

# Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019)

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób sercowo-naczyniowych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD)

**Autorzy/członkowie Grupy Roboczej:** Francesco Cosentino\* (Przewodniczący ESC; Szwecja), Peter J. Grant\* (Przewodniczący EASD; Wielka Brytania), Victor Aboyans (Francja), Clifford J. Bailey<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Antonio Ceriello<sup>1</sup> (Włochy), Victoria Delgado (Holandia), Massimo Federici<sup>1</sup> (Włochy), Gerasimos Filippatos (Grecja), Diederick E. Grobbee (Holandia), Tina Birgitte Hansen (Dania), Heikki V. Huikuri (Finlandia), Isabelle Johansson (Szwecja), Peter Jüni (Kanada), Maddalena Lettino (Włochy), Nikolaus Marx (Niemcy), Linda G. Mellbin (Szwecja), Carl J. Östgren (Szwecja), Bianca Rocca (Włochy), Marco Roffi (Szwajcaria), Naveed Sattar<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Petar M. Seferović (Serbia), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Paul Valensi (Francja), David C. Wheeler<sup>1</sup> (Wielka Brytania)

**Recenzenci dokumentu:** Massimo Francesco Piepoli (Koordynator recenzentów ESC; Włochy), Kåre I. Birkeland<sup>1</sup> (Koordynator recenzentów EASD; Norwegia), Stamatis Adamopoulos (Grecja), Ramzi Ajjan (Wielka Brytania), Angelo Avogaro (Włochy), Colin Baigent (Wielka Brytania), Marianne Brodmann (Austria), Héctor Bueno (Hiszpania), Claudio Ceconi (Włochy), Ovidiu Chioncel (Rumunia), Andrew Coats (Wielka Brytania), Jean-Philippe Collet (Francja), Peter Collins (Wielka Brytania), Bernard Cosyns (Belgia), Carlo Di Mario (Włochy), Miles Fisher<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Dominique Hansen (Belgia), Arno Hoes (Holandia), Richard I.G. Holt<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Philip Home<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Hugo A. Katus (Niemcy), Kamlesh Khunti (Wielka Brytania), Michel Komajda (Francja), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Cecilia Linde (Szwecja), Roberto Lorusso (Holandia), François Mach (Szwajcaria), Christian Mueller (Szwajcaria), Franz-Josef Neumann (Niemcy), Frederik Persson<sup>1</sup> (Dania), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Giuseppe M.C. Rosano (Włochy/Wielka Brytania), Peter Rossing<sup>1</sup> (Dania), Lars Rydén (Szwecja), Evgeny Shlyakhto (Federacja Rosyjska), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania), William Wijns (Irlandia), Matthias Wilhelm (Szwajcaria), Bryan Williams (Wielka Brytania)

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich autorów zaangażowanych w przygotowanie wytycznych zostały opublikowane na stronie internetowej ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

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

<sup>1</sup> Reprezentant EASD.

Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej zostały wymienione w Załączniku.

Recenzenci wchodzący w skład Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz narodowych towarzystw kardiologicznych zostali wymienieni w Załączniku.

### Jednostki ESC zaangażowane w przygotowanie tego dokumentu

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

**Rady:** Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension

**Grupy Robocze:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Treść niniejszych wytycznych ESC została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na użycie komercyjne. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żaden sposób bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać poprzez złożenie pisemnego podania do wydawcy European Heart Journal, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: Oxford University Press (journals.permissions@oxfordjournals.org).

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez właściwe organy zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do prawidłowego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej i leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC podczas oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i prawidłowych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z nim oraz – jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne – z jego opiekunem. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organy zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych i w odniesieniu do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© The European Society of Cardiology 2019. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zgodę na publikację prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

**Tłumaczył:** lek. Kamil Polok

**Konsultowali:** prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Marianna Janion, dr hab. n. med. Wiktoria Wojciechowska

Suplement zawierający informacje źródłowe oraz szczegółowe omówienie danych, które stanowiły podstawę do opracowania niniejszych wytycznych, został opublikowany na stronie: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines), a jego polska wersja na stronach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego ([www.ptkardio.pl/Wytyczne-278](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278)) oraz „Kardiologii Polskiej” ([www.mp.pl/kardiologiapolska](http://www.mp.pl/kardiologiapolska))

## SPIS TREŚCI

1. Preambuła	12	6.2.3.2. Monitorowanie glikemii	26
2. Wprowadzenie	13	6.3. Ciśnienie tętnicze	26
3. Co nowego w wytycznych 2019?	14	6.3.1. Cele terapeutyczne	27
4. Diagnostyka cukrzycy i stanów przedcukrzycowych	14	6.3.2. Redukcja ciśnienia tętniczego	27
5. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę i osób ze stanem przedcukrzycowym	14	6.3.2.1. Wpływ zmian w stylu życia oraz zmniejszenia masy ciała	27
5.1. Cukrzyca i stan przedcukrzycowy a ryzyko sercowo-naczyniowe	18	6.3.2.2. Leczenie farmakologiczne	27
5.2. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę	18	6.3.2.3. Zmiany ciśnienia tętniczego przy leczeniu przeciwcukrzycowym	28
5.3. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego u osób ze stanem przedcukrzycowym	20	6.4. Lipidy	28
5.4. Ocena kliniczna uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego	20	6.4.1. Leki hipolipemizujące	29
5.4.1. Biomarkery	20	6.4.1.1. Statyny	29
5.4.2. Elektrokardiografia	20	6.4.1.2. Ezetymib	29
5.4.3. Badania obrazowe	20	6.4.1.3. Konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9	29
6. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę lub osób ze stanem przedcukrzycowym	23	6.4.1.4. Fibraty	30
6.1. Styl życia	23	6.5. Płytki krwi	30
6.1.1. Dieta	23	6.5.1. Kwas acetylosalicylowy	31
6.1.1.1. Węglowodany	23	6.5.1.1. Prewencja pierwotna	31
6.1.1.2. Tłuszcze	23	6.5.1.2. Prewencja wtórna	32
6.1.1.3. Białka	24	6.6. Postępowanie wieloczynnikowe	32
6.1.1.4. Warzywa, rośliny strączkowe, owoce oraz pełnoziarniste płatki zbożowe	24	6.6.1. Zasady postępowania wieloczynnikowego	32
6.1.1.5. Spożycie alkoholu	24	7. Leczenie choroby niedokrwiennej serca	33
6.1.1.6. Kawa i herbata	24	7.1. Leczenie farmakologiczne	34
6.1.1.7. Witaminy i mikroelementy	24	7.1.1. Skutki intensywnej kontroli glikemii	34
6.1.2. Aktywność fizyczna	24	7.1.1.1. UKPDS	34
6.1.3. Palenie tytoniu	24	7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE i VADT	34
6.2. Glukoza	25	7.1.1.3. DIGAMI 1 i 2	34
6.2.1. Docelowe poziomy glikemii	25	7.1.2. Leki przeciwcukrzycowe: nowe dane naukowe z badań oceniających sercowo-naczyniowe punkty końcowe	35
6.2.1.1. Dodatkowe docelowe poziomy glikemii	25	7.1.2.1. Doustne leki przeciwcukrzycowe	35
6.2.2. Leki przeciwcukrzycowe	26	7.1.2.1.1. Metformina	35
6.2.3. Sytuacje szczególne	26	7.1.2.1.2. Pochodne sulfonilomocznika oraz kwasu-karbamoilometylobenzoowego	35
6.2.3.1. Hipoglikemia	26	7.1.2.1.3. Inhibitor $\alpha$ -glukozydazy	35
		7.1.2.1.4. Tiazolidynediony	35

