективния ефект на подобрения метаболитен контрол.⁷⁸⁷ Около 40% от кардиопротективния ефект остават за HbA1c или повишените глюкозните концентрации per se. Съответно, скорошни анализи от Шведския национален диабетен регистър са оценили прогностичната значимост на 17 рискови фактора за смърт, остър МИ или инсулт. От 32 611 пациенти с T1DM в тази кохорта от шведския регистър, 5,5% са починали в продължение на 10,4 години. Най-силните предиктори за крайните точки смърт и CC показатели са били HbA1c, албуминурия, продължителност на диабета, систолно АН и концентрация на LDL-C.⁷⁸⁸

И така, намаляването на CC риск при пациенти с T1DM се отнася до понижаване на HbA1c, както и контролиране на други класически CC рискови фактори, включително АН и LDL-C. Поради това, таргетните стойности за контрол на глюкозата се препоръчват при повечето възрастни с T1DM от съвместния консенсусен доклад на ADA и EASD: HbA1c <53 mmol/mol или <7,0%; глюкоза преди хранене 4,4–7,2 mmol/L или 80–130 mg/dL; и 1–2 h пост-прандиална глюкоза <10,0 mmol/L или <180 mg/dL.¹³ Хипогликемията трябва да се избягва, особено при пациенти със CC усложнения.

Напредъкът в диабетните технологии постави начало на нова ера в клиничната практика, а употребата на CGM вече е широко разпространена. CGM могат да подобрят сигнификантно гликемичния контрол при T1DM, предоставяйки по-подробна информация и въвеждайки нови променливи стойности на изхода, включително времеви обхват и гликемична вариабилност.¹³⁸

Стратегиите за лечение трябва да включват нови терапии и технологии, когато станат достъпни, според желанията на лицето с диабет.

11.1. Оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет тип 1

Що се отнася до целите на лечението и праговете за други сърдечно-съдови рискови фактори, критичен въпрос е прогнозирането на CC риск при пациенти с T1DM без CC3. Определянето на риска от ACC3 при пациенти с T1DM е по-малко проучено, отколкото при пациенти с T2DM.

През 2011 г. обсервационно проучване, използващо данните на 3661 пациенти в Шведския национален диабетен регистър, предложи да се използва 5-годишен модел на риска от CC3 при пациенти с T1DM.⁷⁸⁹ Съвсем наскоро калкулаторът на риска тип 1 беше външно валидиран за 5 години, но липсва валидиране за 10 години.⁷⁹⁰ Възрастта на появата и продължителността на диабета са два рискови фактора, които водят до изчисляване на CC риск. По този начин пациентите, диагностицирани с T1DM в ранна възраст, показват повишена честота на CC3. В допълнение, повишената смъртност при пациенти, диагностицирани с T1DM на възраст под 10 години, в сравнение с тези диагностицирани на възраст 26–30 години се подчертава от шведско проучване.⁷⁹¹ Тази концепция е подчертана от Питсбъргската епидемиология на усложненията при диабет (EDC), която показва, че продължителността на диабета е независим рисков фактор за MACE.^{791, 792} Няколко други рискови фактора, свързани с лечението на диабета, включително гликемичен контрол, инсулинови нужди, тютюнопушене, сърдечна автономна невропатия, дисфункционален имуен отговор и инсулинова резистентност, трябва да се вземат предвид.⁷⁸⁸

Скорошен рисков инструмент, разработен на базата на шотландския/шведския диабетни регистри и валидиран в Шведски национален регистър на диабета, може да предостави индивидуализирани рискови прогнози.⁷⁹³ Този 10-годишен инструмент за прогнозиране на риска от ACC3, а именно <https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/> би могъл да улесни оценката на риска и обсъжданията заедно с пациенти с T1DM.

11.2. Управление на сърдечно-съдовия риск

Аналозиите на препоръките за модификации на рисковите фактори при пациенти с T1DM произтичат от факта, че няма преки доказателства за намаляване на риска чрез понижаване на причинните СС рискови фактори, като LDL-C или АН, се различават при пациентите с T1DM или T2DM. Препоръките обаче са дадени със знанията, че при повечето CVOTs за липиди, АН, антиагреганти и антикоагуланти пациентите с T1DM са били изключени или набрани в малки групи. По-долу обобщаваме препоръките на съответните раздели с акцент върху специфични аспекти или предупреждения, които трябва да имаме предвид при пациенти с T1DM.⁷⁹⁴

11.2.1. Упражнение и начин на живот

Данните за ефектите от упражненията върху T1DM са неокончателни. Аеробният фитнес е подобрил HbA1c при пациенти с T1DM, но не е повлиял BMI, АН и липидите.⁷⁹⁵

11.2.2. Понижаване на липидите

Статините остават крайъгълен камък на липидопонижаващото лечение. При пациенти с T1DM в по-млада възраст, ранното започване на статини може да бъде оправдано от дългата продължителност на заболяването, два допълнителни рискови фактора или микроалбуминурията. В Колаборационен мета-анализ сътрудничество на изследователите за лечение на холестерола са включени и 1466 пациенти с T1DM.²⁴⁸ Повишената абсорбция на холестерол при T1DM в сравнение с T2DM може да обясни защо езетимиб – лекарство, което директно намалява абсорбцията на холестерол – може да намали LDL-C повече при T1DM, отколкото при T2DM.^{796,797}

11.2.3. Кръвно налягане

Лица с T1DM могат да имат полза от строги стратегии за понижаване на АН. Неотдавнашен анализ на проучването EDC при пациенти без известна КАБ показва, че оптималният праг на АН, свързан с намален риск от ССЗ, е 120/80 mmHg при млади хора с T1DM с начало в детска възраст.⁷⁹⁸ Препоръчва се рутинно амбулаторно проследяване на АН за идентифициране на пациенти с маскирана хипертония, както е демонстрирано във финландско проучване, при което една четвърт от пациентите с T1DM са имали подлежаща хипертония и повишено артериално втвърдяване.⁷⁹⁹

11.2.4. Антиагрегантна терапия

Антиагрегантните средства могат да бъдат от полза при лица с T1DM и безсимптомно АССЗ, които имат най-малко един допълнителен голям СС рисков фактор.⁸⁰⁰

11.3. Средства за понижаване на глюкозата освен инсулин

Агонистите на глюкагон-подобния пептид-1 рецептор или инхибиторите на SGLT2 понастоящем не са показани при T1DM. Въпреки че GLP-1 RAs и SGLT2 инхибиторите намаляват СС риск при пациенти с T2DM при големи CVOTs, няма налични такива данни за пациенти с T1DM. За GLP-1 RAs, въпреки че показват потенциал за намаляване на HbA1c и теглото при пациенти с T1DM в ADJUNCT ONE (Ефикасността и безопасността на лираглутид като допълнителна терапия към инсулин при лечението на диабет тип 1) изпитването лечение-до-таргет, има повдигнати опасения за повишени честоти на симптомната хипогликемия и хипергликемията с кетоза.⁸⁰¹ Друго RCT при пациенти с T1DM също не показва значително намаляване като цяло на HbA1c от лираглутид в сравнение с плацебо.⁸⁰² Добавянето на SGLT2 инхибитори в по-ниска от обичайната доза към инсулиновата терапия при T1DM може да намали вариабилността на глюкозата и да улесни контрола на глюкозата, като по този начин намалява инсулиновите дози и хипогликемията.⁸⁰³ Въпреки това, кетоацидозата при по-ниски нива на глюкозата, така наричаната "еугликемична кетоацидоза"

се съобщава при 2–3% от пациентите с T1DM приемащи инхибитори на SGLT2.⁸⁰⁴ Това е потенциално летално усложнение.

11.4. Бъбречна защита при диабет тип 1

Както при пациентите с T2DM, пациентите с T1DM трябва редовно да се изследват за бъбречно заболяване чрез оценка на eGFR, определена от CKD-EPI и UACR.⁶⁷⁷ RAS блокадата с ACE-I предотвратява бъбречната недостатъчност при пациенти с T1DM и явна нефропатия (Раздел 9).^{705 805} Следователно, при пациенти с T1DM се препоръчват инхибитори на RAS, веднага щом бъбречното увреждане е първо клинично събитие.

Препоръки Таблица 26 –Препоръки при пациенти с диабет тип 1

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с T1DM се препоръчва корекцията на глюкоза-понижаващото лекарство да следва принципите на диабетния самоконтрол на пациента.	I	C
Препоръчва се избягване на хипогликемични епизоди, особено при тези с установено ССЗ. ⁷⁸⁰⁻⁷⁸²	I	C
Статините трябва да се вземат предвид за понижаване на LDL-C при възрастни над 40 години с T1DM без анамнеза за ССЗ, за намаляване на СС риск. ⁷⁸⁷	IIa	B
При възрастни под 40 години с T1DM и други рискови фактори за ССЗ или микроваскуларно увреждане на крайните органи или 10-годишен риск от ССЗ $\geq 10\%$, за намаляване на риска от ССЗ, трябва да се вземат предвид статини. ^{787,788}	IIa	B
Може да се вземе предвид използване на шотландско-шведския модел за прогнозиране на 10-годишния риск от ССЗ при пациенти с T1DM. ⁷⁹³	IIb	B

СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; LDL-C, липопротеин с ниска плътност-холестерол; T1DM, захарен диабет тип 1.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

©ESC 2023

12. Грижи за конкретния пациент

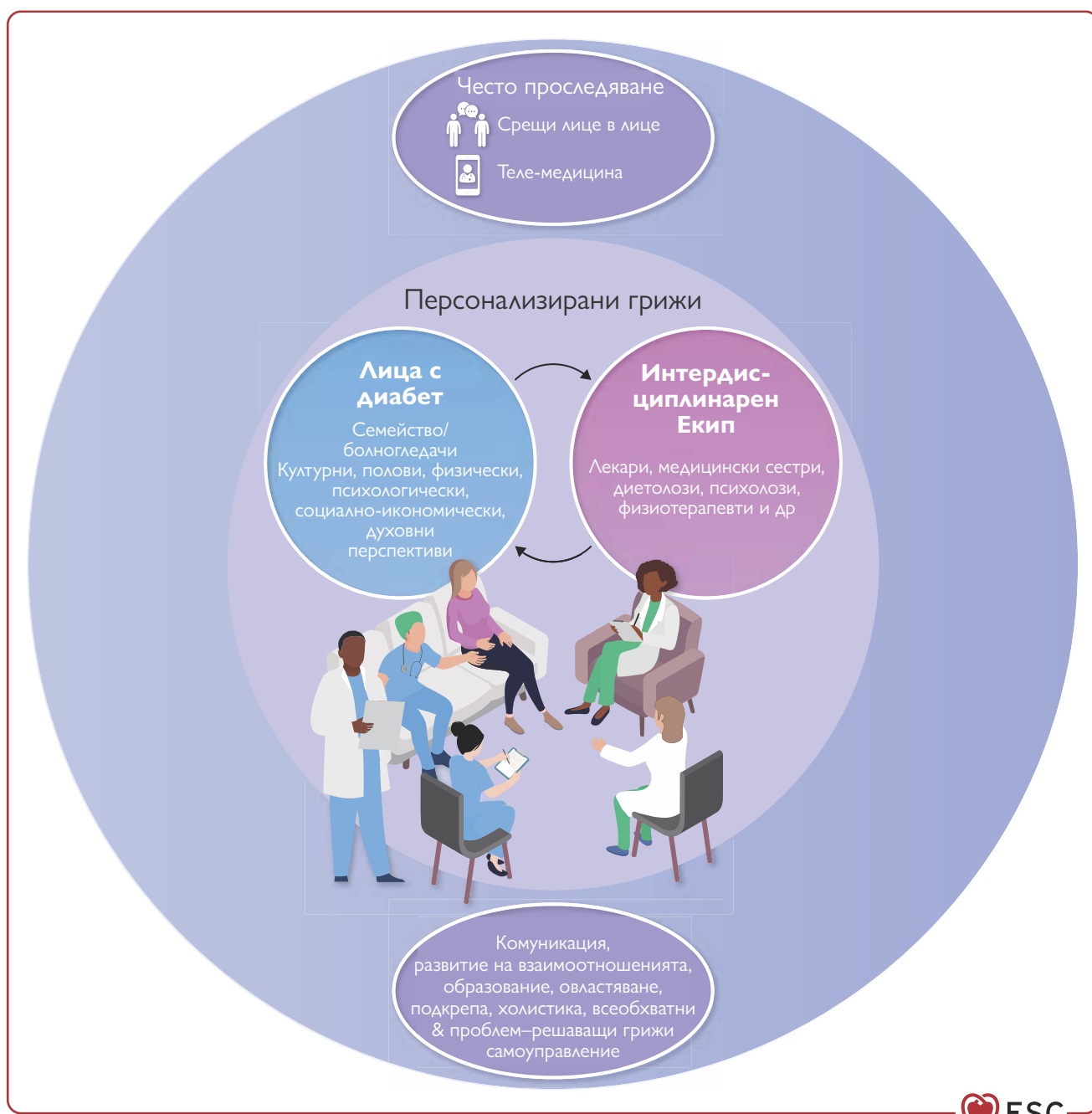
Предлага ориентиран към конкретната личност подход, който насърчава и дава възможност на пациентите да участват активно в намирането на решения за техните проблеми.⁸⁰⁶ Грижите, ориентирани към личността, включително споделеното вземане на решения, надхвърлят поддържането на активно съгласие на лицето за решенията и участието на лицето в изработване на терапевтичен план. Това оформя подхода към болестта, за да подобри живота и свързано със здравето качество на живот на човека.^{806,807} Помага на хората да вземат по-добри здравни решения на базата на техните информирани предпочитания в сътрудничество с техните здравни специалисти (HCPs).⁸⁰⁶ Персонално ориентираната грижа изисква:

- Идентификация и интегриране на нуждите, произхода и културата на пациентите, що се отнася до здравните практики.⁸⁰⁸⁻⁸¹²
- Активното персонално участие като ключов фактор за успешните самостоятелни грижи.⁸⁰⁸ Това включва всички видове предпочитания, както и физически, психо-социални, поведенчески и финансови нужди при разработването на терапевтичния план.^{808,813} Отнася се също за планиране на храненето, планова физическа активност, контрол на симптомите, мониториране на кръвната захар, медицинско лечение и управление на епизоди на заболяването и на ниска и

- висока кръвната захар, както и психо-социалните, културни и духовни последици от здравословните състояния.⁸¹⁴⁻⁸¹⁶
- Мотивация и подкрепа на лицата с диабет, като: подкрепа за спиране на тютюнопушенето; възприемане на здравословна диета; увеличаване на ФА и упражненията; управление на други коморбидности, като артрит, бъбречна недостатъчност, слабост и когнитивно нарушение, които увеличават риска от лекарствени взаимодействия; и контрол на телесното тегло при отчитане на психо-социалните фактори.⁸¹⁷⁻⁸²⁶
 - Интердисциплинарните екипи, помагачи на пациента (включително болногледачи/семејство), лекари, медицински сестри, социални работници, физиотерапевти, професионални терапевти, диетолози, фармацевти, специалисти по физическа активност и психолози, са ефективни за подобряване на ефективната комуникация, сътрудничеството и предотвратяване на ССЗ.^{827,828}

- Най-ефективните модели на превантивна грижа са тези, които възприемат цялостен подход за управление на риска (т.е. тези, които адресират всички рискови фактори, които влияят върху здравето на СС система), като използват поведенческо консултиране с планове за действие, обучение, цялостно формулиране на целите, целеполагане и доказани терапевтици, подкрепени от често проследяване, лице в лице или чрез телефонни и/или цифрови здравни интервенции.^{829, 830}

Фигура 21 обобщава модела на индивидуални грижа при пациенти с диабет със или без ССЗ, като се взема предвид пола и културните и социално-икономически фактори.