7.1.2.1.5. Insulina	36	12. Opieka skoncentrowana na pacjencie	59
7.1.2.2. Nowe leki przeciwcukrzycowe	36	12.1. Aspekty ogólne	59
7.1.2.2.1. Inhibitory DPP-4	36	13. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych	60
7.1.2.2.2. Agoniści receptora GLP-1	36	14. Załącznik	60
7.1.2.2.3. Inhibitory SGLT-2	37	15. Piśmiennictwo	65
7.1.2.3. Znaczenie niedawnych badań oceniających efekty sercowo-naczyniowe	40	<b>ZALECENIA</b>	
7.1.3. Swoiste leczenie sercowo-naczyniowe	40	Zalecenia dotyczące diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej	18
7.1.3.1. $\beta$ -blokery	40	Zalecenia dotyczące stosowania badań laboratoryjnych, elektrokardiografii, badań obrazowych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych chorych na cukrzycę	21
7.1.3.2. Blokery układu renina–angiotensyna–aldosteron	42	Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia u chorych na cukrzycę i u osób ze stanem przedcukrzycowym	24
7.1.3.3. Leki hipolipemizujące	42	Zalecenia dotyczące kontroli glikemii u chorych na cukrzycę	26
7.1.3.4. Nitraty oraz blokery kanałów wapniowych	42	Zalecenia dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę i osób ze stanem przedcukrzycowym	28
7.1.3.5. Inne leki przeciwniedokrwienne	42	Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u chorych z dyslipidemią	30
7.1.3.6. Leki przeciw płytkowe i przeciwzakrzepowe	42	Zalecenia dotyczące stosowania leczenia przeciw płytkowego w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę	31
7.1.3.6.1. Kwas acetylosalicylowy	43	Zalecenia dotyczące postępowania wieloczynnikowego u chorych na cukrzycę	33
7.1.3.6.2. Blokery receptora P2Y <sub>12</sub>	43	Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę	42
7.1.3.6.3. Bezpośrednie doustne antykoagulanty	43	Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę ze współwystępującymi ostrymi lub przewlekłymi zespołami wieńcowymi	43
7.1.3.6.4. Inne strategie leczenia przeciwkrzepliwego	44	Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej u chorych na cukrzycę	45
7.2. Rewaskularyzacja	44	Zalecenia dotyczące typu rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę ze współwystępującą stabilną chorobą niedokrwinną serca, anatomią tętnic wieńcowych odpowiednią dla obu typów zabiegów oraz małym przewidywanym ryzykiem zgonu okołozabiegowego	46
7.2.1. Przeskórne interwencje wieńcowe vs pomostowanie aortalno-wieńcowe	44	Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca u chorych na cukrzycę	49
7.2.2. Farmakoterapia uzupełniająca	47	Zalecenia dotyczące leczenia chorych na cukrzycę w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca	50
8. Niewydolność serca i cukrzyca	47	Zalecenia dotyczące leczenia arytmii u chorych na cukrzycę	52
8.1. Wartość prognostyczna cukrzycy w niewydolności serca	48	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia choroby tętnic obwodowych u chorych na cukrzycę	56
8.2. Mechanizmy dysfunkcji lewej komory w cukrzycy	48	Zalecenia dotyczące prewencji i leczenia przewlekłej choroby nerek u chorych na cukrzycę	58
8.3. Fenotypy dysfunkcji lewokomorowej w cukrzycy	49	Zalecenia dotyczące opieki skoncentrowanej na pacjencie u chorych na cukrzycę	59
8.4. Leczenie niewydolności serca w cukrzycy	49	Co należy robić, a czego nie robić	61
8.4.1. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz neprylizyny	49	<b>SPIS TABEL</b>	
8.4.2. $\beta$ -blokery	49	Tabela 1. Klasy zaleceń	12
8.4.3. Iwabradyna	49	Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych	12
8.4.4. Digoksyna	49	Tabela 3. Co nowego w wytycznych 2019?	15
8.4.5. Diuretyki	49	Tabela 4. Nowe zalecenia w wytycznych 2019	16
8.4.6. Urządzenia wszczepialne oraz leczenie chirurgiczne	50	Tabela 5. Aktualizacje wprowadzone w wytycznych 2019	17
8.5. Wpływ leków przeciwcukrzycowych na niewydolność serca	50	Tabela 6. Kryteria diagnostyczne cukrzycy oraz stanów przedcukrzycowych zgodnie z zaleceniami World Health Organization 2006/2011 oraz American Diabetes Association 2019	18
8.5.1. Metformina	50	Tabela 7. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę	20
8.5.2. Pochodne sulfonilomocznika	50	Tabela 8. Przegląd badań klinicznych z randomizacją	22
8.5.3. Tiazolidynediony	50	Tabela 9. Podsumowanie celów terapeutycznych w leczeniu chorych na cukrzycę	32
8.5.4. Inhibitory DPP-4	50	Tabela 10. Charakterystyka uczestników w badaniach oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków hipoglikemizujących	38
8.5.5. Agoniści receptora GLP-1	50	Tabela 11. Fenotypy niewydolności serca	48
8.5.6. Inhibitory SGLT-2	50		
9. Arytmie: migotanie przedsionków, arytmie komorowe oraz nagły zgon sercowy	51		
9.1. Migotanie przedsionków	51		
9.1.1. Cukrzyca a ryzyko udaru mózgu w migotaniu przedsionków	51		
9.2. Arytmie komorowe oraz nagły zgon sercowy	51		
9.2.1. Przedwczesne pobudzenia komorowe oraz napadowe częstoskurcze komorowe	51		
9.2.2. Utrwalone częstoskurcze komorowe	52		
9.2.3. Nagły zgon sercowy w cukrzycy	52		
10. Choroby aorty i naczyń obwodowych	53		
10.1. Choroby aorty	53		
10.2. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych	53		
10.2.1. Epidemiologia i przebieg naturalny	53		
10.2.2. Badania przesiewowe i diagnostyka	53		
10.2.3. Postępowanie w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych w cukrzycy	54		
10.3. Zwężenie tętnic szyjnych	55		
11. Przewlekła choroba nerek w cukrzycy	57		
11.1. Postępowanie	57		
11.1.1. Kontrola glikemii	57		
11.1.2. Nowe metody nefroprotekcji	57		

Tabela 12. Ocena ryzyka amputacji – klasyfikacja Wound, Ischaemia, and foot Infection (WIFI) . . . . . 54

Tabela 13. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek na podstawie oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego i albuminurii . . . . . 58

## SPIS RYCIN

Rycina 1. Wartości hazardu względnego dla naczyniowych punktów końcowych u osób wyjściowo z cukrzycą lub bez cukrzycy w oparciu o analizę danych 530 083 chorych . . . . . 19

Rycina 2. Wartości hazardu względnego dla choroby wieńcowej w podgrupach wydzielonych według klinicznie zdefiniowanych kategorii wyjściowego stężenia glukozy we krwi na czczo . . . . . 19

Rycina 3. Algorytm terapeutyczny u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym . . . . . 41

Rycina 4. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej . . . . . 46

Rycina 5. Badania przesiewowe w kierunku choroby tętnic kończyn dolnych u chorych na cukrzycę . . . . . 55

## SKRÓTY I AKRONIMY

**2hPG** (*2 h plasma glucose*) – stężenie glukozy w osoczu po 2 godzinach  
**ABI** (*ankle-brachial index*) – wskaźnik kostka–ramię  
**ABPM** (*ambulatory blood pressure monitoring*) – całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego  
**ACCORD** – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes  
**ACE** – Acarbose Cardiovascular Evaluation  
**ACEI** (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę  
**ACS** (*acute coronary syndrome*) – ostre zespoły wieńcowe  
**ADA** – American Diabetes Association  
**ADDITION** – Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care  
**ADOPT** – A Diabetes Outcome Progression Trial  
**ADVANCE** – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation  
**AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków  
**ARB** (*angiotensin receptor blocker*) – bloker receptora angiotensyny  
**ART** – Arterial Revascularization Trial  
**ASA** (*acidum acetylsalicylicum*) – kwas acetylosalicylowy  
**ASCEND** – A Study of Cardiovascular Events in Diabetes  
**ASCVD** (*atherosclerotic cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy  
**ATLAS-ACS TIMI 51** – Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51  
**BARI 2D** – Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes  
**BEST** – Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease  
**BIMA** (*bilateral internal mammary artery*) – tętnice piersiowe wewnętrzne  
**BMS** (*bare-metal stent*) – stent metalowy  
**BP** (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze  
**CABG** (*coronary artery bypass graft*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe  
**CAC** (*coronary artery calcium*) – uwapnienie tętnic wieńcowych  
**CAD** (*coronary artery disease*) – choroba niedokrwienna serca  
**CANVAS** – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study  
**CARDia** – Coronary Artery Revascularization in Diabetes  
**CARMELINA** – Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus  
**CAROLINA** – Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes  
**CCS** (*chronic coronary syndrome*) – przewlekłe zespoły wieńcowe  
**CE** (*cardiac event*) – zdarzenie sercowe  
**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** – niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (liczone podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską)  
**CHARISMA** – Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance  
**CHARM** – Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity  
**CHD** (*coronary heart disease*) – choroba niedokrwienna serca  
**CI** (*confidence interval*) – przedział ufności

**CKD** (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek  
**CLTI** (*chronic limb-threatening ischaemia*) – przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie  
**COMPASS** – Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies  
**CPG** (Committee for Practice Guidelines) – Komisja ds. Wytycznych Postępowania  
**CREDENCE** – Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation  
**CREST** – Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial  
**CRT** (*cardiac resynchronization therapy*) – terapia resynchronizująca  
**CRT-D** (*cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator*) – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora  
**CT** (*computed tomography*) – tomografia komputerowa  
**CTCA** (*computed tomography coronary angiography*) – angiografia tomografii komputerowej tętnic wieńcowych  
**CV** (*cardiovascular*) – sercowo-naczyniowy  
**CVD** (*cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa  
**CVOT** (*cardiovascular outcome trial*) – badanie oceniające wpływ terapii na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych  
**CVRF** (*cardiovascular risk factor*) – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego  
**DADDY-D** – Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?  
**DAPT** (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplatetkowa  
**DBP** (*diastolic blood pressure*) – rozkurczone ciśnienie tętnicze  
**DCCT** – Diabetes Control and Complications Trial  
**DECLARE-TIMI 58** – Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 trial  
**DES** (*drug-eluting stent*) – stent uwalniający lek  
**DEVOTE** – Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events  
**DIAD** – Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics  
**DIGAMI** – Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction  
**DiRECT** – Diabetes Remission Clinical Trial  
**DM** (*diabetes mellitus*) – cukrzyca  
**DPP-4** – dipeptydylopeptydaza-4  
**DYNAMIT** – Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes  
**EACTS** – European Association for Cardio-Thoracic Surgery  
**EAS** – European Atherosclerosis Society  
**EASD** – European Association for the Study of Diabetes  
**EDIC** – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications  
**EET** (*exercise electrocardiogram test*) – elektrokardiograficzne badanie wysiłkowe  
**eGFR** (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego  
**EKG** – elektrokardiogram  
**ELIXA** – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome  
**EMPA-REG OUTCOME** – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose  
**ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne  
**EXAMINE** – Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care

**EXCEL** – Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization trial

**EXSCel** – Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering

**FACTOR-64** – Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64

**FIELD** – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

**FOURIER** – Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

**FPG** (*fasting plasma glucose*) – stężenie glukozy w osoczu na czczo

**FREEDOM** – Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus

**GAMI** – Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction

**GLP-1** (*glucagon-like peptide-1*) – peptyd glukagonopodobny 1

**Harmony Outcomes** – Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease

**HAS-BLED** (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly*) – nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek/wątroby, udar mózgu, predyspozycja do krwawienia lub krwawienie w wywiadzie, niestabilne wartości INR, podeszły wiek (>65 lat), jednoczesne stosowanie leków/alkoholu

**HbA1c** – hemoglobina glikowana

**HDL-C** (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości

**HEART2D** – Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

**HF** (*heart failure*) – niewydolność serca

**HFmrEF** (*heart failure with mid-range ejection fraction*) – niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową

**HFpEF** (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

**HFrEF** (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową

**HR** (*hazard ratio*) – hazard względny

**hsTnT** (*high-sensitivity cardiac troponin T*) – wysokoczuła troponina T

**ICA** (*invasive coronary angiography*) – inwazyjna koronarografia

**ICD** (*implantable cardioverter defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

**IFG** (*impaired fasting glycaemia*) – nieprawidłowa glikemia na czczo

**IGT** (*impaired glucose tolerance*) – nieprawidłowa tolerancja glukozy

**IMPROVE-IT** – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

**J-DOIT3** – Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases

**KDIGO** – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

**LAD** (*left anterior descending coronary artery*) – gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej

**LDL-C** (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

**LEAD** (*lower extremity artery disease*) – przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych

**LEADER** – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

**Look AHEAD** – Action for Health in Diabetes

**LV** (*left ventricular*) – lewa komora

**LVEF** (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

**MACCE** – (*major adverse cardiovascular and cerebrovascular events*) – niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz zdarzenia naczyniowo-mózgowe

**MACE** (*major adverse cardiovascular events*) – poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

**MI** (*myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego

**MPI** (*radionuclide myocardial perfusion imaging*) – scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego

**MRA** (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptoru mineralokortykoidowego

**NAVIGATOR** – Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

**NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – bezpośredni doustny antykoagulant

**NNH** (*number needed to harm*) – liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego

**NNT** (*number needed to treat*) – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu

**NT-proBNP** (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

**ODYSSEY DM-INSULIN** – Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk

**ODYSSEY OUTCOMES** – Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

**OGTT** (*oral glucose tolerance test*) – doustny test tolerancji glukozy

**ORIGIN** – Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention

**PAD** (*peripheral arterial disease*) – choroba tętnic obwodowych

**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przezskórna interwencja wieńcowa

**PCSK9** (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

**PEGASUS-TIMI 54** – Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54

**PIONEER 6** – A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes

**PREDIMED** – Prevención con Dieta Mediterránea

**pre-DM** – stan przedcukrzycowy

**PROactive** – PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events

**PVD** (*peripheral vascular disease*) – choroba tętnic obwodowych

**RAAS** (*renin-angiotensin-aldosterone system*) – układ renina-angiotensyna-aldosteron

**RCT** (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją

**REDUCE-IT** – Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial

**REWIND** – Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes

**PR** (*relative risk*) – ryzyko względne

**SAVOR-TIMI 53** – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53

**SBP** (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

**SE** (*stress echocardiography*) – echokardiografia wysiłkowa

**SGLT2** (*sodium-glucose co-transporter 2*) – kotransporter sodowo-glukozowy 2

**SIMA** (*single internal mammary artery*) – pojedyncza tętnica piersiowa wewnętrzna

**SUSTAIN-6** – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes

**SYNTAX** – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery

**T1DM** (*type 1 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 1

**T2DM** (*type 2 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 2

**TBI** (*toe-brachial index*) – wskaźnik paluch-ramię

**TECOS** – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

**TOSCA.IT** – Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial

**UKPDS** – United Kingdom Prospective Diabetes Study

**VADT** – Veterans Affairs Diabetes Trial

**VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagonist witaminy K

**VT** (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

**WHO** (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

**WIFI** (*Wound, Ischaemia, and foot Infection*) – owrzodzenie, niedokrwienie i zakażenie w obrębie stopy

**TABELA 1. Klasy zaleceń**

Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć
IIb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

**TABELA 2. Poziom wiarygodności danych naukowych**

poziom A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

**SŁOWA KLUCZOWE**

choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, czynniki ryzyka, epidemiologia, leczenie farmakologiczne, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, podejście skoncentrowane na pacjencie, postępowanie terapeutyczne, profilaktyka, rewaskularyzacja, stan przedcukrzycowy

**1. Preambuła**

Wytyczne podsumowują dostępne dane naukowe, aby wspierać personel medyczny w wyborze najlepszych strategii postępowania u indywidualnego pacjenta z określoną chorobą. Wytyczne i ich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Niezależnie od tego ostateczne decyzje dotyczące indywidualnego chorego musi podejmować – adekwatnie do sytuacji oraz w uzgodnieniu z pacjentem bądź z jego opiekunem – zajmujący się nim specjalista.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe wydały bardzo wiele wytycznych. Z uwagi na ich istotny wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych wprowadzono kryteria jakościowe, tak aby proces ich przygotowywania był przejrzysty dla późniejszych użytkowników. Regulacje obowiązujące w przygotowywaniu i wydawaniu wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

ESC prowadzi wiele rejestrów, które odgrywają kluczową rolę w ocenie procesów diagnostyczno-terapeutycznych, efektywności wykorzystywania zasobów i przestrzegania wytycznych. Rejestry te służą lepszemu zrozumieniu prakty-

ki klinicznej w Europie i na świecie dzięki danym zgromadzonym podczas rutynowej praktyki klinicznej.

Wytyczne przygotowywane są wraz z dodatkowymi materiałami edukacyjnymi dopasowanymi do środowiskowych i zawodowych potrzeb kardiologów i specjalistów w dziedzinach pokrewnych. Zbieranie wysokiej jakości danych obserwacyjnych w odpowiednich odstępach czasu od wydania wytycznych ESC pomaga oceniać stopień ich wdrożenia, zwłaszcza w odniesieniu do głównych punktów końcowych, zdefiniowanych przez Komisje ds. Edukacji i ds. Wytycznych ESC, a także członków odpowiedzialnych za nie Grup Roboczych.

Członkowie Grupy Roboczej odpowiedzialnej za niniejsze wytyczne zostali wybrani przez ESC z uwzględnieniem podgrup specjalistycznych, co pozwoliło zgromadzić reprezentację specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami ze schorzeniami, które stanowią przedmiot niniejszych wytycznych. Tak wybrana grupa ekspertów podjęła się wszechstronnego przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących postępowania w omawianych schorzeniach zgodnie z zasadami Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych oraz klasę zalecenia dla poszczególnych sposobów postępowania wyważono i uszeregowano zgodnie z określonymi przez ESC skalami, które przedstawiono w **TABELACH 1 i 2**.

Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i zrecenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów, uwzględniając wszelkie powiązania, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne lub rzeczywiste źródła takiego konfliktu. Deklaracje zostały zebrane w jeden plik, który jest dostępny na stronie ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/guidelines>). Zmiany, które powstawały w trakcie spisywania wytycznych, były zgłaszane do ESC i stanowiły podstawę aktualizacji tych oświadczeń. Grupa Robocza przygotowująca wytyczne otrzymała za tę pracę wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez finansowego udziału przedsiębiorstw branży medycznej.

CPG nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych. Odpowiada ponadto za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC podlegają szczegółowym recenzjom, które przeprowadzają CPG oraz eksperci zewnętrzni. Po uwzględnieniu koniecznych poprawek wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej akceptują wytyczne. Ostateczną wersję dokumentu aprobuje CPG, a na swoich łamach publikuje „European Heart Journal”. Wytyczne opracowano na podstawie starannej analizy aktualnej wiedzy naukowej i medycznej z uwzględnieniem dostępnych danych.