Фигура 21 Персонализирани грижи при пациенти с диабет със или без сърдечно-съдово заболяване.

Препоръки Таблица 26 –Препоръки при пациенти с диабет тип 1

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с диабет се препоръчват структурирани образователни програми за подобряване на знанията за диабета, гликемичния контрол, управлението на заболяването и овластяването на пациентите. 811,812,821	I	A
Препоръчва се грижа, ориентирана към пациента, за улесняване на поделения контрол и вземане на решенията в контекста на приоритетите и целите на личността. 822–824	I	C
Трябва да се вземе предвид осигуряване на индивидуални стратегии за овластяване чрез цел подобряване на само-ефикасността, грижата за себе си и мотивацията при пациенти с диабет. 825,826,831–834	IIa	B

^aКлас препоръки.^bДоказателствено ниво.

13. Практическо ръководство

Новите препоръки и клинични указания за лечение на T2DM са ориентирани към пациента и се базират на доказателства; клиничната картина и рискът от сърдечно-бъбречни усложнения, а не само на HbA1c, са начело на решенията за персонализирано лечение. Основните терапевтични цели при пациенти с диабет и ACC3 или повишен риск от CC усложнения са защита на органите и подобряване на прогнозата (**Фигура 1**). Съответно тези Препоръки на ESC при CC3 и диабет се основават на обширните данни от големи CVOTs от последните години. За пациенти с T2DM и ACC3 съществува изобилие от данни, но намаляването на CC риск при тези без ACC3 е по-неясно. По този начин, за предоставяне на указания върху стратегиите за лечение целящи намаляване на CC риск при пациенти с T2DM, но без ACC3 или тежко TOD, подходящият инструмент за стратифициране на риска при тези пациенти има голямо значение. Поради тази четири европейски рискови региона при пациенти без ACC3 или тежко TOD се използва разширен SCORE2 за T2DM, под името SCORE2–Diabetes, за прогнозиране на 10-годишния риск от фатални и нефатални CC събития (МИ, инсульт).⁶³

Прилагането на настоящите Препоръки трябва да се насърчава не само чрез използване на съответните образователни инструменти, разработени от ESC, включително Препоръки за клинична практика на ESC, но и чрез интегрирането им в национални системи за електронни здравни досиета и дигитално базирани здравни решения.

Базираната на доказателства концепция на настоящите Препоръки, нейните ключови послания и пропуски в доказателствата като медицински нужди при бъдещи изследвания, трябва да бъдат разпространени във всички заинтересовани страни в здравеопазването, изграждащи политики, отделни политики и широката общественост. Трябва да се повиши осведомеността на национално и съответно европейско ниво, включително в парламента на Европейския съюз (ЕС) и съответните комисии.

От наша гледна точка настоящите Препоръки биха могли да осигурят план за действие при мултиморбидни пациенти с често срещани, хронични, незаразни заболявания като ACC3, СН, диабет и ХБЗ. Незаразните болести са едно от най-големите натоварвания на здравните системи и общества в Европа и много други части на света. Ето защо се надяваме, че настоящите Препоръки могат да допринесат за крайната цел – управление на CC3 и CC риск при пациенти с диабет: подобряване на прогнозата и свързано със здравето качество на живота на пациентите.

14 Ключови послания

Диагностика на диабета

- Повишена глюкоза на гладно или произволната глюкоза, повишеният HbA1c или ненормалният OGTT са диагностични за диабет; един патологичен тест със съответна симптоматика е достатъчен, докато при липса на симптоматика са необходими два патологични теста.
- Не-диагностициран диабет се среща често, особено при хора със CC3. Поради това се препоръчва скрининг за диабет при всички лица със CC3, включително СН, като се използва HbA1c и/или глюкоза на гладно.

Оценка на сърдечно-съдовия риск

- Всички пациенти с диабет трябва да бъдат оценени за наличие на ACC3 и тежко TOD.
- При пациенти с T2DM без симптоматично ACC3 или тежко TOD трябва да се изчисли 10-годишен риск от CC3 посредством SCORE2–Diabetes.

Начин на живот

- Що се отнася до пушачите, спирането на тютюнопушенето е основна цел на интервенция в начина на живот при пациенти със CC3 и диабет.
- Упражненията трябва да бъдат въведени при всички пациенти със CC3 и T2DM, следвайки парадигмата "всяка стъпка има значение".
- При пациенти със затлъстяване и T2DM със или без CC3, намаляването на теглото, съчетано с увеличаване на ежедневната ФА чрез структурирани упражнения, са ключови компоненти в начина на живот за подобряване на метаболитния контрол, подобряване на физическия капацитет и намаляване на клиничните инциденти.
- Средиземноморска диета, допълнена със зехтин и/или ядки, намалява честотата на големи CC събития при пациенти със CC3

Гликемични цели

- Строгий гликемичен контрол намалява краткосрочните и дългосрочните микроваскуларни заболявания.
- Строгий гликемичен контрол намалява дългосрочните микроваскуларни усложнения (за 20 години).
- Хипогликемията е свързана с неблагоприятни CC инциденти и е най-добре да се избягва.

Глюкозопонижаваща терапия

- ACC3 усложненията са чести при пациенти с T2DM.
- Гликемичният статус трябва системно да се оценява при всички пациенти с или с висок риск от CC3, тъй като състоянието на диабета дава информация за много клинични решения в кардиологията.
- Независимо от изходното ниво на HbA1c или допълнителните глюкозопонижаващи агенти, избраните SGLT2 инхибитори и GLP-1 RAs намаляват CC събития при пациенти с T2DM с ACC3 и/или тежко TOD.

Кръвно налягане

- Прицелните стойности на АН трябва да бъдат индивидуализирани при пациенти с хипертония.
- Оптималният контрол на АН намалява риска от микро- и макроваскуларни усложнения.
- Контролирането на АН често изисква множествена лекарствена терапия с RAS инхибитор и КА или диуретик. Двойната терапия се препоръчва като първостепенно лечение.
- Всички хипертоници с диабет, независимо от тяхното антихипертензивно лечение, трябва да следят кръвното си налягане у дома.

Липиди

- Статините остават първа линия и най-съвременна терапия за намаляване на нивата на LDL-C.
- Езетимиб и инхибиторите на PCSK9 в допълнение към статините (ако целите на лечението не са постигнати) – или

самостоятелно (в случай на документирана непоносимост към статини) – намаляват значително нивата на LDL-C, като по този начин подобряват СС клиничен изход.

Антитромботична терапия

- Въз основа на наличието на АССЗ и индивидуалния СС риск, антиагрегантите са крайъгълен камък за предотвратяване на СС инциденти при пациенти с диабет.
- Съкращаването или намаляването на DAPT до клопидогрел трябва да се избягва при пациенти с диабет след ОКС, предвид техния висок базален СС риск, липсата на данни за ефикасност и слабата биоактивация на клопидогрел.
- Трябва да се избягва насочена чрез изследване на тромбоцитната функция де-ескалация, поради липса на доказателства и лошо био-активиране на клопидогрел.

Многофакторен подход

- Необходимо е непрекъснато мултидисциплинарно консултиране за постигане на дългосрочни промени в начина на живот.

Лечение на коронарна артериална болест

- При пациенти с КАБ, SGLT2 инхибиторите и/или GLP-1 RAs намаляват риска от СС заболявания.
- При пациенти с диабет и многосъдова КАБ, подходящата за реваскуларизация коронарна анатомия и ниската прогнозирана хирургична смъртност, CABG превъзхожда ПКИ.

Сърдечна недостатъчност

- Прогнозата при пациенти с диабет и СН е по-лоша в сравнение с пациенти със СН без диабет.
- Бета-блокери, ARNI/ACE-Is, MRAs и SGLT2 инхибитори се препоръчват като крайъгълни терапии при пациенти с HFrEF и диабет.
- Емпаглифлозин и дапаглифлозин намаляват комбинираната крайна точка СС смърт или хоспитализация за СН при пациенти със СН и ЛКИФ >40%.
- Глюкозопонижаващото лечение с инхибитори на SGLT2 при пациенти с диабет и СН намалява крайните точки, свързани със СН.
- Саксаглиптин и пиоглитазон повишават риска от хоспитализация за СН при пациенти с диабет и СН.

Аритмии

- ПМ се среща често при пациенти с диабет и повишава смъртността, риска от инсулт и риска от СН.
- Опортюнистичният скрининг за ПМ се препоръчва при пациенти с диабет на възраст ≥65 години чрез палпация на пулса (или използване на преносим Холтер) и системен ЕКГ скрининг, когато възрастта е ≥75 години. ПМ винаги трябва да се потвърждава от ЕКГ.
- Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ се препоръчва при пациенти с диабет на възраст <65 години предвид техния риск от ПМ и вероятно свързания риск от исхемичен инсулт.

Хронично бъбречно заболяване

- ХБЗ при пациенти с диабет е свързано с висок риск от развитие на бъбречна недостатъчност и ССЗ.
- Пациентите с диабет трябва редовно да се изследват за ХБЗ или да се стадира ХБЗ чрез оценка на eGFR и UACR.
- Някои ACE-I/APB, инхибитори на SGLT2 и финеренон намаляват риска от бъбречна недостатъчност и риска от ССЗ при пациенти с T2DM и ХБЗ.

Болести на аортата и периферните артерии

- LEAD е често срещано усложнение при пациенти с диабет и е свързано с по-лоша прогноза.
- Пациентите с диабет са имат по-висок риск от CLTI като първа клинична проява на LEAD, което подкрепя като ранна диагностика редовния скрининг с измерване на ABI.
- Лечението при пациенти с LEAD и показания за различни стратегии за лечение е сходно при пациенти с или без диабет, въпреки че възможностите за реваскуларизация може да са по-слаби при пациенти с диабет, поради дифузни и дистални

лезии.

Диабет тип 1

- Глюкозопонижаващата терапия при T1DM трябва да следва принципите на самоконтрол на пациента под ръководството на мултидисциплинарния тим по диабетно здравеопазване.

Грижа, ориентирана към пациента

- Подходът, ориентиран към пациента, е ключов фактор за успешния самоконтрол, който води до по-голяма удовлетвореност на пациентите, придържане към терапевтичните планове и подобряване на здравни резултати.
- Важни фактори за самоконтрол на диабета и придружаващите заболявания са образованието, мотивацията, овластяването и продължаващите поддържащи грижи за лицата.

15. Празници в доказателствата

Диагностика на диабета

- Необходими са глобални програми за диабетен скрининг, адаптирани към регионалните демографски и етнически групи, за да се установи най-точният и рентабилен скринингов тест.

Начин на живот

- Необходими са RCTs за дългосрочна интервенция с упражнения за намаляване на СС инциденти при различни групи пациенти с диабет и ССЗ, напр. КАБ, HFrEF, HFpEF, AF или ПАБ.
- Необходими са големи RCTs, оценяващи ползата от мултидисциплинарен тим за повишаване на придържането към интервенциите върху начина на живот и оптимално лечение при пациенти с T2DM и ССЗ.
- Трябва да се направи оценка на приложимостта и най-добрите практики на теле-здраве при по-възрастни и уязвими пациенти с T2DM и ССЗ.

Гликемични цели

- Независимата роля на хипогликемията, гликемичната вариабилност, процента време в обхвата и пост-прандиалната хипергликемия при СС патология изискват по-нататъшни изследвания.
- Необходими са широкомащабни проучвания, за да се разбере ролята на съвременните стратегии за мониториране на глюкозата (CGM) целящи подобряване на макроваскуларните и по отношение на СН резултати.

Глюкозопонижаваща терапия

- Остава неясно дали комбинираната терапия включваща GLP-1 RAs и инхибитори на SGLT2 подобрява сърдечно-бъбречните резултати при пациенти с T2DM.
- Трябва да се проучи дали по-интензивен гликемичен контрол, постигнат с нови лекарства, би могъл да има нарастваща СС ефикасност.

Кръвно налягане

- Липсват висококачествени данни за лечението на АН при T1DM.
- Оптималните таргетни стойности при (изолирано) ДАН при пациенти с диабет и хипертония остават неокончателни.
- Повече информация за оптимизиране на СС протекция при диабет чрез контрол на АН на базата на нивата на извън-офисното АН трябва да се осигури от рандомизирани интервенционални проучвания.

Липиди

- Трябва да се определят оптималните прицелни нива на LDL-C при пациенти с диабет; липсват добри научни доказателства, особено при T1DM.
- Новите лекарства за понижаване на липидите, като инклизирани, се нуждаят от данни за ефикасност по отношение на крайните СС точки в общата популация, както и при пациенти с диабет.

Антитромботична терапия

- Необходими са повече данни за първичната СС профилактика при пациенти с T1DM.
- Бъдещите RCTs фаза 3, тествачи антитромботични лекарства за сърдечно-съдова профилактика, трябва да комбинират хомогенните хеморагични класификации, така че да направят сравним профила полза–риск от моно- или комбинирана терапия в различните проучвания.
- Профилът полза–риск на ASA за СС превенция при пациенти с диабет, документиран сигнификантни атеросклеротични лезии (периферни или коронарни) или висок калциев скор, но без анамнеза за инсулт или МИИ, трябва да бъде проучен допълнително в RCTs.
- Тъй като документирани микроваскуларни заболявания на бъбреците и/или очите предсказват независимо бъдещи СС събития, трябва да се прецени дали пациентите с диабет с микроваскуларно заболяване и без анамнеза за MACE биха имали полза от ранна първична профилактика.
- Трябва да се докаже в достатъчни по мощност, изпитвания за превъзходство, базирани на ефикасност RCTs дали 12-месечната DAPT след ОКС може да бъде намален до по-кратък период при пациенти с диабет, като се използват SAPT с ASA или с инхибитор на P2Y₁₂.
- Трябва да се установи оптималната продължителност на TAT след ОКС при пациенти с диабет и ПМ.

Многофакторен подход

- Остава да бъде установен оптимален протокол за интервенция целящ подобряване на придържането, особено за пациенти с диабет и коморбидности, както и за по-възрастното население.
- Половите и етническите различия по отношение на ефикасността на многофакторните интервенции се нуждаят от оценяване.
- Необходима е оценка на приложенията за електронно здравеопазване за подобряване на придържането към променения начина на живот и медикаментите, като също така се оценят клиничните резултати при пациенти със ССЗ и диабет.

Лечение на коронарната артериална болест

- Има нужда да бъде установен оптималния гликемичен контрол и вътре-болничните анти-гликемични стратегии по отношение на изхода от ОКС и стабилната КАБ, както и след коронарна реваскуларизация.
- Необходими са RCTs, за да се определи дали те могат да намалят разликата в резултатите между CABG и PCI, въпреки че DES от по-ново поколение са подобрили резултатите при пациенти с диабет.
- Няма пряко сравнение в RCT, фокусирано върху реваскуларизацията при пациенти с диабет и стволова коронарна болест.
- Липсват убедителни данни при пациенти с КАБ и T1DM.
- Ефектът от противовъзпалителните стратегии при пациенти с диабет трябва да бъде оценен в специализирани проучвания.

Сърдечна недостатъчност

- Трябва да бъде проучен ефектът на финеренон върху сърдечно-бъбречните крайни точки при пациенти с диабет и HFrEF или HFpEF.
- Необходими са повече механистични проучвания, за да се разбере по-добре как инхибиторите на SGLT2 намаляват случаите на СН.
- Необходими са изследвания за насочване на ОМТ при пациенти със СН и T1DM.
- Трябва да се определи прогностичната полза от скрининга за СН с BNP/NT-proBNP при асимптомни пациенти с диабет.

Аритмии

- Необходими са по-добри доказателства относно рисковете от предсърдни и камерни аритмии, свързани с T1DM, и как те трябва да бъдат овладени оптимално.
- Оптималните методи за скрининг и лечение на пациенти с диабет все още се нуждаят от дефиниране в RCTs.