Proces przygotowania wytycznych ESC obejmuje także przygotowanie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania tych zaleceń, takich jak: skrócone wersje kieszonkowe, slajdy podsumowujące, foldery z kluczowymi informacjami, podsumowania dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne w formie aplikacji na urządzenia mobilne itd. Wersje te są ograniczone, a zatem w poszukiwaniu dokładniejszych informacji użytkownik powinien zawsze sięgać do pełnej wersji tekstu wytycznych, udostępnianej bez żadnych ograniczeń na stronach ESC i „European Heart Journal”. Narodowe towarzystwa wchodzące w skład ESC zachęca się do aprobowania, tłumaczenia i wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są potrzebne, ponieważ – jak udowodniono – to właśnie dzięki rzetelnemu stosowaniu rekomendacji klinicznych można poprawić wyniki leczenia.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni uwzględniać wytyczne ESC w swojej całościowej ocenie klinicznej, a także używać ich do planowania i realizacji strategii prewencyjnych, diagnostycznych i terapeutycznych w praktyce medycznej. Wytyczne ESC nie znoszą jednak, w jakimkolwiek zakresie, indywidualnej odpowiedzialności pracowników medycznych za podejmowanie właściwych decyzji – adekwatnych do stanu klinicznego danego pacjenta, a także uwzględniających jego opinię albo – jeśli to uzasadnione i konieczne – opinię jego opiekuna. Obowiązkiem pracownika medycznego jest ponadto zweryfikowanie przepisów i regulacji aktualnie obowiązujących w każdym z krajów, zanim zastosuje określony lek czy urządzenie medyczne.

## 2. Wprowadzenie

Niniejszy dokument jest trzecią edycją wytycznych opracowanych przez ESC w współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD) w celu dostarczenia zaleceń dotyczących leczenia oraz prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVD) u osób chorych na cukrzycę (DM) lub narażonych na jej rozwój. Poprzednie wytyczne poświęcone tej tematyce opublikowano na łamach „European Heart Journal” w 2013 roku. Oba dokumenty ukazały się w stosunkowo krótkim odstępie czasu, w którym jednak doszło do bezprecedensowego wzrostu liczby danych naukowych bardzo istotnych dla klinicystów w ich codziennej pracy. W tym czasie ogłoszono oraz opublikowano kilka badań dotyczących wpływu nowych leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (T2DM) na układ sercowo-naczyniowy (CV), których wyniki musiały się wydawać zwykłym obserwatorom tyleż ekscytujące, co zaskakujące. Ekscytujące, ponieważ poza tym, że spośród najnowszych badań wszystkie potwierdzały bezpieczeństwo tych leków u pacjentów z chorobami układu krążenia, kilka dostarczyło pierwszych ewidentnych dowodów na ich korzystny wpływ na ryzyko CV.

Zaskakujące z tego względu, że w tych samych badaniach stwierdzano występowanie działań niepożądanych, co utrudnia podejmowanie decyzji terapeutycznych. Jednym z naszych celów było podsumowanie czytelnikowi zbioru istotnych danych dotyczących tego tematu.

W innych kwestiach, oraz w skali globalnej, niewiele się zmieniło. Częstość występowania DM na świecie nadal wzrasta, sięgając 10% wśród mieszkańców krajów – takich jak Chiny lub Indie – w których upowszechnia się zachodni styl życia. Przyjmuje się, że w 2017 roku na T2DM chorowało około 60 milionów dorosłych Europejczyków, z czego połowa bez rozpoznania choroby, a jej wpływ na stan zdrowia CV chorego oraz jego potomstwa stawia przed systemem zdrowia publicznego kolejne wyzwania, na które w skali globalnej odpowiadają właściwe instytucje.

Te ogromne liczby każą przewidywać, że do 2045 roku T2DM rozwinie się u >600 milionów osób na całym świecie, a u podobnie licznej grupy zostanie rozpoznany stan przedcukrzycowy (pre-DM).<sup>1</sup> Wspomniane dane stanowią istotny problem dla krajów rozwijających się, w których to właśnie osoby napędzające wzrost gospodarczy są najbardziej zagrożone rozwojem T2DM oraz zgonem w następstwie przedwczesnej CVD. Świadomość specyficznych uwarunkowań związanych z wiekiem w momencie zachorowania, płcią oraz rasą – a szczególnie skutków T2DM dla kobiet (w tym wpływu czynników epigenetycznych oraz wewnątrzmacicznych na choroby niezakaźne) – pozostaje kwestią kluczową, lecz zrozumienie tego zagadnienia wymaga jeszcze dużego nakładu pracy. W końcu zaś skutki starzenia się społeczeństwa oraz chorób współistniejących wskazują na potrzebę zindywidualizowania kontroli ryzyka oraz zachęcania pacjentów do tego, by przejęli główną rolę w leczeniu swojej choroby.

W niniejszych wytycznych położono nacisk na dostarczenie informacji dotyczących aktualnego stanu wiedzy z zakresu profilaktyki i leczenia następstw DM w postaci powikłań CV. Naszym celem było skoncentrowanie się w głównej mierze na doniesieniach z ostatnich 5–6 lat i opracowanie poświęconego im zwięzłego dokumentu. Potrzebę bardziej szczegółowej analizy poszczególnych zagadnień omawianych w bieżących wytycznych można zaspokoić, sięgając do rozlicznych wytycznych opracowanych przez ESC oraz American Diabetes Association (ADA).

Czujemy się zaszczytni, że powierzono nam kierowanie zespołem autorów niniejszych wytycznych oraz że mogliśmy współpracować z uznanymi ekspertami w tej dziedzinie. Pragniemy podziękować wszystkim członkom Grupy Roboczej, którzy poświęcili nam swój czas i swoją wiedzę, ekspertom, którzy w dużej mierze przyczynili się do przyjęcia ostatecznej wer-

sji manuskryptu, oraz komitetom ESC i EASD, które nadzorowały realizację projektu. Na koniec składamy wyrazy wdzięczności zespołowi ds. wytycznych w European Heart House, w szczególności Veronice Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres oraz Laetitia Flouret, za ich wsparcie, dzięki któremu nasze prace mogły przebiegać sprawnie.

Francesco Cosentino i Peter J. Grant

### 3. Co nowego w wytycznych 2019?

Zob. **TABELE 3-5.**

### 4. Diagnostyka cukrzycy i stanów przedcukrzycowych

#### Najważniejsze informacje

- Badania w kierunku DM powinny obejmować oznaczenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) oraz wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c).
- Doustny test obciążenia glukozą (OGTT) jest niezbędny, by rozpoznać nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT).
- Chorych z rozpoznaną CVD powinno się poddawać badaniom przesiewowym obejmującym oznaczenie wartości HbA1c lub FPG; OGTT można wykonać, jeżeli wyniki FPG oraz HbA1c nie pozwalają na ustalenie rozpoznania.