- Ролята на ПМ при диабет трябва да бъде оценена в CVOTs.
- Дали инхибиторите на SGLT2 намаляват риска от СС смърт чрез редукация на риска от камерни тахикардии трябва да бъдат оценени по-прецизно.

Хронично бъбречно заболяване

- Трябва да се проучат СС и бъбречните ефекти от използването на нестероидни MRAs при пациенти с ХБЗ в комбиниран режим включващ ACE-I/APB + SGLT2-инхибитор.
- Трябва да се изследват нетните ползи от антиагрегантната терапия при пациенти с диабет и ХБЗ със и без ACC3.

Болести на аортата и периферните артерии

- Необходимо е да се оценят честотата и режимът на съдов скрининг при пациенти с диабет.
- Необходими са специфични изпитвания, за да се помогне на клиницистите да изберат различни фармакологични стратегии според наличието на ПАБ.

Диабет тип 1

- Необходимо е да се оцени всеобхватното кардиопротективно лечение при пациенти с ранно начало на T1DM.
- Ролята на подобряването на инсулиновата резистентност и използването на допълнителни терапии за намаляване на СС риск все още подлежи на изясняване.
- Липсват проучвания на интервенцията в начина на живот при пациенти с T1DM и ССЗ.

Грижи ориентирани към пациента

- Необходимо е по-добро лечение на ССЗ при жени с диабет.
- Необходими са ефективни интердисциплинарни подходи за по-добро управление на гликемичния контрол и минимизиране на риска от усложнения.
- Липсват данни за персонализация на мобилното здраве (mHealth) чрез оценка на това как индивидуалните фактори, като здравна грамотност, култура, социално-икономически статус, възраст, поведение и план за лечение, влияят върху ангажираността на пациентите с инструментите за mHealth и клиничните резултати.

16. Полови различия

Епидемиологични проучвания подсказват, че диабетът е по-силен рисков фактор за ССЗ при жените, отколкото при мъжете. Данни от големите CVOTs не подсказват полови различия на ползата от стратегиите за намаляване на СС риск при T2DM, т.е. лечението с SGLT2 инхибитори или GLP-1 RA. Въпреки че жените са недостатъчно представени в клиничните изпитвания, няма доказателства за специфични за пола препоръки за поведение при ССЗ при пациенти с диабет. Въпреки това, епидемиологичните данни и данните от реалния свят подсказват, че при жените е по-малко вероятно да се приложи показаната в препоръките терапия, отколкото при мъжете.^{835–837} Това трябва да се проучи в бъдещи проучвания. Ето защо, препоръчваме прилагането на стратегии за набиране на балансирани по пол участници в бъдещи CVOTs. Необходими са освен това предварително определени анализи, адресирани към половите различия. Най-важното е, че трябва да се положат всички усилия, за да се гарантира, че жените получават равни възможности за здравеопазване в лечението на ССЗ при диабет.

17. Послания "Какво да правим" и "Какво да не правим" от Препоръките

Таблица 12 "Какво да правим" и "Какво да не правим"

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за диагностициране на диабет		
Скринингът за диабет се препоръчва при всички лица със ССЗ, чрез използване на глюкоза на гладно и/или HbA1c.	I	A
Препоръчва се диагнозата диабет да се базира на HbA1c и/или плазмената глюкоза на гладно или на OGTT, ако има съмнения.	I	B
Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет		
Препоръчва се скрининг на пациенти с диабет за наличие на тежко TOD.	I	A
Препоръчва се да се оцени медицинската анамнеза и наличието на симптоми, предполагащи ACC3 при пациенти с диабет.	I	B
При пациенти с T2DM без симптоматична ACC3 или тежка TOD, се препоръчва оценка на 10-годишния риск от ССЗ чрез SCORE2-Diabetes.	I	B
Препоръки за намаляване на теглото при пациенти с диабет		
Препоръчва се хората с наднормено тегло или затлъстяване да се стремят да намалят теглото си и да увеличат физическите упражнения, за да подобрят метаболитния контрол и цялостния профил на риска от ССЗ.	I	A
Препоръка за хранене при пациенти с диабет		
Препоръчва се да се приеме средиземноморска или растителна диета с високо съдържание на ненаситени мазнини, за да се намали сърдечно-съдовият риск.	I	A
Препоръки за физическа активност/упражнения при пациенти с диабет		
Препоръчва се увеличаване на физическата активност (напр. ходене 10 минути дневно) при всички пациенти с T2DM със или без ССЗ. Оптималната е седмичната активност 150 минути с умерена интензивност или 75 мин. с изразен интензитет за издръжливост.	I	A
Препоръчва се адаптиране на физическите упражнения към придружаващите заболявания, свързани с T2DM, напр. уязвимост, невропатия или ретинопатия.	I	B
Препоръчва се въвеждане на структурирани физически тренировки при пациенти с T2DM и доказани ССЗ, напр. КАБ, HFpEF, HFmrEF, HFfrEF или ГМ за подобряване на метаболитния контрол, работния капацитет и качеството на живот, както и за намаляване на СС събития.	I	B
Препоръчват се упражнения за съпротивление в допълнение към упражненията за издръжливост най-малко два пъти седмично.	I	B
Препоръки за спиране на тютюнопушенето при пациенти с диабет		
Препоръчително е да се прекрати тютюнопушенето, за да се намали СС риск.	I	A
Препоръки за гликемични цели		
Препоръчва се да се прилага стриктен гликемичен контрол (HbA1c <7%) за намаляване на микроваскуларните усложнения.	I	A
Препоръчва се избягване на хипогликемия, особено при пациенти със ССЗ.	I	B
Препоръчва се индивидуализация на прицелните стойности на HbA1c според коморбидностите, продължителността на диабета и очаквана продължителност на живота.	I	C
Препоръки за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с диабет тип 2 и атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване за намаляване на сърдечно-съдовия риск		
Препоръчва се да се дава приоритет на употребата на понижавачи глюкозата агенти с доказани СС ползи последвани от агенти с доказана СС безопасност пред агенти без доказана СС полза или доказана СС безопасност	I	C
Инхибитори на натрий-глюкозен ко-транспортър-2		
При пациенти с T2DM и ACC3 се препоръчват SGLT2 инхибитори с доказана СС полза за намаляване на СС събития, независимо от базалния или таргетния HbA1c и независимо от съпътстващите лекарства за понижаване на глюкозата.	I	A
Агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 рецептор		
GLP-1 RAs с доказани СС ползи се препоръчват при пациенти с T2DM и ACC3 за намаляване на СС инциденти, независимо от изходния или целевия HbA1c и независимо от едновременно глюкозопонижаващо лечение.	I	A
Препоръки за кръвно налягане при пациенти с диабет		
Скрининг за хипертония		
Редовни измервания на АН се препоръчват при всички пациенти с диабет за откриване и лечение на хипертония, за намаляване на СС риск.	I	A

Продължава

Лечебни цели		
Лечението с антихипертензивни лекарства се препоръчва при хора с диабет, когато офисното АН е $\geq 140/90$ mmHg.	I	A
Препоръчва се лечението на хипертония при пациенти с диабет да бъде индивидуално. Целта на АН е САН да бъде с прицелна стойност до 130 mmHg и при поносимост <130 mmHg, но не <120 mmHg. При по-възрастните хора (възраст >65 години), се препоръчва целта на САН да бъде 130–139 mmHg.	I	A
Лечение и оценка		
Промени в начина на живот (загуба на тегло при наднорменост, физическа активност, ограничаване на алкохола, ограничаване на натрия, повишена консумация на зеленчуци, използване на нискомаслени млечни продукти) се препоръчват при пациенти с диабет и хипертония.	I	A
Препоръчва се да бъде започнато лечение с комбинация от RAS инхибитор и КА или тиазиден/тиазидоподобен диуретик.	I	A
Препоръки при липидемия и диабет		
Липидни цели при пациенти с с диабет		
При пациенти с T2DM в умерен СС риск се препоръчва като таргет LDL-C $<2,6$ mmol/L (<100 mg/dL).	I	A
При такива във висок СС риск се препоръчва като таргет LDL-C $<1,8$ mmol/L (<70 mg/dL) и намаляване на LDL-C с най-малко 50%.	I	A
При пациенти с T2DM с много висок сърдечно-съдов риск се препоръчват таргетни стойности на LDL-C $<1,4$ mmol/L (<55 mg/dL) и намаляване на LDL-C с най-малко 50%.	I	B
При пациенти с T2DM, вторичната цел за не-HDL-C е $<2,2$ mmol/L (<85 mg/dL) при пациенти с много висок СС риск, а при пациенти с висок СС риск се препоръчват $<2,6$ mmol/L (<100 mg/dL).	I	B
Липидопонижаващо лечение при пациенти с диабет		
Статините се препоръчват като лечение на първи избор за понижаване на LDL-C при пациенти с диабет и над таргетните нива на LDL-C. Прилагането на статини се определя въз основа на СС рисков профил на пациентите и препоръчителните прицелни нива на LDL-C (или не-HDL-C).	I	A
Инхибитор на PCSK9 се препоръчва при пациенти с много висок СС риск, с персистиращи високи нива на LDL-C над целта, въпреки лечението с максимално поносима доза статин, в комбинация с езетимиб или при пациенти с непоносимост към статини.	I	A
Ако базиранят на статини режим не се понася в каквато и да е доза (дори след повторна провокация), трябва да се вземе предвид добавяне на PCSK9 инхибитор към езетимиб.	I	B
Препоръки за анти тромбозна терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром без показания за дългосрочна перорална антикоагулация		
ASA в доза 75–100 mg o.d. се препоръчва при пациенти с диабет и прекаран МИИ или реваскуларизация (CABG или стентирание).	I	A
При пациенти с ОКС и диабет, подложени на ПКИ, се препоръчва P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор (тикагрелор или прасугрел) в допълнение към ASA (75–100 mg o.d.), който продължава 12 месеца.	I	A
Клопидогрел 75 mg o.d. след подходящо натоварване (т.е. 600 mg или най-малко 5 дни вече на поддържаща терапия) се препоръчва в допълнение към ОКС за 6 месеца след коронарно стентирание при пациенти с ХКС, независимо от вида на стента, освен ако не е показана по-кратка продължителност, поради риск или настъпване на животозастрашаваща хеморагия	I	A
Клопидогрел се препоръчва като алтернатива при непоносимост към ASA.	I	B
При пациенти с диабет и ОКС, лекувани с DAPT, които са подложени на CABG и не се нуждаят от дългосрочна терапия с ОАК, се препоръчва възобновяване на P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор веднага щом се счита за безопасно след операцията и продължава до 12 месеца	I	C
Препоръки за анти тромботична терапия при пациенти с диабет и остър или хроничен коронарен синдром, и/или след-перкутанна коронарна интервенция, нуждаещи се от дългосрочна перорална антикоагулация		
При пациенти с ПМ получаващи антиагрегантна терапия, показани за антикоагулация и без противопоказания, с НОАК се препоръчват с предимство пред ВКА.	I	A
При пациенти с ОКС или ХКС и диабет, подложени на имплантиране на коронарен стент и имащи индикация за антикоагулация, се препоръчва за най-малко 1 седмица тройна терапия с ниска доза ASA, клопидогрел и ОАК, последвана от двойна терапия с ОАК и един, перорален, антиагрегантен агент.	I	A
Препоръки за стомашна протекция		
Когато в комбинация се използват анти тромботични лекарства, препоръките са за инхибитори на протонната помпа с цел предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия.	I	A
Ако се използва клопидогрел, омепразол и езомепразол не се препоръчват за стомашна протекция. предотвратяване на стомашно-чревна хеморагия.	III	B
Препоръки за многофакторен подход при пациенти с диабет		
Препоръчва се ранна идентификация и лечение на рискови фактори и коморбидности.	I	A
Препоръчва се многофакторен подход за лечение на T2DM с таргетни цели.	I	B
Препоръчват се мултидисциплинарни поведенчески подходи, които съчетават знанията и уменията на различни болногледачи.	I	C

Продължава

Препоръки за реваскуларизация при пациенти с диабет		
Препоръчва се прилагане на сходни техники за реваскуларизация (т.е. използване на DES и радиален подход за ПКИ, както и на лявата артерия мамария като графт за CABG) при пациенти с и без диабет.	I	A
Миокардна реваскуларизация при CCS се препоръчва, когато стенокардията персистира въпреки лечението с анти-ангинозни лекарства или при пациенти с документирана голяма зона на исхемия (>10% ЛК).	I	A
Препоръчва се пълна реваскуларизация при пациенти със STEMI без кардиогенен шок и с многоклонова КАБ.	I	A
Не се препоръчва рутинна незабавна реваскуларизация на невиновни лезии при пациенти с МИ и многоклонова болест, представящи се с кардиогенен шок.	III	B
Препоръки за гликемичен контрол при пациенти с диабет и остър коронарен синдром		
Препоръчва се оценка на гликемичния статус при първоначалната оценка при всички пациенти с ОКС.	I	B
Препоръчва се често мониториране на нивата на кръвната захар при пациенти с известен диабет или хипергликемия (дефинирана като нива на глюкозата $\geq 11,1$ mmol/L или ≥ 200 mg/dL).	I	C
Препоръки за скрининг и диагностика на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет		
Оценка при сърдечна недостатъчност		
При съмнение за СН се препоръчва измерване на BNP/NT-proBNP.	I	B
Препоръчва се системно обследване за симптоми и/или признаци на СН на всяка клинична среща при всички пациенти с диабет.	I	C
Диагностични тестове при всички пациенти със съмнение за сърдечна недостатъчност		
Препоръчва се 12-канална ЕКГ.	I	C
Препоръчва се трансторакална ехокардиография.	I	C
Препоръчва се рентген на гръдния кош.	I	C
Препоръчват се рутинни кръвни изследвания за коморбидности, включително пълна кръвна картина, урея, креатинин и електролити, функция на щитовидната жлеза, липиди и железен статус (феритин и TSAT).	I	C
Препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти с намалена фракция на изтласкване и диабет		
Препоръки за фармакологично лечение, показано при пациенти с HFrEF (NYHA клас II–IV) и диабет		
SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин или сотаглифлозин) се препоръчват при всички пациенти със HFrEF и T2DM, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт.	I	A
Сакубитрил/валсартан или ACE-I се препоръчват при всички пациенти със HFrEF и диабет, за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	A
Бета-блокери се препоръчват при пациенти със HFrEF и диабет за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	A
MRA's се препоръчват при пациенти с HFrEF и диабет, за да се намали рискът от хоспитализация за СН и смърт.	I	A
Интензивна стратегия за ранно започване на базирано на доказателства лечение (SGLT2 инхибитори, ARNI/ACE-I's, бета-блокери и MRA's), с бързо титриране нагоре до дефинирани от изпитването таргетни дози, които започват преди изписването и с чести последващи посещения през първите 6 седмици след хоспитализация за СН се препоръчва за намаляване на повторния прием или смъртността.	I	B
Препоръки за други лечения, показани при избрани пациенти с HFrEF (NYHA клас II–IV) и диабет		
При пациенти с диабет се препоръчва лечение с устройства, като ICD, CRT-P или CRT-D, както при общата популация с HFrEF.	I	A
APB се препоръчват при симптомни пациенти със HFrEF и диабет, които не понасят сакубитрил/валсартан или ACE-I's, с цел намаляване на риска от хоспитализация от СН и СС смърт.	I	A
Диуретици се препоръчват при пациенти със HFrEF и диабет с признаци и/или симптоми на конгестия с цел подобряване на симптомите, работния капацитет намаляване на хоспитализациите за СН.	I	C
Препоръки за лечение на сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет и левокамерна фракция на изтласкване над 40%		
Емпаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с T2DM и ЛКИФ >40% (HFmrEF и HFpEF), за намаляване на риска от хоспитализация за СН или СС смърт.	I	A
Препоръчват се диуретици при пациенти с HFpEF или HFmrEF и диабет с признаци и/или симптоми на застой на течности за подобряване на симптомите, физическия капацитет и хоспитализациите за СН.	I	C
Препоръки за глюкозопонижаващи лекарства при пациенти с диабет тип 2 с и без сърдечна недостатъчност		
Препоръки за глюкозопонижаващи лекарства за намаляване на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет тип 2 с или без сърдечна недостатъчност		
GLT2 инхибитори (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ертуглифлозин или сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с T2DM с множество рискови фактори за ACC3 или установено ACC3 за намаляване на риска от хоспитализация за СН.	I	A
SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин или сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с T2DM и HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт.	I	A

Продължава

Емпаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с T2DM и ЛКИФ >40% (HFmrEF и HFpEF) за намаляване на риска от хоспитализация за СН или СС смърт.	I	A
Препоръки за глюкозопонижаващи лекарства с повишен риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност при пациенти с тип 2 диабет		
Пиоглитазон е свързан с повишен риск от инцидентна СН при пациенти с диабет и не се препоръчва за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с риск от СН (или с предшестваща СН).	III	A
Инхибиторът на DPP-4 саксаглиптин се свързва с повишен риск от хоспитализация при пациенти с диабет и не се препоръчва за глюкозопонижаващо лечение при пациенти с риск от СН (или с предшестваща СН).	III	B
Препоръки за специално внимание при пациенти със СН и диабет		
Препоръчва се превключване от глюкозопонижаващо лечение със средства без доказана СС полза или доказана безопасност към средства с доказана СС полза	I	C
Препоръки, когато има предсърдно мъждене, при пациенти с диабет		
Скрининг за предсърдно мъждене при диабет		
Препоръчва се опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ при пациенти на възраст ≥65 години възраст.	I	B
Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ се препоръчва при пациенти с диабет <65 години (особено когато са налице други рискови фактори), тъй като пациентите с диабет проявяват по-висока честота на ПМ в по-млада възраст.	I	C
Антикоагулация за предсърдно мъждене при пациенти с диабет		
Перорална антикоагулация се препоръчва за превенция на инсулт при пациенти с ПМ и диабет, и с поне един допълнителен (CHA2DS2-VASc) рисков фактор за инсулт.	I	A
За предотвратяване на инсулт при ПМ се препоръчват НОАК с предимство пред ВКА, с изключение на пациенти с механични клапни протези или умерена до тежка митрална стеноза.	I	A
Препоръки при пациенти с хронична бъбречно заболяване и диабет		
Препоръчва се интензивно понижаване на LDL-C със статини или комбинация статин/ezetимиб.	I	A
Препоръчва се прицелно АН ≤130/80 mmHg за намаляване на риска от ССЗ и албуминурия.	I	A
Препоръчват се персонализирани прицелни стойности на HbA1c 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol), с таргет <7,0% (<53 mmol/mol), за намаляване на микроваскуларните усложнения, когато е възможно.	I	A
Препоръчва се максимално поносимата доза на ACE-I или APB.	I	A
При пациенти с T2DM и ХБЗ, с eGFR ≥20 mL/min/1.73 m ² се препоръчва SGLT2 инхибитор (канаглифлозин, емпаглифлозин или дапаглифлозин) ^d за намаляване на риска от ССЗ и бъбречна недостатъчност.	I	A
Финеренон се препоръчва в допълнение към ACE-I или APB при пациенти с T2DM и eGFR >60 mL/min/1.73 m ² с UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) или eGFR 25–60 mL/min /1.73 m ² и UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) за намаляване на СС инциденти и бъбречната недостатъчност.	I	A
GLP-1 RA се препоръчва при eGFR >15 mL/min/ 1.73 m ² за постигане на адекватен гликемичен контрол, поради ниския риск от хипогликемия и благоприятните ефекти върху теглото, СС риск и албуминурията.	I	A
Ниска доза ASA (75-100 mg o.d.) се препоръчва при пациенти с ХБЗ и ACC3.	I	A
Препоръчва се за пациентите с диабет изследване за бъбречно заболяване чрез оценка на eGFR, определена с CKD-EPI и UACR.	I	B
Лечение с интензивна медицина или първоначална инвазивна стратегия се препоръчва при хора с ХБЗ, диабет и стабилна умерена или тежка КАБ, поради сходните резултати.	I	B
Не се препоръчва комбинирана употреба на APB с ACE-I.	III	B
Препоръки за периферни артериални и аортни заболявания при пациенти с диабет		
Артериална болест на долните крайници при пациенти с диабет		
При пациенти с диабет и симптомна LEAD се препоръчва антиагрегантна терапия.	I	A
При пациенти с диабет и CLTI се препоръчва оценка на риска от ампутация; Wifl скорът е полезен за тази цел.	I	B
Тъй като пациентите с диабет и LEAD са изложени на много висок СС риск, препоръките са за таргетна стойност на LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) и намаляване на LDL-C с най-малко 50%.	I	B
Препоръчва се редовен скрининг за LEAD с клинична оценка и/или измерване на ABI.	I	C
Препоръчва се обучение върху грижите за краката при пациенти с диабет, и особено тези с LEAD, дори и когато са без симптоми. Ранното разпознаване на тъканната загуба и/или инфекция и насочването към мултидисциплинарен тим са задължителни, за да бъде подобро спасяването на крайниците.	I	C
ABI ≤0,90 е диагностично за LEAD, независимо от симптомите. При симптомни случаи се препоръчва допълнителна оценка, включително дуплекс ултразвук.	I	C
При повишен ABI (>1,40) се препоръчват други неинвазивни тестове, включително TBI или дуплекс ултразвук.	I	C
Дуплекс ултразвук се препоръчва като образен метод от първа линия за оценка на анатомията и хемодинамичния статус на артериите на долните крайници.	I	C

Продължава

В случай на CLTI се препоръчва реваскуларизация, когато е възможно, за спасяване на крайника.	I	C
Каротидна болест при пациенти с диабет		
При пациенти с диабет и заболяване на каротидната артерия се препоръчва прилагане на същата диагностична обработка и терапевтични стратегии (медицински, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без диабет.	I	C
Аортна аневризма при пациенти с диабет		
При пациенти с диабет и аортна аневризма се препоръчва прилагането на същите диагностични и терапевтични стратегии (медицински, хирургични или ендоваскуларни), както при пациенти без диабет.	I	C
Препоръки при пациенти с диабет тип 1 и сърдечно-съдова болест		
При пациенти с T1DM се препоръчва корекцията на глюкозопонижаващото лекарство да следва принципите на диабетния самоконтрол на пациента.	I	C
Препоръчва се избягване на хипогликемични епизоди, особено при тези с установено ССЗ.	I	C
Препоръки за персонализирани грижи при диабет		
При пациенти с диабет се препоръчват структурирани образователни програми за подобряване на знанията за диабета, гликемичния контрол, управлението на заболяването и овластяването на пациентите.	I	A
Препоръчва се грижа, ориентирана към пациента, за улесняване на споделения контрол и вземане на решенията в контекста на приоритетите и целите на личността.	I	C

©ESC 2023

ABI, глезенно-брахиален индекс; ACE-I, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; OKC, остър коронарен синдром; ПМ, предсърдно мъждене; APБ, ангиотензин-II рецепторен блокатор; ARNI, инхибитор на ангиотензин рецептор-неприлизин; ASA, ацетилсалицилова киселина; ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; BNP, B-тип натриуретичен пептид; АН кръвно налягане; CABG, аорто-коронарен байпас; КАБ, коронарна артериална болест; КА, калциев антагонисти; ХКС, хроничен коронарен синдром; CHA₂DS₂-VASc, Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или преходна исхемична атака (2 точки), Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); ХБЗ, хронично бъбречно заболяване; СКД-EPI, епидемиология на хронично бъбречно заболяване; CLTI, хронична исхемия, застрашаваща крайниците; CRT-D, сърдечна ресинхронизираща терапия с имплантируем дефибрилатор; CRT-P, сърдечна ресинхронизираща терапия-пейсмейкър; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, сърдечно-съдови заболявания; DAPT, двойна антитромбоцитна терапия; DES, отделящи лекарства стентове; DPP-4, дипептидил пептидаза-4; ЕКГ, електрокардиограма; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP-1 RA, глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c, гликиран хемоглобин; HDL-C, липопротеин-холестерол с висока плътност; CH, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LEAD, артериална болест на долните крайници; LDL-C, липопротеин с ниска плътност-холестерол; АК, лява камера; АК/ИФ, левокамерна фракция на изтласкване; МИ, миокарден инфаркт; MRA, минералкортикоиден рецепторен антагонист; HOAK, орален антикоагулант, който не е антагонист на витамин К; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA, Нюйоркска сърдечна асоциация; OAK, перорален антикоагулант; o.d., веднъж дневно; OGTT, орален тест за глюкозен толеранс; ПК/И, перкутанна коронарна интервенция; PCSK9, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; RAS, система ренин-ангиотензин; САН, систолично кръвно налягане; SCORE2–Diabetes, специфичен за диабет тип 2 10-годишен рисков резултат от ССЗ; SGLT2, натриево-глюкозен ко-транспортен-2; STEMI, инфаркт на миокарда с ST-елевация; T1DM, захарен диабет тип 1; T2DM, захарен диабет тип 2; TBI, палец-брахиален индекс; TOD, увреждане на таргетни органи; TSAT, насищане на трансферин; UACR, съотношение албумин към креатинин в урината; ВКА, витамин К антагонист; WIF, рана, исхемия, инфекция на краката.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

18. Качествени показатели

Качествените индикатори са средства, които могат да бъдат използвани за оценка на грижите, включително структури, процеси и резултати от грижите.⁸³⁸ Те могат също така да служат като механизъм за подобряване на придържането към препоръките чрез свързани инициативи за подобряване на качеството и сравнителен анализ на доставчиците на грижи.^{839,840}

Ролята на QIs за подобряване на грижите и изхода от ССЗ се признава все повече от здравните власти, професионалните организации, платците и обществеността.⁸³⁸

ESC разбират необходимостта от измерване и отчитане на качеството и резултатите от СС грижи и са установени методи за разработване на QIs на ESC за количествено определяне на грижите и резултатите при ССЗ.⁸³⁸ Към днешна дата ESC имат разработени пакети за QIs при редица ССЗ успоредно с написването на Препоръки за клиничната практика на ESC.⁸⁴¹⁻⁸⁴⁴

ESC цели да хармонизира своите QIs за различни СС състояния и да ги интегрира с регистрите на ESC, осигурявайки данни от реалния живот за моделите и резултатите от грижите за ССЗ в цяла Европа.⁸⁴⁵

19. Допълнителни данни

Допълнителни данни са налични в *European Heart Journal* онлайн.

20. Декларация за наличност на данни

Не са генерирани или анализирани нови данни в подкрепа на това изследване

21. Информация за авторите

Автори/Членове на работната група: Katharina Schütt, Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; Dirk Müller-Wieland, Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; Ramzi A. Ajjan, Clinical Population and Sciences Department, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom, Department of Diabetes and Endocrinology, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, United Kingdom; Manuel J. Antunes, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; Ruxandra M. Christodorescu, Department V Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy V. Babeş, Timișoara, Romania, Research Center Institute of Cardiovascular Diseases, Timișoara, Romania; Carolyn Crawford (United Kingdom), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; Emanuele Di Angelantonio, Department of Public Health and Primary Care University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, Health Data Science Centre, Human Technopole, Milan, Italy; Björn Eliasson, Institute of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; Christine Espinola-Klein, Department of Angiology, Center of Cardiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; Laurent Fauchier, Cardiology Department Centre Hospitalier Universitaire Trousseau, Université de Tours, Tours, France; Martin Halle, Preventive Sports Medicine and Sports Cardiology, Technical University of Munich, Muenchen, Germany; William G. Herrington, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Alexandra Kautzky-Willer, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, Institute for Gender Medicine, La pura

women's health resort Kamptal, Gars am Kamp, Austria; **Ekaterini Lambrinou**, Department of Nursing, Cyprus University of Technology, Limassol, Cyprus; **Maciej Lesiak**, 1st Department of Cardiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; **Maddalena Lettino**, Cardiothoracic and Vascular Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy; **Darren K. McGuire**, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States of America, Parkland Health and Hospital System, Dallas, United States of America; **Wilfried Mullens**, Cardiology, Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium, Faculty of Medicine and Life Sciences, University Hasselt, Hasselt, Belgium; **Bianca Rocca**, Section of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; and **Naveed Sattar**, School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.

22. Приложение

ESC Scientific Document Group

Включва рецензенти на документи и национални кардиологични дружества в ESC.

Рецензенти: Eva Prescott (CPG Review Co-ordinator) (Дания), Francesco Cosentino (CPG Review Co-ordinator) (Швеция), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Sotiris Antoniou (Великобритания), Riccardo Asteggiano (Италия), Iris Baumgartner (Швейцария), Sergio Buccheri (Швеция), Hector Bueno (Испания), Jelena Čelutkienė (Литва), Alaide Chieffo (Италия), Christina Christersson (Швеция), Andrew Coats (Великобритания), Bernard Cosyns (Белгия), Martin Czerny (Германия), Christi Deaton (Великобритания), Volkmar Falk (Германия), Brian A. Ference (Великобритания), Gerasimos Filippatos (Гърция), Miles Fisher (Великобритания), Heikki Huikuri (Финландия), Borja Ibanez (Испания), Tiny Jaarsma (Швеция), Stefan James (Швеция), Kamlesh Khunti (Великобритания), Lars Køber (Дания), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Basil S. Lewis (Израел), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), John William McEvoy (Ирландия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Richard Mindham (Великобритания), Lis Neubeck (Великобритания), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Gianfranco Parati (Италия), Agnes A. Pasquet (Белгия), Carlo Patrono (Италия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Amina Rakisheva (Кazahxстан), Xavier Rossello (Испания), Peter Rossing (Дания), Lars Ryden (Швеция), Eberard Standl (Германия), Lale Tokgozoglul (Турция), Rhian M. Touyz (Канада/Великобритания), Frank Visseren (Нидерландия), Massimo Volpe (Италия), Christiaan Vrints (Белгия), and Adam Witkowski (Полша).

Националните кардиологични дружества в ESC,

участвали активно в процеса на преразглеждане на Препоръките на ESC от 2023 г. за поведение при сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет: **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Lusine Hazarapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Andreas Zirlik; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Yasmin Rustamova; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, Michal Vrablík; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Morten Schou; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Riikka Lautamäki; **France:** French Society of Cardiology, Victor Aboyans; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Klimiashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Malte Kelm; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Gábor Kiss; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Berglind Libungan; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Maeve Durkan; **Israel:** Israel Heart Society,

Barak Zafrir; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Furio Colivicchi; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of **Kazakhstan**, Meiramgul Tundbayeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saadé; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jolita Badarienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana-Astra Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mustapha El Hattatoui; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Fabrice Martens; **North Macedonia:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Eva Cecilie Knudsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Paweł Burchardt; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branko Beleslin; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Emil Martinka; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Almudena Castro Conde; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Linda Mellbin; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, David Carballo; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Fathia Mghaieth; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Baris Gungor; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Stephen Wheatcroft; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Raisa Trigulova.

Комитет на ESC за препоръки при клиничната

практика (CPG): Eva Prescott (Chairperson) (Denmark), Stefan James (Co-Chairperson) (Sweden), Elena Arbelo (Spain), Colin Baigent (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Sergio Buccheri (Sweden), Borja Ibanez (Spain), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Agnes A. Pasquet (Belgium), Amina Rakisheva (Kazahxстан), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Ilonca Vaartjes (Netherlands), Christiaan Vrints (Belgium), Adam Witkowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

23. Благодарности

Председателите на работните групи благодарят на **Marlo Verket** за нейната подкрепа при координирането на този документ.