Podstawą klasyfikacji DM oraz pre-DM (nieprawidłowa glikemia na czczo [IFG] oraz IGT) są wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz ADA. IFG oraz IGT, określane mianem stanów przedcukrzycowych, stanowią odzwierciedlenie naturalnego rozwoju choroby: od normoglikemii do T2DM. U osób z takim rozpoznaniem występuje najczęściej zmienność glikemii, co należy uwzględnić w badaniach. W diagnostyce DM i pre-DM można wykorzystywać różne metody (**TAB. 6.**)<sup>2-5</sup>

Chociaż kryteria diagnostyczne WHO i ADA są jednoznaczne, podczas wyboru metody diagnostycznej przy podejrzeniu DM należy uwzględnić istotne aspekty praktyczne. Zgodnie z pozostałymi wytycznymi ESC, które akceptują uwzględnianie w ocenie ryzyka stężenia lipidów we krwi pobranej nie na czczo, u większości chorych można ustalić rozpoznanie DM na podstawie wartości HbA1c we krwi pobranej o dowolnej porze dnia. Należy jednak mieć na uwadze pewne ograniczenia tej metody, takie jak zakłócenia wynikające z obecności wariantów hemoglobiny, anemii oraz dostępność testu w różnych częściach świata.

Zaleca się, by ustalać rozpoznanie DM na podstawie wartości HbA1c lub FPG, a w razie wątpliwości wykonać OGTT. Zaleca się powtarzać badania w celu potwierdzenia diagnozy. U chorych na CVD w diagnostyce DM i pre-DM wy-

korzystuje się zasadniczo identyczne metody: w pierwszej kolejności ocenia się glikemię na podstawie wartości HbA1c i/lub FPG, a w razie braku jednoznacznego rozpoznania należy wykonać OGTT,<sup>6-8</sup> którego wynik jako jedyny pozwala rozpoznać IGT. Dużą częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie potwierdziły liczne badania. W badaniu GAMI (Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction) u 2/3 osób bez zdiagnozowanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej rozpoznano DM lub pre-DM na podstawie wyniku OGTT.<sup>9</sup> W badaniach Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart<sup>10</sup> oraz EUROASPIRE IV<sup>11</sup> wykazano, że OGTT – w porównaniu z FPG oraz HbA1c – umożliwia rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u większej części chorych na CVD. Podobne wyniki uzyskano w badaniach dotyczących pacjentów przyjmowanych do szpitala w celu wykonania koronarografii.<sup>12</sup> OGTT nie powinno się wykonywać wcześniej niż 4–5 dni po incydencie ostrego zespołu wieńcowego (ACS), aby uniknąć wyników fałszywie dodatnich.<sup>13,14</sup>

#### Luki w danych naukowych

- Pomiar glikemii po 1 godzinie zamiast po 2 godzinach podczas OGTT w ramach diagnostyki DM i pre-DM wymaga walidacji.
- Ocena wpływu płci, pochodzenia etnicznego oraz wieku na kryteria diagnostyczne wymaga dalszych badań.
- Należy bezpośrednio porównać wartość predykcyjną oznaczenia HbA1c z pomiarami uzyskanymi podczas OGTT w kontekście twardych punktów końcowych u chorych na CVD.

### 5. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę i osób ze stanem przedcukrzycowym

#### Najważniejsze informacje

- Należy przeprowadzać rutynową ocenę mikroalbuminurii w celu identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem rozwoju zaburzeń czynności nerek lub CVD.
- Wykonanie spoczynkowego EKG jest wskazane u chorych na DM ze współwystępującym nadciśnieniem tętniczym oraz w razie podejrzenia CVD.
- Pozostałe badania – takie jak echokardiografia przekłatkowa, ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC) oraz wskaźnika kostkaramię (ABI) – można rozważyć w diagnostyce chorób strukturalnych serca lub jako czynniki modyfikujące ryzyko u osób obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem CVD.
- W stratyfikacji ryzyka CV nie zaleca się rutynowej oceny stężenia nowych biomarkerów.



**TABELA 3. Co nowego w wytycznych 2019?**

Zmiany w wytycznych		
2013	2019	
<b>docelowe wartości BP</b>		
Docelowa wartość BP wynosi <140/85 mm Hg dla wszystkich	Zaleca się zindywidualizowany dobór docelowych wartości BP Docelowa wartość SBP wynosi 130 mm Hg, przy dobrej tolerancji <130 mm Hg, ale nie <120 mm Hg U osób w wieku podeszłym (>65. rż.) docelowe SBP mieści się w zakresie 130–139 mm Hg DBP <80 mm Hg, ale nie <70 mm Hg	
	W trakcie leczenia można rozważyć utrzymywanie docelowego SBP <130 mm Hg u chorych obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń naczyniowomózgowych lub cukrzycową chorobą nerek	
<b>docelowe stężenie lipidów</b>		
W DM u chorych obciążonych dużym ryzykiem CV docelowe stężenie LDL-C wynosi <2,5 mmol/l (<100 mg/dl)	U chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV zaleca się docelowe stężenie LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)	
W DM u chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	U chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) U chorych na DM obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	
<b>leczenie przeciwpłytkowe</b>		
Nie zaleca się ASA w ramach prewencji pierwotnej w DM u chorych obciążonych małym ryzykiem CVD	ASA (75–100 mg/d) można rozważyć w ramach prewencji pierwotnej u chorych na DM obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem przy braku ewidentnych przeciwwskazań	
	Nie zaleca się ASA w ramach prewencji pierwotnej u chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CVD	
<b>leczenie obniżające glikemię</b>		
Metforminę należy rozważyć jako leczenie pierwszej linii u chorych na DM	Metforminę należy rozważyć jako leczenie pierwszej linii u otyłych chorych na T2DM bez CVD obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV	
<b>rewaskularyzacja</b>		
W DM zaleca się stosowanie DES zamiast BMS	U chorych z i bez DM (zob. wytyczne ECS/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2018 roku) zaleca się stosowanie tych samych metod rewaskularyzacji	
PCI można rozważyć jako alternatywę dla CABG u chorych na DM i mniej złożoną CAD (SYNTAX score ≤22)	jedno- lub dwunaczyniowa CAD bez zajęcia proksymalnego odcinka LAD	
	CABG	PCI
	jedno- lub dwunaczyniowa CAD z zajęciem proksymalnego odcinka LAD	
	CABG	PCI
	trójnaczyniowa CAD o małej złożoności	
	CABG	PCI
CABG zaleca się w złożonej CAD (SYNTAX score >22)	CAD z zajęciem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, o małej złożoności	
	CABG	PCI
	trójnaczyniowa CAD o pośredniej lub dużej złożoności	
	CABG	PCI
	CAD z zajęciem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, o pośredniej złożoności	
	CABG	PCI
	CAD o dużej złożoności	
	CABG	PCI
<b>leczenie arytmii</b>		
doustne antykoagulanty w AF (napadowym lub utrwalonym)		
Zaleca się stosowanie VKA lub NOAC (np. dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu)	Zaleca się preferowanie NOAC (np. dabigatran, rywaroksaban, apiksaban lub edoksaban)	

**I**

**IIa**

**IIb**

**III**

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BMS – stent metalowy, BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba niedokrwienna serca, CV – sercowo-naczyniowy, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, DES – stent uwalniający lek, DM – cukrzyca, EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, LAD – gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, NOAC – bezpośrednie doustne antykoagulanty, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, SYNTAX – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, T2DM – cukrzyca typu 2, VKA – antagonisty witaminy K

**TABELA 4. Nowe zalecenia w wytycznych 2019**

<b>ocena ryzyka CV</b>
Zaleca się wykonanie spoczynkowego EKG u chorych na DM z nadciśnieniem tętniczym lub podejrzeniem CVD
Należy rozważyć wykonanie badania USG tętnic szyjnych lub udowych w celu wykrycia blaszek miażdżycowych jako czynnika modyfikującego ryzyko CV
Można rozważyć badania przesiewowe w kierunku CAD z wykorzystaniem angiografii tomografii komputerowej oraz obrazowania czynnościowego
Można rozważyć ocenę CAC jako czynnika modyfikującego ryzyko CV
Można rozważyć pomiar ABI jako czynnika modyfikującego ryzyko CV
Nie zaleca się ultrasonograficznej oceny grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych w ramach oceny ryzyka CV
<b>zapobieganie CVD</b>
Interwencje w zakresie stylu życia zaleca się w celu opóźnienia lub niedopuszczenia do progresji pre-DM do T2DM
<b>kontrola glikemii</b>
Należy rozważyć stosowanie samokontroli w celu poprawy optymalnej kontroli glikemii w T2DM
Zaleca się unikanie hipoglikemii
<b>leczenie nadciśnienia tętniczego</b>
W nadciśnieniu tętniczym zaleca się zmiany w stylu życia
U chorych z pre-DM do kontroli BP zaleca się stosowanie blokerów RAAS zamiast $\beta$ -blokerów/diuretyków
Zaleca się włączenie leczenia farmakologicznego z zastosowaniem połączenia blokera RAAS z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym
U chorych na DM należy rozważyć samodzielne monitorowanie BP w warunkach domowych
Należy rozważyć wykonanie ABPM w ramach oceny BP oraz optymalizacji leczenia hipotensyjnego
<b>dyslipidemia</b>
U chorych obciążonych dużym ryzykiem ze zwiększonym stężeniem LDL-C utrzymującym się pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn w połączeniu z ezetymibem oraz u chorych nietolerujących statyn zaleca się stosowanie inhibitorów PCSK9
Można rozważyć stosowanie statyn u bezobjawowych chorych na T1DM w wieku >30 lat
Nie zaleca się statyn u kobiet w wieku rozrodczym
<b>leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe</b>
Równoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej zaleca się u chorych otrzymujących ASA w monoterapii, DAPT lub doustny antykoagulant w monoterapii, którzy są narażeni na duże ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
Przedłużenie DAPT >12 mies. należy rozważyć na okres $\leq 3$ lat u chorych na DM obciążonych bardzo dużym ryzykiem, którzy tolerują DAPT bez poważnych powikłań krwotocznych
<b>leczenie obniżające glikemię</b>
Empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub z bardzo dużym/dużym ryzykiem CV w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV
Empagliflozynę zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD w celu redukcji ryzyka zgonu
Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV
Liraglutyd zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV w celu redukcji ryzyka zgonu
Saksagliptyny nie zaleca się u chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem HF
<b>rewaskularyzacja</b>
U chorych z i bez DM (zob. wytyczne ECS/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2018 roku) zaleca się te same metody rewaskularyzacji
<b>leczenie HF w DM</b>
Zaleca się leczenie z wykorzystaniem ICD, CRT lub CRT-D
Zaleca się zastąpienie ACEI sakubtrylem/walsartanem w HFrEF ze współwystępującą DM, jeżeli objawy występują pomimo stosowania ACEI, $\beta$ -blokerów oraz MRA
CABG zaleca się w HFrEF ze współistniejącymi DM oraz dwu- i trójnaczyniową CAD
Należy rozważyć iwabradynę u chorych z HF ze współwystępującą DM, z rytmem zatokowym oraz spoczynkową HR $\geq 70$ uderzeń/minutę, jeżeli objawy występują pomimo pełnego leczenia HF
Aliskirenu (bezpośredniego inhibitora reniny) nie zaleca się w HFrEF ze współwystępującą DM

## leczenie DM redukujące ryzyko HF

Inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę) zaleca się w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF

Należy rozważyć metforminę u chorych na DM ze współwystępującą HF, jeżeli eGFR wynosi  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko HF i można rozważyć ich stosowanie

Można rozważyć stosowanie insulinoterapii w HF

Nie zaleca się saksagliptyny (inhibitora DPP-4) w HF

Nie zaleca się tiazolidynedionów (pioglitazonu i rosiglitazonu) w HF

## leczenie arytmii

Należy rozważyć podjęcie próby zdiagnozowania strukturalnych chorób serca u chorych na DM z częstymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi

Należy unikać hipoglikemii, ponieważ może ona wywoływać arytmie

## diagnostyka i leczenie PAD

Można rozważyć stosowanie rywaroksabanu w małej dawce (2,5 mg 2 × dz.) z ASA (100 mg 1 × dz.) u chorych na DM i z objawowym LEAD

## leczenie CKD

Inhibitory SGLT-2 zaleca się w celu zmniejszenia ryzyka progresji cukrzycowej choroby nerek

I

IIa

IIb

III

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, ABPM – całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego, ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ASA – kwas acetylosalicylowy, BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAC – uwapnienie tętnic wieńcowych, CAD – choroba niedokrwienna serca, CKD – przewlekła choroba nerek, CRT – terapia resynchronizująca, CRT-D – terapia resynchronizująca z wszczepialnym defibrylatorem, CT – tomografia komputerowa, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekcyjna, DM – cukrzyca, DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4, EKG – elektrokardiogram, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HF – niewydolność serca, HFREF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, LEAD – przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, MRA – antagonisty receptora mineralokortykoidowego, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCSK9 – konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9, RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron, SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

**TABELA 5. Aktualizacje wprowadzone w wytycznych 2019**

### klasyfikacja ryzyka w DM i pre-DM

Klasyfikację ryzyka CV (ryzyko od umiarkowanego do bardzo dużego) opracowano na podstawie wytycznych ESC z 2016 roku dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej, dostosowując ją do potrzeb chorych na DM (rozd. 5.2)