24. Препратки

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;**183**:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**103**:150–160. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1327–1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>

5. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019. Geneva, Switzerland, 1–36.
6. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 2011.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2021;**44**(Suppl 1):S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**:S5–S20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>
9. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, Jagannathan R, Eriksson K-F, Nilsson PM, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 2018;**41**:171–177. <https://doi.org/10.2337/dc17-1351>
10. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010;**33**:562–568. <https://doi.org/10.2337/dc09-1524>
11. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;**41**:2648–2668. <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>
12. Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019;**10**:1–15. <https://doi.org/10.4239/wjdv10.i1.1>
13. Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;**44**:2589–2625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
14. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;**311**:1225–1233. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1873>
15. Foteinopoulou E, Clarke CA, Pattenden RJ, Ritchie SA, McMurray EM, Reynolds RM, et al. Impact of routine clinic measurement of serum C-peptide in people with a clinician-diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021;**38**:e14449. <https://doi.org/10.1111/dme.14449>
16. Kietisiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariens RA, Ajjan RA. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:2609–2618. <https://doi.org/10.1111/dom.13848>
17. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2020;**43**:3117–3128. <https://doi.org/10.2337/dci20-0065>
18. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:16–38. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>
19. Bellis A, Mauro C, Barbato E, Ceriello A, Cittadini A, Morisco C. Stress-induced hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndrome: from molecular mechanisms to new therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:775. <https://doi.org/10.3390/ijms22020775>
20. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–2144. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09089-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09089-X)
21. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>
22. International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;**33**:676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
23. Harreiter J, Fadl H, Kautzky-Willer A, Simmons D. Do women with diabetes need more intensive action for cardiovascular reduction than men with diabetes? *Curr Diab Rep* 2020;**20**:61. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2>
24. Younoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;**369**:m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
25. Lowe VL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;**320**:1005–1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
26. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;**62**:905–914. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
27. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:1735–1742. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2790>
28. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019;**5**:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
29. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002488. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
30. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am College Cardiol* 2013;**61**:e78–e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
31. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
32. Zhou M, Liu J, Hao Y, Liu J, Huo Y, Smith SC, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:147. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0793-x>
33. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019;**140**:e294–e324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>
34. Gyberg V, De Baquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0296-y>
35. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1545–1551. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1545>
36. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**:145–150. <https://doi.org/10.2337/dc10-1206>
37. Preiss D, Sattar N. Diabetic microvascular complications as simple indicators of risk for cardiovascular outcomes and heart failure. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:555–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30097-3)
38. Tabák AG, Brunner EJ, Lindholm JV, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Sattar N, et al. Risk of macrovascular and microvascular disease in diabetes diagnosed using oral glucose tolerance test with and without confirmation by hemoglobin A1c: the Whitehall II cohort study. *Circulation* 2022;**146**:995–1005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430>
39. Mak K-H, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1795–1806. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
40. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
41. Chan JC, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020;**396**:2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)
42. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willett P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;**314**:52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
43. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;**380**:1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
44. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:588–597. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;**102**(Suppl 5S):S1–S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
46. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lieve M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2011;**18**:393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
47. Berkelmans GF, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FL, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;**40**:2899–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
48. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

49. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
50. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023 May 29;ehad260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>. Epub ahead of print.
51. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
52. Østergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, Taylor O, Pennells L, Kaptoge S, et al. Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIAbetes Lifetime per-spective model (DIAL2). *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:61–69. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac232>
53. Ling J, Koye D, Buizen L, Khunti K, Montvida O, Paul SK. Temporal trends in comorbidities and cardiometabolic risk factors at the time of type 2 diabetes diagnosis in the UK. *Diabetes Obes Metab* 2021;**23**:1150–1161. <https://doi.org/10.1111/dom.14323>
54. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;**171**:404–410. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2>
55. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Progr Cardiovasc Dis* 2019;**62**:306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
56. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
57. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:801–809. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70156-1)
58. Look AHEAD Research Group. Effects of intensive lifestyle intervention on all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes and overweight/obesity: results from the Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2022;**45**:1252–1259. <https://doi.org/10.2337/dc21-1805>
59. Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, Johnson KC, Pi-Sunyer X, White U, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation* 2020;**142**:2420–2430. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050941>
60. Wills AC, Arreola EV, Olaiya MT, Curtis JM, Hellgren MI, Hanson RL, et al. Cardiopulmonary fitness, BMI, mortality, and cardiovascular disease in adults with overweight/obesity and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2022;**54**:994–1001. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002873>
61. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;**391**:541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
62. Karjalainen JJ, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Piira O-P, Lepojärvi ES, Perkiömäki JS, et al. Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;**38**:706–715. <https://doi.org/10.2337/dc14-2216>
63. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;**41**:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
64. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>
65. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KV, 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. <https://doi.org/10.2337/dc17-2222>
66. Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland IJ, et al. Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;**154**:1309–1319.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024>
67. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;**372**:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
68. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
69. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;**384**:1719–1730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028198>
70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
72. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
73. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20813>
74. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;**273**:219–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
75. Carlsson LM, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, Taube M, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med* 2020;**383**:1535–1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002449>
76. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* 2021;**397**:1830–1841. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
77. Doumouras AG, Wong JA, Paterson JM, Lee Y, Sivapathasundaram B, Tarride J-E, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease: a population-based retrospective cohort study. *Circulation* 2021;**143**:1468–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052386>
78. Liakopoulos V, Franz J, n S, Svensson A-M, Miftaraj M, Ottosson J, Nfslund I, et al. Pros and cons of gastric bypass surgery in individuals with obesity and type 2 diabetes: nation-wide, matched, observational cohort study. *BMJ Open* 2019;**9**:e023882. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023882>
79. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
80. 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. <https://doi.org/10.7326/M16-0361>
81. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
82. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;**378**:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
83. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1335–1344. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2195>
84. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;**393**:447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
85. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;**399**:1876–1885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2)
86. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>
87. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>
88. Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation* 2019;**139**:2113–2125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401>
89. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1479–1490. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2478>
90. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
91. Millwood IY, Walters RG, Mei XV, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;**393**:1831–1842. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)

92. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;**349**:g4164. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4164>
93. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, Serag H, Golovko G, Khanipov K, et al. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: findings of the Pro-HEART trial. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1342–1348. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13213>
94. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;**37**(Suppl 1):S120–S143. <https://doi.org/10.2337/dc14-S120>
95. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am College Cardiol* 2020;**75**: 632–647. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>
96. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;**385**:1067–1077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>
97. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Tj A, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1285–1295. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3130>
98. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002495. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
99. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, De Gonzalez AB, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:959–967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
100. Hupin D, Roche F, Gremaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;**49**: 1262–1267. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306>
101. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johansson N, Johnson W, Kramer K, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1710>
102. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Björjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: the Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;**42**:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
103. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;**39**:2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
104. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:460–495. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
105. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2013;**36**:228–236. <https://doi.org/10.2337/dc12-0658>
106. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1334–1359. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213febf>
107. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:230–245. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
108. Kemps H, Kränkel N, Dörr M, Moholdt T, Wilhelm M, Paneni F, et al. Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: what to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:709–727. <https://doi.org/10.1177/2047487318820420>
109. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013;**113**:147–155. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2421-x>
110. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1270. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939>
111. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1213. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>
112. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KAM. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;**14**:18. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0436-0>
113. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med* 2019;**9**:147–157. <https://doi.org/10.1093/tbm/iby010>
114. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-based wearable activity trackers increase physical activity participation: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2019;**7**:e11819. <https://doi.org/10.2196/11819>
115. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;**31**: 1985–1992. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.030>
116. Murray EM, Whellan DJ, Chen H, Bertoni AG, Duncan P, Pastva AM, et al. Physical re-habilitation in older patients hospitalized with acute heart failure and diabetes: insights from REHAB-HF. *Am J Med* 2022;**135**:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.08.001>
117. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;**44**: 487–499. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>
118. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;**290**:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
119. Choi JW, Han E, Kim TH. Association of smoking cessation after new-onset type 2 diabetes with overall and cause-specific mortality among Korean men: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;**8**:e001249. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001249>
120. Kim MK, Han K, Kim B, Kim J, Kwon H-S. Effects of exercise initiation and smoking cessation after new-onset type 2 diabetes mellitus on risk of mortality and cardiovascular outcomes. *Sci Rep* 2022;**12**:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14603-1>
121. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:1411–1420. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu051>
122. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**: e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
123. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;**366**:l5275. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5980>
124. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1219–1228. <https://doi.org/10.1177/2047487319832975>
125. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2018;**121**:1105–1111. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.017>
126. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
127. UK Prospective Diabetes Study 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
128. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
129. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;**376**:419–430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
130. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: over-view. *Diabetes Care* 2014;**37**:9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
131. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of cardiovascular risk factors in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2016;**39**:1621–1630. <https://doi.org/10.2337/dc16-0502>
132. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**359**:1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
133. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:431–437. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
134. Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;**52**:2288–2298. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
135. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;**375**:481–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)

136. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper M, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;**55**:636–643. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2404-1>
137. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
138. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;**42**:1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dc19-0028>
139. Standl E, Stevens SR, Armstrong PW, Buse JB, Chan JC, Green JB, et al. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. *Diabetes Care* 2018;**41**:596–603. <https://doi.org/10.2337/dc17-1778>
140. Standl E, Stevens SR, Lokhygina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM, et al. Confirming the bidirectional nature of the association between severe hypoglycemic and cardiovascular events in type 2 diabetes: insights from EXSCEL. *Diabetes Care* 2020;**43**:643–652. <https://doi.org/10.2337/dc19-1079>
141. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, et al. 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. <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>
142. Hanssen NM, Kraakman MJ, Flynn MC, Nagareddy PR, Schalkwijk CG, Murphy AJ. Postprandial glucose spikes, an important contributor to cardiovascular disease in diabetes? *Front Cardiovasc Med* 2020;**7**:570553. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.570553>
143. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;**32**:381–386. <https://doi.org/10.2337/dc08-1671>
144. Kosiborod M. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;**47**:185–202. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.11.002>
145. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of in-insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;**17**:1337–1344. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015067>
146. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>
147. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC, Cesaro A, Vetrano E, Palmiero G, et al. Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence. *Diabetes Res Clin Practice* 2021;**178**:108959. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108959>
148. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**376**:1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
149. Stancoven A, McGuire DK. Preventing macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: glucose control and beyond. *Am J Cardiol* 2007;**99**:S5–S11. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.005>
150. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
151. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
152. Vviotti SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
153. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
154. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
155. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
156. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am College Cardiol* 2018;**72**:3200–3223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020>
157. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;**45**(Suppl 1):S144–S174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>
158. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;**373**:2247–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
159. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:1228–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
160. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
161. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;**394**:121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
162. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
163. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
164. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:653–662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
165. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
166. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;**298**:1180–1188. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>
167. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**:1670–1681. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>
168. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FL, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:134. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>
169. Lin M-H, Yang H-Y, Yen C-L, Wu C-Y, Jenq C-C, Kuo G, et al. Pioglitazone is associated with lower major adverse cardiovascular and cerebrovascular events than DPP4-inhibitors in diabetic patients with end-stage renal disease: a Taiwan Nationwide Cohort Study, 2006–2016. *J Clin Med* 2020;**9**:3578. <https://doi.org/10.3390/jcm9113578>
170. Rydén L, Thrañsdóttir I, Swedberg K. Adjudication of serious heart failure in patients from PROactive. *Lancet* 2007;**369**:189–190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60106-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60106-8)
171. McGuire DK, Abdullah SM, See R, Snell PG, McGavock J, Szczepaniak LS, et al. Randomized comparison of the effects of rosiglitazone vs. placebo on peak integrated cardiovascular performance, cardiac structure, and function. *Eur Heart J* 2010;**31**:2262–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq228>
172. Scirica BM, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;**369**:1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
173. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
174. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
175. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
176. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;**130**:1579–1588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
177. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;**385**:2067–2076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
178. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:126–135. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0103>
179. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352>
180. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients

- with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1155–1166. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
- 181.Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**: 723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
 - 182.Gore MO, McGuire DK. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcome assessments. *Eur Heart J* 2011;**32**:1832–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr019>
 - 183.UK Prospective Diabetes Study 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
 - 184.Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;**60**:1620–1629. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>
 - 185.Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang S, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:1–16. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>
 - 186.Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;**32**:1900–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>
 - 187.Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3137–3144. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs332>
 - 188.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. <https://doi.org/10.2337/dc14-1329>
 - 189.Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;**384**: 117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
 - 190.Tuttle KR, Brosius FC III, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes* 2021;**70**:1–16. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0040>
 - 191.Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6>
 - 192.Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;**75**:1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
 - 193.Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;**39**:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 - 194.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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337>
 - 195.Grenet G, Le H, Bejan-Angoulvant T, Erpeldinger S, Boussageon R, Kassai B, et al. Association between difference in blood pressure reduction and risk of cardiovascular events in a type 2 diabetes population: a meta-regression analysis. *Diabetes Metab* 2019;**45**:550–556. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.05.003>
 - 196.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. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
 - 197.Arima H, Anderson C, Omai T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, et al. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;**85**:1284–1285. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307856>
 - 198.Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am College Cardiol* 2012;**59**:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
 - 199.Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;**37**:1721–1728. <https://doi.org/10.2337/dc13-2334>
 - 200.Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
 - 201.Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Emrich I, et al. Renal outcomes and blood pressure patterns in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk. *J Hypertension* 2021;**39**:766–774. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002697>
 - 202.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 Hypertension* 2017;**35**:922–944. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001276>
 - 203.Illkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei G, Boucher RE, et al. The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;**43**:1878–1884. <https://doi.org/10.2337/dc19-2047>
 - 204.Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:1053–1064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
 - 205.Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
 - 206.Kastorini C-M, 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 College Cardiol* 2011;**57**: 1299–1313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
 - 207.Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvao J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;**11**:207. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>
 - 208.Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhauserer D, Stettler C, et al. 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. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>
 - 209.Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:730–743. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.162>
 - 210.Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. 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. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>
 - 211.Allhat Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group, The Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
 - 212.Wright JT, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;**168**:207–217. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.66>
 - 213.Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08090-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08090-X)
 - 214.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/B-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;**24**:2091–2096. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.12.2091>
 - 215.Östergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertension* 2008;**26**:2103–2111. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328310e0d9>
 - 216.Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am College Cardiol* 2010;**56**:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.046>
 - 217.Kunimura A, Himuro N, Fujiyoshi A, Segawa H, Ohnishi H, Saitoh S. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Res* 2019;**42**:669–680. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0234-6>
 - 218.Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus mono-therapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;**122**:290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
 - 219.Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**3**:CD009868. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>
 - 220.Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Dungen H-D, Lam CS, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;**42**:3741–3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>
 - 221.Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;**15**:737–749. <https://doi.org/10.1111/dom.12085>
 - 222.Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatzigeorgaki EE, Grassos CA, et al. Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2 inhibitors)

- bitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;**21**: 123–137. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00423-z>
223. Mazidi M, Rezaei P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
 224. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJ, Agarwal R, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation* 2021;**143**:1735–1749. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740>
 225. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2019;**139**:2089–2097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076>
 226. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019;**42**:693–700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>
 227. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**: 3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
 228. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;**72**:24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
 229. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;**386**:1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>
 230. Wright AK, Welsh P, Gill JM, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, et al. Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia* 2020;**63**:1542–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05169-6>
 231. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension: a scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2022;**43**: 4777–4788. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
 232. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;**310**:959–968. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
 233. Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**390**:2256–2265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32250-X)
 234. 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 Hypertension* 2016;**34**:613–622. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>
 235. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2014;**32**:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
 236. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;**371**: 1392–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
 237. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3147>
 238. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
 239. 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4537-3>
 240. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
 241. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:1173–1181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0)
 242. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30309-X)
 243. 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. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb>
 244. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, Nguyen HC, Georgiopoulos G, Motran L, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J* 2019;**40**: 3559–3566. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz114>
 245. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;**17**:112. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0942-8>
 246. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;**132**:691–718. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>
 247. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
 248. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**: 117–125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
 249. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
 250. Jones P, Kafonek S, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;**81**:582–587. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00965-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00965-X)
 251. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
 252. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;**5**:e000438. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2017-000438>
 253. Hero C, Rawshani A, Svensson A-M, Franzén S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;**39**:996–1003. <https://doi.org/10.2337/dc15-2450>
 254. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**: 2005–2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7)
 255. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:1733–1745. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703518>
 256. Moon J, Cohen Sedgh R, Jackevicius CA. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Quality Outcomes* 2021;**14**:e007480. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007480>
 257. Reston JT, Buelt A, Donahue MP, Neubauer B, Vagichev E, McShea K. Interventions to improve statin tolerance and adherence in patients at risk for cardiovascular disease: a systematic review for the 2020 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2020;**173**:806–812. <https://doi.org/10.7326/M20-4680>
 258. Ali AH, Younis N, Abdallah R, Shaer F, Dakroub A, Ayoub MA, et al. Lipid-lowering therapies for atherosclerosis: statins, fibrates, ezetimibe and PCSK9 monoclonal antibodies. *Curr Med Chem* 2021;**28**:7427–7445. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210222092628>
 259. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
 260. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>
 261. Semova I, Levenson AE, Krawczyk J, Bullock K, Williams KA, Wadwa RP, et al. Type 1 diabetes is associated with an increase in cholesterol absorption markers but a decrease in cholesterol synthesis markers in a young adult population. *J Clin Lipidol* 2019;**13**:940–946. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.008>
 262. Durairaj A, Sabates A, Nieves J, Moraes B, Baum S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its inhibitors: a review of physiology, biology, and clinical data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;**19**:58. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0556-0>
 263. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
 264. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**: 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
 265. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al.

- Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019;**62**:948–958. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>
266. Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, Wang H, Rosenson RS. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: an analysis from BANTING and BERNON. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:94. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01287-6>
 267. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bleedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**:1022–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
 268. Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Ray KK, Tinahones FJ, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol* 2020;**19**:14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-0991-1>
 269. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattar S, et al. Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011581. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011581>
 270. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, et al. 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. <https://doi.org/10.2337/dc08-1543>
 271. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarencio P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;**57**:267–272. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>
 272. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2020;**22**:5. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
 273. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencio P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;**206**:80–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>
 274. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
 275. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle J, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020;**22**:(Suppl 3):34–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
 276. Steg PG, Bhatt DL. The reduction in cardiovascular risk in REDUCE-IT is due to eicosapentaenoic acid in icosapent ethyl. *Eur Heart J* 2021;**42**:4865–4866. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab760>
 277. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;**78**:e157–e174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
 278. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
 279. ClinicalTrials.gov. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes among People with Cardiovascular Disease (ORION-4). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234> (19 April 2022)
 280. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;**7**:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
 281. Masson W, Lobo M, Lavalle-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Practice* 2020;**168**:108369. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108369>
 282. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJ, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;**388**:1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
 283. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. 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. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.111401>
 284. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000759>
 285. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am College Cardiol* 2021;**77**:1439–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>
 286. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5)
 287. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol* 2016;**39**:137–144. <https://doi.org/10.1002/clc.22518>
 288. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758–769. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
 289. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
 290. Rocca B, Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a new perspective. *Diabetes Res Clin Practice* 2020;**160**:108008. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108008>
 291. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
 292. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
 293. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:1133–1146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
 294. Parish S, Mafham M, Offer A, Barton J, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:2010–2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac179>
 295. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;**141**:1541–1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>
 296. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, Mejlal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;**387**:1385–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
 297. Denissen SJ, Van Der Aalst CM, Vonder M, Gratama JWC, Adriaansen HJ, Kuijpers D, et al. Screening for coronary artery calcium in a high-risk population: the ROBINSICA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1155–1159. <https://doi.org/10.1177/2047487320932263>
 298. Marwick TH, Whitmore K, Nicholls SJ, Stanton T, Mitchell G, Tonkin A, et al. Rationale and design of a trial to personalize risk assessment in familial coronary artery disease. *Am Heart J* 2018;**199**:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.jahj.2017.09.011>
 299. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 300. Jones WS, Mulder H, Wruock LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
 301. Current-Oasis 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;**363**:930–942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909475>
 302. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1309–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>
 303. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;**394**:1169–1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31887-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31887-2)
 304. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
 305. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation* 2020;**141**:1841–1854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>
 306. Lu H, Guan W, Zhou Y, Tang Z, Bao H. Cangrelor or clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2019;**10**:937–950. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0593-7>
 307. Abtan J, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, et al. Efficacy and safety of cangrelor in preventing periprocedural complications in patients with stable angina and acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the CHAMPION PHOENIX trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1905–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.046>
 308. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 309. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:3006–3016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325>
 310. Wiwiot D, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*

- Med 2007;357:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
311. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**: 1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
 312. Wiwiot SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061>
 313. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
 314. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;**35**: 2083–2093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>
 315. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non–ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;**110**:1202–1208. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B>
 316. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;**392**:940–949. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
 317. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**: 1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
 318. Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, Khan MZ, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circulation* 2020;**142**:1425–1436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046308>
 319. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am College Cardiol* 2016;**67**:2732–2740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>
 320. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;**390**:1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
 321. Hein R, Gross L, Aradi D, Rieber J, Hadamitzky M, Merkely B, et al. Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 2019;**15**: e513–e521. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01077>
 322. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;**367**: 2100–2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>
 - 322a. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;**388**:2015–2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X)
 323. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Jakubowski JA, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am College Cardiol* 2008;**52**:1968–1977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>
 324. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;**29**:21–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545>
 325. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
 326. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1540>
 327. Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae I-H, Lim D-S, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;**125**:505–513. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
 328. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–2026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589-1>
 - drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;**36**:1252–1263. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
 330. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003145. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145>
 331. Hong S-J, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D, et al. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1438–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036>
 332. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**381**:461–467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3)
 333. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
 334. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**319**:1677–1686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197>
 335. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am College Cardiol* 2011;**57**:672–684. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029>
 336. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shemp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
 337. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;**333**:726. <https://doi.org/10.1136/bmj.38947.697558.AE>
 338. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am College Cardiol* 2022;**79**:116–128. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028>
 339. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
 340. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wilkerson P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
 341. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
 342. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**: 1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
 343. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet J-P, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;**22**:33–46. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eur259>
 344. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:3757–3767. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732>
 345. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
 346. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;**375**:35–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603060>
 347. Soriano LC, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, Rodriguez LAG. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the United Kingdom. *Thromb Haemostasis* 2018;**118**:1101–1112. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923>
 348. Lanas A, García-Rodríguez L-A, Arroyo M-T, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;**55**:1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
 349. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
 350. Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
350. Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA* 2017;**317**:836–846. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0639>
 351. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
 352. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019;**157**:403–412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
 353. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016;**151**:1105–1112.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.054>
 354. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;**157**:682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
 355. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018;**320**:2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>
 356. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2017;**22**:142–152. <https://doi.org/10.1177/1074248416663647>
 357. Yang R, Xu H, Pedersen NL, Li X, Yu J, Bao C, et al. A healthy lifestyle mitigates the risk of heart disease related to type 2 diabetes: a prospective nested case-control study in a nationwide Swedish twin cohort. *Diabetologia* 2021;**64**:530–539. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05324-z>
 358. Mancini GJ, Maron DJ, Hartigan PM, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, et al. Lifestyle, glycosylated hemoglobin A1c, and survival among patients with stable ischemic heart disease and diabetes. *J Am College Cardiol* 2019;**73**:2049–2058. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.067>
 359. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;**10**: 112–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00327-2)
 360. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;**379**:633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
 361. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>
 362. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving H-H, et al. 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4642-y>
 363. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;**59**:2298–2307. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
 364. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;**378**:156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60698-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60698-3)
 365. Griffin SJ, Rutten GE, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ, et al. Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes in primary care: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:925–937. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30349-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30349-3)
 366. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:951–964. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30327-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3)
 367. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease—a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care* 2020;**43**: 726–733. <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
 368. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;**387**:967–977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
 369. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanec C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:497–507. <https://doi.org/10.1111/dom.13108>
 370. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:30–37. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70090-](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70090-)
 371. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, et al. Effect of a behavioral intervention strategy on sustained change in physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: the IDES_2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:880–890. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0922>
 372. Astin F, Luccock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;**105**:881–888. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750>
 373. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, et al. Practices to foster physician presence and connection with patients in the clinical encounter. *JAMA* 2020;**323**:70–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19003>
 374. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;**64**:527. <https://doi.org/10.1037/a0016830>
 375. Kim J, Hur M-H. The effects of dietary education interventions on individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**:8439. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168439>
 376. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, et al. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;**48**:414–421. <https://doi.org/10.1111/imj.13687>
 377. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;**11**:547–559. <https://doi.org/10.2147/PPA.1527277>
 378. Palmer MJ, Machiyama K, Wood S, Gubijev A, Barnard S, Russell S, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**3**:CD012675. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012675.pub3>
 379. Dobson R, Whittaker R, Jiang Y, Maddison R, Shepherd M, McNamara C, et al. Effectiveness of text message based, diabetes self management support programme (SMS4BG): two arm, parallel randomised controlled trial. *BMJ* 2018;**361**:k1959. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1959>
 380. Wändell PE, de Waard A-KM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: a systematic review. *Family Practice* 2018;**35**:383–398. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx137>
 381. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Röther J, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;**105**:667–671. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048>
 382. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
 383. Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B, BARI 2D Investigators. Presentation in patients with angiographically documented coronary artery disease and type II diabetes mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2012;**109**:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.004>
 384. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808>
 385. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:946–953. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02065-x](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02065-x)
 386. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;**12**:23. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-23>
 387. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15825>
 388. Young LH, Frans JT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.476>
 389. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ey014>
 390. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2227–2236. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
 391. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2007;**27**:841–849. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727120-00006>
 392. Bangalore S, Paskar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1254–1262. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.057>
 393. Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c. *Am Heart J* 2014;**168**:457–465.e2.

- <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.020>
394. Timmis AD, Chaitman BR, Cramer M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;**27**:42–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi495>
 395. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1174–1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)
 396. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;**352**:i438. <https://doi.org/10.1136/bmj.i438>
 397. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**141**:e779–e806. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766>
 398. Taggart DP, Audisio K, Gerry S, Robinson NB, Rahouma M, Soletti G Jr, et al. Single versus multiple arterial grafting in diabetic patients at 10 years: the Arterial Revascularization Trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:4644–4652. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac199>
 399. Nyström T, Sartipy U, Franzén S, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Miftaraj M, et al. PCI Versus CABG in Patients With Type 1 Diabetes and Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1441–1451.
 400. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients hospitalized to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;**42**:4638–4651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
 401. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**:1607–1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
 402. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:476–490. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954>
 - 402a. Newman JD, Anthopoulos R, Mancini GJ, Bangalore S, Reynolds HR, Kunichoff DF, et al. Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA trials. *Circulation* 2021;**144**:1380–1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439>
 403. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am College Cardiol* 2015;**65**:963–972. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.038>
 404. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Höfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:665–671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60648-1)
 405. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;**376**:1234–1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067>
 406. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, et al. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am College Cardiol* 2018;**72**:1989–1999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.089>
 407. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am College Cardiol* 2016;**67**:264–272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.082>
 408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;**377**:2419–2432. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>
 409. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
 410. Aggarwal B, Shah GK, Randhawa M, Ellis SG, Lincoff AM, Menon V. Utility of glycated hemoglobin for assessment of glucose metabolism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;**117**:749–753. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.060>
 411. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.22.2202>
 412. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;**37**:191–204. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306256>
 413. Henriksen EJ. A radical concept on caveolae and endothelial dysfunction in coronary microvascular disease in diabetes. *Diabetes* 2014;**63**:1200–1202. <https://doi.org/10.2337/db14-0057>
 414. Alabas O, Hall M, Dondo T, Rutherford MJ, Timmis A, Batin P, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;**71**:25–32. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207402>
 415. Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, Pączek P, Leszek P, Lelonek M, et al. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol* 2020;**78**:243–246. <https://doi.org/10.33963/KP.15189>
 416. Canto JG, Finch C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;**90**:248–253. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02463-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02463-3)
 417. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfreðsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. 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 College Cardiol* 2012;**60**:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.059>
 418. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Pinto MD, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010;**6**:102–110. <https://doi.org/10.2174/157339910790909413>
 419. Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC, Díaz R, Afzal R, Xavier D, et al. Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009;**157**:763–770. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.007>
 420. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;**117**:1018–1027. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740498>
 421. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. 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 College Cardiol* 1995;**26**:57–65. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-K](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-K)
 422. Zhao Y-T, Weng C-L, Chen M-L, Li K-B, Ge Y-G, Lin X-M, et al. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.194563>
 423. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 2005;**46**:178–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.052>
 424. Svensson A-M, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230>
 425. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
 426. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the 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* 2021;**42**:1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
 427. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;**42**:S115–S123. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.014>
 428. Aijan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, et al. Multicenter randomized trial of intermittently scanned continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in individuals with type 2 diabetes and recent-onset acute myocardial infarction: results of the LIBERATES trial. *Diabetes Care* 2023;**46**:441–449. <https://doi.org/10.2337/dc22-1219>
 429. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:4421–4432. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>
 430. Ritsinger V, Tanoglidis E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, et al. 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. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;**12**:23–32. <https://doi.org/10.1177/1479164114551746>
 431. Timmer JR, Ottavanger JP, de Boer M-J, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis-2 trial.
 432. Megaly M, Schmidt CW, Dworak MW, Garberich R, Stanberry L, Sharkey S, et al. Diabetic patients who present with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;**38**:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.08.003>
 433. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2021;**323**:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.021>
 434. Burgess SN, Juergens CP, Nguyen T, Leung M, Robledo KP, Thomas L, et al. Diabetes and incomplete revascularisation in ST elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 2021;**30**:471–480. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.928>
 435. Ullah VV, Saleem S, Zahid S, Sattar Y, Mukhtar M, Younas S, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;**19**:357–362. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1888716>

433. Burgess S, Juergens CP, Yang VV, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2021;**323**:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.021>
434. Burgess SN, Juergens CP, Nguyen T, Leung M, Robledo KP, Thomas L, et al. Diabetes and incomplete revascularisation in ST elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 2021;**30**:471–480. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.928>
435. Ullah W, Saleem S, Zahid S, Sattar Y, Mukhtar M, Younas S, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;**19**:357–362. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1888716>
436. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombol* 2019;**47**:462–466. <https://doi.org/10.1007/s1239-018-1794-z>
437. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
438. Tardif J-C, L'Allier PL, Fitchett DH. Management of acute coronary syndromes. *Can J Diabetes* 2018;**42**:S190–S195. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.029>
439. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2165–2175. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
440. Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgaard L, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VERDICT randomized controlled trial. *Circulation* 2018;**138**:2741–2750. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152>
441. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, et al. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:2267–2276. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.017>
442. Martínón-Martínez J, Alvarez Alvarez B, Gonzalez Ferrero T, Garcia-Rodeja Arias F, Otero García O, Cacho Antonio C, et al. Prognostic benefit from an early invasive strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS): evaluation of the new risk stratification in the NSTEMACS European guidelines. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:1464–1472. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01829-8>
443. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AW, Badings EA, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31490-3)
444. Li Y, Wang C, Nan Y, Zhao H, Cao Z, Du X, et al. Early invasive strategy for non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med Res* 2020;**48**:300060520966500. <https://doi.org/10.1177/0300060520966500>
445. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
446. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
447. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;**36**:1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
448. Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal complications in type 2 diabetes mellitus: a need to rethink. *Circulation* 2018;**138**:7–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035083>
449. Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;**24**:1614–1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>
450. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:412–419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>
451. 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
452. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.061>
453. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>
454. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, et al. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;**2015**:743503. <https://doi.org/10.1155/2015/743503>
455. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, et al. 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1186>
456. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>
457. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am College Cardiol* 2008;**52**:1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.062>
458. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;**124**:444–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
459. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgerisson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;**28**:612–616. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.612>
460. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;**241**:2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>
461. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 2000;**35**:1628–1637. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9)
462. van Melle JP, Bot M, De Jonge P, De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010;**33**:2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
463. 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>
464. Boonman-de Winter L, Rutten F, Cramer M, Landman M, Liem A, Rutten G, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;**55**:2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
465. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0883-4>
466. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of Newly Diagnosed Diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html> (21 April 2022)
467. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. 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. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>
468. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ehf.679>
469. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
470. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén 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. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>
471. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
472. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
473. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am College Cardiol* 2016;**68**:1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>
474. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFrEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;**31**:545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>
475. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
476. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>
 477. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
 478. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ehfj.566>
 479. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:352–380. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2115>
 480. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 2019;**42**:2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>
 481. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *Heart Fail* 2021;**9**:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>
 482. Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Gal TB, Böhm M, Chioncel O, et al. Biomarkers for the prediction of heart failure and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1162–1170. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2575>
 483. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:824–839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>
 484. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;**101**:S25–S28. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.016>
 485. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:537–541. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.022>
 486. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;**176**:611–617. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
 487. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1494>
 488. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;**350**:h910. <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>
 489. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;**13**:1–207. <https://doi.org/10.3310/hta13320>
 490. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;**400**:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
 491. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
 492. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;**141**:90–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
 493. Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin in DAPA-HF according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care* 2020;**43**:2878–2881. <https://doi.org/10.2337/dc20-1402>
 494. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
 495. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CS, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 2021;**143**:337–349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
 496. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:1203–1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
 497. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;**396**:819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
 498. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TD, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:713–722. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1713>
 499. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;**28**:568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
 500. Garg R, Yusuf S, Bussmann W, Sleight P, Uprichard A, Massie B, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;**273**:1450–1456. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420066040>
 501. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P, Group TS. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 1999;**34**:83–89. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00146-1)
 502. Moya L, Pfeffer M, Wun C, Davis B, Geltman E, Hayes D, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994;**15**(Suppl B):2–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl_B.2
 503. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M, et al. 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 College Cardiol* 2003;**41**:1529–1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00262-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00262-6)
 504. Vijayakumar S, Butler J, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. *Eur Heart J Suppl* 2019;**21**(Suppl A):A20–A27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy030>
 505. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;**10**:e003588. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588>
 506. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:584–603. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1697>
 507. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
 508. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am College Cardiol* 2012;**59**:1598–1603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.063>
 509. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, et al. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with β -blockers. *J Cardiac Fail* 2003;**9**:192–202. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2003.31>
 510. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.056>
 511. Erdmann E, Philippe L, Patricia V, Hermann W. 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. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00174-X)
 512. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
 513. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)
 514. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
 515. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:1414–1421. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02304-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02304-5)
 516. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ehfj.347>

517. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**: 2049–2057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
518. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, Carson P, Ferdinand K, Taylor M, et al. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation* 2007;**115**:1747–1753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644013>
519. Abdul-Rahim AH, Maclsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.074>
520. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149–158. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
521. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:137–155. <https://doi.org/10.1002/ehf.1369>
522. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
523. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, et al. Influence of diuretics on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2007;**13**:769–773. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.06.723>
524. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
525. Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace* 2019;**21**:1203–1210. <https://doi.org/10.1093/europace/euz114>
526. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:699–704. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.09.037>
527. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. 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**:e002560. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
528. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am College Cardiol* 2003;**42**:914–922. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00856-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00856-8)
529. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
530. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
531. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J, et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation* 2022;**146**:676–686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785>
532. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
533. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
534. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
535. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;**370**:1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
536. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:211–217. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00039-2)
537. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;**359**:2456–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>
538. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DV, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;**114**:397–403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347>
539. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Usman MS, Ferreira JP, Zannad F, et al. Sodium glucose co-transporter inhibitors and heart failure outcomes across different patient populations. *Eur Heart J* 2021;**42**:4887–4890. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab704>
540. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RH, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;**139**:2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
541. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;**142**:2205–2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>
542. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
543. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
544. Marso SP, Baeres FM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes with or without heart failure. *J Am College Cardiol* 2020;**75**:1128–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.063>
545. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
546. Lam CS, Ramasundarahettige C, Branch KR, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 2021;**145**:565–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934>
547. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and heart failure: the need for further evidence generation and practice guidelines optimization. *Circulation* 2020;**142**:1205–1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>
548. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ehf.657>
549. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260>
550. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, et al. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.008>
551. McMurray JJ, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny VV, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004>
552. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.005>
553. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:319–328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
554. Pratley RE, Husain M, Lingvay I, Pieber TR, Mark T, Saevereid HA, et al. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:156. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0960-8>
555. 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2345>
556. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1>
557. Ekström M, Schiöler L, Svensson A-M, Eeg-Olofsson K, Jonasson JM, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;**2**:e001076. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>
558. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:395–402. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162>
559. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;**312**:2668–2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>
560. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulphonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;**46**:145–154.

- <https://doi.org/10.1007/s00592-008-0090-3>
561. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4731>
 562. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>
 563. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;**362**:1463–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001122>
 564. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
 565. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8)
 566. 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. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:115–128. <https://doi.org/10.2165/11587580-000000000-00000>
 567. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
 568. Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, Mattheus M, George JT, Vedin O, et al. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2020;**41**:209–217. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz621>
 569. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;**102**:1014–1019. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.9.1014>
 570. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Im K, et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:989–998. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3030>
 571. Tse G, Lai ETH, Tse V, Yeo JM. Molecular and electrophysiological mechanisms under-lying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2016;**2016**:2848759. <https://doi.org/10.1155/2016/2848759>
 572. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdogan-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes* 2016;**7**:45. <https://doi.org/10.4239/wjdv7.i3.45>
 573. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;**292**:2495–2499. <https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2495>
 574. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:954–960. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02044-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02044-2)
 575. Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;**354**:1968–1969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04383-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04383-4)
 576. Gorenek B, Boriani G, Dan G-A, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;**20**:895–896. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euy051>
 577. Fauchier L, Boriani G, de Groot JR, Kreutz R, Rossing P, Camm AJ. Medical therapies for prevention of cardiovascular and renal events in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Europace* 2021;**23**:1873–1891. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eaab184>
 578. Rautio E, Gadler F, Gudbjörnsdóttir S, Franzén S, Rydén L, Svensson A-M, et al. Patients with type 2 diabetes have an increased demand for pacemaker treatment: a comparison with age- and sex-matched control subjects from the general population. *Diabetes Care* 2020;**43**:2853–2858. <https://doi.org/10.2337/dc20-0084>
 579. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2022;**43**:1–164. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
 580. Jansen HJ, Bohné LJ, Gillis AM, Rose RA. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease. *Heart Rhythm* 2020;**17**:147–159. <https://doi.org/10.1016/j.hrtho.2020.05.002>
 581. Reuter H, Grönke S, Adam C, Ribati M, Brabender J, Zobel C, et al. Sarcoplasmic Ca²⁺ release is prolonged in nonfailing myocardium of diabetic patients. *Mol Cell Biochem* 2008;**308**:141–149. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9622-3>
 582. Lamberts RR, Lingam SJ, Wang H-Y, Bollen IA, Hughes G, Galvin IF, et al. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:72. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-72>
 583. Sedgwick B, Riches K, Bageghni SA, O'Regan DJ, Porter KE, Turner NA. Investigating inherent functional differences between human cardiac fibroblasts cultured from non-diabetic and type 2 diabetic donors. *Cardiovasc Pathol* 2014;**23**:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.03.004>
 584. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;**107**:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.049>
 585. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;**82**:2N–9N. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00583-9)
 586. Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Kosiborod M, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:799–807. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30262-0)
 587. Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:157. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0953-7>
 588. Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01216-7>
 589. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;**25**:853–858. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>
 590. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;**108**:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>
 591. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
 592. Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke* 2014;**45**:1925–1931. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004900>
 593. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 2017;**120**:472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
 594. Patlolla SH, Lee H-C, Noseworthy PA, Wysokinski WE, Hodge DO, Greene EL, et al. Impact of diabetes mellitus on stroke and survival in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;**131**:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.049>
 595. Melduni RM, Lee H-C, Bailey KR, Miller FA Jr, Hodge DO, Seward JB, et al. Real-time physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: a prospective observational study. *Am Heart J* 2015;**170**:914–922. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.027>
 596. Karayannides S, Norhammar A, Landstedt-Hallin L, Friberg L, Lundman P. Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1759–1769. <https://doi.org/10.1093/eurpc/zwac093>
 597. 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80348-9)
 598. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;**117**:1255–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466>
 599. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am College Cardiol* 2012;**60**:1421–1428. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.030>
 600. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
 601. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.045>
 602. Liou Y-S, Yang F-Y, Chen H-Y, Jong G-P. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: a population-based nested case control study. *PLoS One* 2018;**13**:e0197245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197245>
 603. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;**141**:1227–1234. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183>
 604. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:126–135.

- <https://doi.org/10.1002/ehf.1663>
605. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am College Cardiol* 2021;**78**:142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
606. Neefs J, Van den Berg N, Limpens J, Berger W, Boekholdt S, Sanders P, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**231**:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
607. Du X, Ninomiya T, De Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp055>
608. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;**101**:634–638. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.025>
609. Gallagher C, Hendriks JM, Mahajan R, Middeldorp ME, Elliott AD, Pathak RK, et al. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;**14**:799–809. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1179581>
610. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
611. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;**32**:1851–1856. <https://doi.org/10.2337/dc09-0939>
612. Freedman B, Camm J, Kalkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;**135**:1851–1867. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>
613. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022;**24**:979–1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
614. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017;**19**:1589–1623. <https://doi.org/10.1093/europace/eux177>
615. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
616. Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, Pappone C, Santinelli V, Bunch TJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;**17**:1518–1525. <https://doi.org/10.1093/europace/euv214>
617. Bogossian H, Frommeyer G, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol* 2016;**214**:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.069>
618. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
619. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary Secondary Care. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;**99**:295–304. <https://doi.org/10.1160/TH07-08-0508>
620. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients ≥62 years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:A9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00247-1)
621. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546–554. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>
622. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am College Cardiol* 2019;**74**:1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>
623. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GY. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary inter-national guidelines. *Can J Cardiol* 2019;**35**:619–633. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.009>
624. Fauchier L, Bodin A, Bisson A. Editorial commentary: the CHA2DS2VASc score and its black and white items. *Trends Cardiovasc Med* 2019;**29**:392–393. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.012>
625. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, et al. Glycemic status and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a Danish cohort study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007030. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.007030>
626. Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;**147**:1103–1110. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2096>
627. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018;**35**:548–556. <https://doi.org/10.1111/dme.13600>
628. Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:442–448. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5224>
629. Plitt A, Zelniker TA, Park J-G, McGuire DK, Ruff CT, Antman EM, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58634 patients across four randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;**7**:f40–f49. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa120>
630. Fitzmaurice DA, Hobbs FR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;**335**:383. <https://doi.org/10.1136/bmj.39280.660567.55>
631. Pallisgaard JL, Schjerning A-M, Lindhardt TB, Prociak K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:621–627. <https://doi.org/10.1177/2047487315599892>
632. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036>
633. Lowres N, Neuback L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013;**110**:213–222. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0165>
634. Engdahl J, Andersson L, Mirkaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;**127**:930–937. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126656>
635. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;**398**:1498–1506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01637-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01637-8)
636. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
637. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
638. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:27410. <https://doi.org/10.1038/srep27410>
639. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Iwan F, Angoulvant D, Babuty D, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 non-gender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;**47**:1831–1836. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013253>
640. Shin SY, Han S-J, Kim J-S, Im SI, Shim J, Ahn J, et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
641. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;**138**:1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
642. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;**118**:2171–2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
643. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, et al. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:791–801. <https://doi.org/10.1111/jth.14692>
644. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana J-P, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;**26**:2142–2147. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi376>
645. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;**47**:161–168. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0157-9>
646. Eranti A, Kerola T, Aro AL, Tikkanen JT, Rissanen HA, Anttonen O, et al. Diabetes, glucose tolerance, and the risk of sudden cardiac death. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;**16**:51. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0231-5>
647. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;**177**:535–537. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.105>
648. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;**136**:205–212. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.90226>
649. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00298.x>
650. Secrest A, Becker D, Kelsey S, Laporte R, Orchard T. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset type 1 diabetes registries. *Diabet Med* 2011;**28**:293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.03111.x>

- <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03154.x>
651. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ III. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010;**16**:244–248. <https://doi.org/10.4158/EP09260.CR>
 652. NICE-Sugar Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;**367**:1108–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204942>
 653. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;**364**:818–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>
 654. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
 655. Laurita KR, Khan S, McMahon T, Dennis AT, Li V, Gaivin R, et al. Ventricular arrhythmias in mouse models of diabetic kidney disease. *Sci Rep* 2021;**11**:20570. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99891-9>
 656. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;**63**:1738–1747. <https://doi.org/10.2337/db13-0468>
 657. Hay L, Wilmschurst E, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diab Technol Therap* 2003;**5**:19–26. <https://doi.org/10.1089/152091503763816427>
 658. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 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). *Europace* 2015;**17**:1601–1687. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euv319>
 659. Ruwald MH, Zareba W, Jons C, Zhang C, Ruwald A-CH, Olshansky B, et al. Influence of diabetes mellitus on inappropriate and appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy and mortality in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT) Trial. *Circulation* 2013;**128**:694–701. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002472>
 660. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications* 2003;**17**:169–178. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(02\)00206-4](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00206-4)
 661. Kobayashi S, Nagao M, Asai A, Fukuda I, Oikawa S, Sugihara H. Severity and multiplicity of microvascular complications are associated with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2018;**9**:946–951. <https://doi.org/10.1111/jdi.12772>
 662. Molon G, Costa A, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Barbieri E, et al. Relationship between abnormal microvolt T-wave alternans and poor glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30**:1267–1272. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00849.x>
 663. O'Brien I, O'Hare J, Lewin I, Corral R. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986;**61**:957–967. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068054>
 664. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;**90**:878–883. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.2.878>
 665. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;**115**:387–397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
 666. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>
 667. Balcioglu S, Arslan U, Türkoğlu S, Özdemir M, Çengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 2007;**100**:890–893. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.106>
 668. Bissinger A, Ruxer J, Ahmed RB, Lubinski A. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2. *Arch Med Sci* 2014;**10**:1073–1077. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47819>
 669. Kuppermann N, Park J, Glatzer K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;**162**:544–549. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.6.544>
 670. Murphy N, Ford-Adams M, Ong K, Harris N, Keane S, Davies C, et al. Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;**47**:1940–1947. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1552-y>
 671. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;**53**:737–744. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0864-y>
 672. Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes Nutr Metab* 2001;**14**:63–65.
 673. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;**42**:3727–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>
 674. Light PE. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart fail-ure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3739–3740. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab563>
 675. Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, Chen Z, Letsas KP, Tse G, et al. Association between sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2022;**24**:20–30. <https://doi.org/10.1093/eurpace/ehab177>
 676. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;**395**:709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
 677. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;**3**:1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
 678. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;**385**:1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
 679. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;**380**:807–814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
 680. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;**351**:1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
 681. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2020;**97**:1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
 682. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
 683. Park JJ, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. *PLoS One* 2017;**12**:e0171106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171106>
 684. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;**75**:84–104. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
 685. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JF, Shahinfar S, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int* 2020;**98**:849–859. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.013>
 686. Park M, Hsu C-Y, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;**23**:1725–1734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012.02.0145>
 687. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;**54**:1720–1725. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00154.x>
 688. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;**180**:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.004>
 689. Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K-I, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;**82**:344–351. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.118>
 690. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;**18**:1731–1740. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414>
 691. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;**7**:1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
 692. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;**116**:85–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
 693. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;**347**:f5680. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5680>
 694. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:1119–1127. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.308>
 695. Zhu P, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Sudlow CL, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**:127–137. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050679>
 696. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One* 2017;**12**:e0173515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173515>
 697. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of

- individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2016;**4**: 829–839. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
698. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2181–2192. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
 699. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am College Cardiol* 2019;**73**:2961–2970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
 700. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;**290**:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
 701. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
 702. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, Krämer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Pressure Res* 2004;**27**:259–266. <https://doi.org/10.1159/000080241>
 703. Reith C, Staplin N, Herrington W, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* 2017;**18**:147. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0545-2>
 704. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2024–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0)
 705. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>
 706. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;**345**:861–869. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
 707. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:851–860. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
 708. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:870–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011489>
 709. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;**30**:1577–1578. <https://doi.org/10.2337/dc06-1998>
 710. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;**369**:1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
 711. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:22–31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
 712. Cherney DZ, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;**93**:231–244. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>
 713. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS program. *Am J Kidney Dis* 2021;**77**:23–34.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.018>
 714. The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:1788–1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
 715. Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Ridgway A, Wonnacott A, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *EClinicalMedicine* 2021;**41**:101163. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101163>
 716. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:2337–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708337>
 717. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;**17**:127. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>
 718. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:2219–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
 719. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:2252–2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
 720. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;**43**:474–484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
 721. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZ, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;**35**:1700–1711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
 722. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;**41**:2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>
 723. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am College Cardiol* 2021;**77**:1397–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044>
 724. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFREF patients treated with mineralocorticoid receptor antagonists: an analysis of DAPA-HF. *Heart Fail* 2021;**9**:254–264. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>
 725. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep* 2022;**7**:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>
 726. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;**45**:2991–2998. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>
 727. Weir MR, Slee A, Sun T, Balis D, Oh R, de Zeeuw D, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin CardioVascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J* 2021;**14**:1396–1402. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa133>
 728. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti K. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-I alone in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022;**5**:e00303. <https://doi.org/10.1002/edm2.303>
 729. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, et al. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;**10**:645–654. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00172-3)
 730. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;**39**:694–700. <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
 731. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong J, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;**50**:81–98. <https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>
 732. Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, et al. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet* 2013;**52**:373–384. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0046-9>
 733. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:605–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)
 734. ClinicalTrials.gov. FLOW: A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153> (4 March 2023)
 735. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Razavian M, Craig JC, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;**2**:CD008834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub4>
 736. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;**27**:2825–2832. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050535>
 737. ClinicalTrials.gov. Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease (ATTACK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796156> (19 April 2022)
 738. ClinicalTrials.gov. Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease (TRACK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969953> (19 April 2022)
 739. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1608–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>
 740. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
 741. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;**367**:2482–2494. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
 742. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelsohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-

- analysis. *Lancet* 2013;**382**:1268–1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-1)
743. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;**54**:619–637. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.004>
 744. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen C-Y, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt K-U, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2019–2032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>
 745. George C, Echouffo-Tcheuig JB, Jaar BG, Okpechi IG, Kengne AP. The need for screening, early diagnosis, and prediction of chronic kidney disease in people with diabetes in low- and middle-income countries—a review of the current literature. *BMC Med* 2022;**20**:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02438-6>
 746. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, Mark DB, O'Brien SM, Fleck JL, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916374>
 747. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017;**39**:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
 748. Keller K, Schmitt VH, Vosseler M, Brochhausen C, Münzel T, Hohen L, et al. Diabetes mellitus and its impact on patient-profile and in-hospital outcomes in peripheral artery disease. *J Clin Med* 2021;**10**:5033. <https://doi.org/10.3390/jcm10215033>
 749. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;**382**:1329–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
 750. Malyar NM, Freisinger E, Meyberg M, Lüders F, Gebauer K, Reinecke H, et al. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;**30**:1117–1122. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.033>
 751. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:3333–3341. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3333>
 752. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;**376**:2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
 753. Buso G, Aboyans V, Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**(2_suppl):114–124. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
 754. Beckman JA, Duncan SM, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, et al. Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation. *Circulation* 2019;**140**:449–458. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672>
 755. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;**40**:534–540. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312859>
 756. Walsh J, Hoffstad O, Sullivan M, Margolis D. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med* 2016;**33**:1493–1498. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>
 757. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;**58**:S1–S109.e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
 758. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfi). *J Vasc Surg* 2014;**59**:220–234. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>
 759. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
 760. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;**116**:1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
 761. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metab Res Rev* 2020;**36**:e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
 762. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexer-cise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018;**23**:116–125. <https://doi.org/10.1177/1358863X17751259>
 763. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276f6cb>
 764. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;**24**:1288–1299. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>
 765. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018;**137**:405–407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031>
 766. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
 767. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am College Cardiol* 2018;**71**:2306–2315. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
 768. Hinchliffe RJ, Brownrigg J, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2705>
 769. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1971–1984. <https://doi.org/10.1177/2047487319846999>
 770. Wu T-W, Chou C-L, Cheng C-F, Lu S-X, Wang L-Y. Prevalences of diabetes mellitus and carotid atherosclerosis and their relationships in middle-aged adults and elders: a community-based study. *J Formosan Med Assoc* 2021;**121**:1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.10.005>
 771. Lacroix P, Aboyans V, Criqui M, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, et al. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med* 2006;**11**:93–99. [https://doi.org/10.1191/1358863\(06\)vm677oa](https://doi.org/10.1191/1358863(06)vm677oa)
 772. Weyer GVV, Davis AM. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2015;**313**:192–194. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16804>
 773. Hussain MA, Bin-Ayee SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;**63**:1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.041>
 774. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;**11**:755–763. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70159-X)
 775. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;**29**:1330–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.011>
 776. Nikol S, Mathias K, Olinic DM, Blinc A, Espinola-Klein C. Aneurysms and dissections – what is new in the literature of 2019/2020 – a European Society of Vascular Medicine annual review. *Vasa* 2020;**49**:1–36. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000865>
 777. Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: a review of the mechanisms underlying the negative relationships. *Diab Vasc Dis Res* 2018;**15**:367–374. <https://doi.org/10.1177/1479164118780799>
 778. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;**137**:338–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>
 779. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am College Cardiol* 2019;**74**:1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>
 780. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015;**38**:316–322. <https://doi.org/10.2337/dc14-0920>
 781. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: a review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab* 2020;**46**:442–449. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.001>
 782. Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013;**56**:2401–2404. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3025-7>
 783. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS One* 2012;**9**:e1001321. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001321>
 784. Lind M, Svensson A-M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**372**:880–881. <https://doi.org/10.1056/nejmc1415677>
 785. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JJ, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;**353**:2643–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
 786. Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014;**37**:8. <https://doi.org/10.2337/dc13-2111>
 787. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the effect of glycemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019;**42**:1284–1289. <https://doi.org/10.2337/dc18-1613>
 788. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;**139**:1900–1912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454>
 789. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish

- National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med* 2011;**28**:1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03342.x>
790. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, et al. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: the Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation* 2016;**133**:1058–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844>
 791. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)
 792. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019;**68**:409–419. <https://doi.org/10.2337/db18-0515>
 793. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, Franzen S, Svensson A-M, Colombo M, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021;**64**:2001–2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05478-4>
 794. Teoh I, Elissa P, Schofield J. Cardiovascular risk management in type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2021;**21**:29. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01400-9>
 795. Wu N, Bredin SS, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, et al. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;**8**:253. <https://doi.org/10.3390/jcm8020253>
 796. Ciriack K, Coly G, Krishnaswami S, Patel SB, Kidambi S. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;**13**:84–90. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0114>
 797. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020;**27**:207. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000551>
 798. Guo J, Brooks MM, Muldoon MF, Naimi AI, Orchard TJ, Costacou T. Optimal blood pressure thresholds for minimal coronary artery disease risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;**42**:1692–1699. <https://doi.org/10.2337/dc19-0480>
 799. Lithovius R, Gordin D, Forsblom C, Saraheimo M, Harjutsalo V, Groop P-H; FinnDiane Study Group. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;**61**:1935–1945. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4648-5>
 800. Kalyani RR, Cannon CP, Cherrington AL, Coustan DR, De Boer IH, Feldman H, et al. Professional practice committee: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S3. <https://doi.org/10.2337/dc18-SPPC01>
 801. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016;**39**:1702–1710. <https://doi.org/10.2337/dc16-0691>
 802. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, Andersen HU, Thorsteinsson B, Madsbad S. Twelve-week treatment with liraglutide as add-on to insulin in normal-weight patients with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel study. *Diabetes Care* 2015;**38**:2250–2257. <https://doi.org/10.2337/dc15-1037>
 803. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1755–1761. <https://doi.org/10.1111/dom.13260>
 804. Fattah H, Vallon V. The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2018;**78**:717–726. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0901-y>
 805. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;**134**:370–379. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009>
 806. Lambrinou E, Hansen TB, Beulens JW. Lifestyle factors, self-management and patient empowerment in diabetes care. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**(2 suppl):55–63. <https://doi.org/10.1177/2047487319885455>
 807. Lambrinou E, Kyriakou M, Lakatamitou I, Angus N, Khatib R, Vellone E, et al. An integrative review on facilitators and barriers in delivering and managing injectable therapies in chronic conditions: a part of the ACNAP project 'injectable medicines among patients with cardiovascular conditions'. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2020;**19**:663–680. <https://doi.org/10.1177/1474515120939007>
 808. Jennings C, Astin F. A multidisciplinary approach to prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**(3 suppl):77–87. <https://doi.org/10.1177/2047487317709118>
 809. Chen Y, Tian Y, Sun X, Wang B, Huang X. Effectiveness of empowerment-based intervention on HbA1c and self-efficacy among cases with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021;**100**:e27353. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027353>
 810. Galati G, Sabouret P, Germanova O, Bhatt DL. Women and diabetes: preventing heart disease in a new era of therapies. *Eur Cardiol* 2021;**16**:e40. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.22>
 811. Deakin TA, McShane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**2**:CD003417. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003417.pub2>
 812. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Frøtheim 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 Services Res* 2012;**12**:213. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-213>
 813. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**9**:CD011798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011798.pub2>
 814. Tan SM, Han E, Quek RYC, Singh SR, Gea-Sánchez M, Legido-Quigley H. A systematic review of community nursing interventions focusing on improving outcomes for individuals exhibiting risk factors of cardiovascular disease. *J Adv Nursing* 2020;**76**:47–61. <https://doi.org/10.1111/jan.14218>
 815. Snaterse M, Dobber J, Jepma P, Peters RJ, Ter Riet G, Boekholdt SM, et al. Effective components of nurse-coordinated care to prevent recurrent coronary events: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;**102**:50–56. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308050>
 816. Carrington MJ, Zimmet PZ. Nurse co-ordinated health and lifestyle modification for reducing multiple cardio-metabolic risk factors in regional adults: outcomes from the MODERN randomized controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2022;**21**:26–35. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab042>
 817. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris S, Janssens SP, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care: a position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Primary Care Diabetes* 2021;**15**:31–51. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>
 818. Goldwater D, Wenger NK. Patient-centered care in geriatric cardiology. *Trends Cardiovasc Med* 2023;**33**:13–20. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.11.001>
 819. Ekman I, Wolf A, Olsson L-E, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J* 2012;**33**:1112–1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr306>
 820. Elissen AM, Hertoghs DF, Schaper NC, Bosma H, Dagnelie PC, Henry RM, et al. Differences in biopsychosocial profiles of diabetes patients by level of glycaemic control and health-related quality of life: the Maastricht Study. *PLoS One* 2017;**12**:e0182053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182053>
 821. Odgers-Jewell K, Ball L, Kelly J, Isenring E, Reidlinger D, 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. <https://doi.org/10.1111/dme.13340>
 822. 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;**2015**:CD010523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010523.pub2>
 823. Lewin S, Skea Z, Entwistle VA, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;**4**:CD003267. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003267>
 824. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, et al. Person-centered care—ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2011;**10**:248–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2011.06.008>
 825. Aquino JA, Baldoni NR, Flör CR, Sanches C, Oliveira CDL, Alves GCS, et al. Effectiveness of individual strategies for the empowerment of patients with diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Primary Care Diabetes* 2018;**12**:97–110. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.10.004>
 826. Cox DJ, Taylor AG, Singh H, Moncrief M, Diamond A, Yancy WS Jr, et 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. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.021>
 827. Schulman-Green D, Jaser SS, Park C, Whittemore R. A metasynthesis of factors affecting self-management of chronic illness. *J Adv Nursing* 2016;**72**:1469–1489. <https://doi.org/10.1111/jan.12902>
 828. Dunn JA, Chokron Garneau H, Filipowicz H, Mahoney M, Seay-Morrison T, Dent K, et al. What are patient preferences for integrated behavioral health in primary care? *J Primary Care Community Health* 2021;**12**:21501327211049053. <https://doi.org/10.1177/21501327211049053>
 829. Piepoli MF, Villani GQ. Lifestyle modification in secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**(3 suppl):101–107. <https://doi.org/10.1177/2047487317703828>
 830. Kyriakou M, Samara A, Philippou K, Lakatamitou I, Lambrinou E. A qualitative meta-synthesis of patients with heart failure perceived needs. *Rev Cardiovasc Med* 2021;**22**:853–864. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203091>
 831. 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**:e4112. <https://doi.org/10.2196/jmir.4112>
 832. McCarrier KP, Ralston JD, Hirsch IB, Lewis G, Martin DP, Zimmerman FJ, et al. Web-based collaborative care for type 1 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2009;**11**:211–217. <https://doi.org/10.1089/dia.2008.0063>
 833. Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nursing* 2009;**65**:2118–2130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05040.x>
 834. Wu H-C, Tan S, Yeh C, Wu S. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Sci* 2011;**8**:215–219. <https://doi.org/10.7537/marsj080311.39>
 835. Clayton JA, Gough MD. Sex as a biological variable in cardiovascular diseases: JACC focus seminar 1/7. *J Am College Cardiol* 2022;**79**:1388–1397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.050>
 836. Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease: JACC focus seminar 2/7. *J Am College Cardiol* 2022;**79**:1398–1406.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.065>
837. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC focus seminar 3/7. *J Am College Cardiol* 2022;**79**:1407–1425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>
 838. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**: 4–13. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa069>
 839. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;**379**:948–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1801495>
 840. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;**381**:252–263. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1813621>
 841. Arbelo EC, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation: Task Force for the development of quality indicators in atrial fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology (ESC): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021;**23**: 494–495. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab253>
 842. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet J-P, et al. 2020 update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**: 224–233. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa037>
 843. Aktaa S, Abidin A, Arbelo E, Burri H, Vernooij K, Blomström-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;**24**:165–172. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab193>
 844. Aktaa S, Gencer B, Arbelo E, Davos CH, Désormais I, Hollander M, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for cardiovascular disease prevention: developed by the working group for cardiovascular disease prevention quality indicators in collaboration with the European Association for Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1060–1071. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab160>
 845. Aktaa S, Yadegarfar ME, Wu J, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Quality of acute myocardial infarction care in England and Wales during the COVID-19 pandemic: linked nationwide cohort study. *BMJ Qual Saf* 2022;**31**:116–122. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2021-013040>

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат: Експарт Ком ЕООД

ЕКСПАРТ.КОМ
The next level