### styl życia

Nie powinno się promować umiarkowanego spożycia alkoholu jako metody ochrony przed CVD

### kontrola BP

Przedstawiono szczegółowe informacje na temat zindywidualizowanych docelowych wartości BP

### leczenie hipoglikemizujące (zmiana paradygmatu po niedawnych badaniach CVOT)

Po raz pierwszy dostępne są dane z kilku CVOT, które wskazują na korzyści CV ze stosowania inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 u chorych na CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV

### rewaskularyzacja

Zalecenia rozszerzono po opublikowaniu wyników kilku RCT, a wybór pomiędzy CABG a PCI uzależniono od stopnia złożoności CAD

### HF

Zalecenia dotyczące leczenia zaktualizowano na podstawie pozytywnych wyników CVOT

### PAD

Nowe dowody dotyczące metod diagnostycznych i terapeutycznych

### CKD

Zaprezentowano klasyfikację CKD opartą na wielkości eGFR oraz albuminurii w celu stratyfikacji ciężkości choroby oraz doboru odpowiedniego leczenia

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba niedokrwienna serca, CKD – przewlekła choroba nerek, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, CVOT – badanie oceniające wpływ terapii na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, DM – cukrzyca, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HF – niewydolność serca, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa, pre-DM – stan przedcukrzycowy, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

**TABELA 6. Kryteria diagnostyczne cukrzycy oraz stanów przedcukrzycowych zgodnie z zaleceniami World Health Organization 2006/2011 oraz American Diabetes Association 2019**

rozpoznanie/wskaźnik	WHO 2006 <sup>3</sup> /2011 <sup>4</sup>	ADA 2019 <sup>5</sup>
<b>DM</b>		
	można stosować	zaleca się
HbA1c	jeżeli zmierzono, $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
	zaleca się	
FPG	$\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)	$\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)
	lub	
2hPG	$\geq 11,1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)	$\geq 11,1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)
RPG	objawy + $\geq 11,1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)	objawy + $\geq 11,1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)
<b>IGT</b>		
FPG	$< 7,0$ mmol/l ( $< 126$ mg/dl)	$< 7,0$ mmol/l ( $< 126$ mg/dl)
2hPG	$\geq 7,8$ do $< 11,1$ mmol/l ( $\geq 140$ – $200$ mg/dl)	$\geq 7,8$ do $< 11,0$ mmol/l ( $\geq 140$ – $199$ mg/dl)
<b>IFG</b>		
FPG	6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl)	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)
2hPG	$< 7,8$ mmol/l ( $< 140$ mg/dl)	$< 7,8$ mmol/l ( $< 140$ mg/dl)

Skróty: 2hPG – stężenie glukozy w osoczu po 2 godzinach, ADA – American Diabetes Association, DM – cukrzyca, FPG – glukoza w osoczu na czczo, IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, HbA1c – hemoglobina glikowana, RPG – przypadkowy pomiar stężenia glukozy w osoczu, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

#### Zalecenia dotyczące diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się rozpoczynanie badań przesiewowych w kierunku T2DM u chorych na CVD za pomocą oznaczania wartości HbA1c oraz FPG, a jeżeli wyniki tych badań nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie rozpoznania – dodatkowe wykonanie OGTT <sup>13-18</sup>	I	A
Zaleca się wykonywanie OGTT w ramach diagnostyki IGT <sup>2-4,16-22</sup>	I	A
Zaleca się ustalać rozpoznanie DM na podstawie wartości HbA1c i/lub FPG, a w razie dalszych wątpliwości – OGTT <sup>1-4,9,10,16-22</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

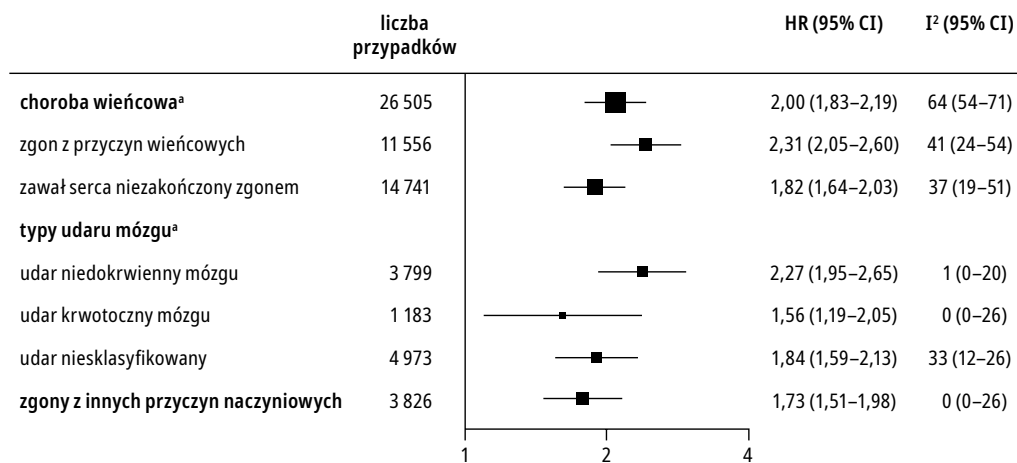
Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DM – cukrzyca, FPG – glukoza w osoczu na czczo, HbA1c – hemoglobina glikowana, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, OGTT – doustny test tolerancji glukozy, T2DM – cukrzyca typu 2

#### 5.1. Cukrzyca i stan przedcukrzycowy a ryzyko sercowo-naczyniowe

The Emerging Risk Factor Collaboration, meta-analiza 102 prospektywnych badań, wykazała że DM – bez względu na jej typ (dotyczące go dane były niedostępne) – wiąże się z dwukrotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń CV (choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny mózgu oraz zgon z przyczyn naczyniowych), niezależnie od innych czynników ryzyka (RYC. 1).<sup>23</sup> Dodatkowe względne ryzyko zdarzeń CV przy współistnieniu DM było zwiększone u kobiet oraz u osób młodszych. Ryzyko – zarówno względne, jak i bezwzględne – może być większe u osób z długotrwałą DM oraz z powikłaniami mikronaczyniowymi, w tym z chorobą nerek lub białkomoczem. Istotne informacje na temat częstości występowania CVD oraz zgonu z przyczyn CV – zarówno w DM typu 1 (T1DM),<sup>24</sup> jak i w T2DM<sup>25</sup> – przyniósł Szwedzki Narodowy Rejestr Cukrzycy (Swedish National Diabetes Register). Na podstawie stratyfikacji 27 195 chorych na T1DM według wieku i płci wykazano, że wczesny początek – w wieku 1–10 lat – wiązał się z hazardem względnym (HR) wynoszącym 7,38 dla śmiertelności CV, 30,95 dla ostrego zawału mięśnia sercowego (MI) oraz 12,9 dla niewydolności serca (HF), podczas gdy analogiczne wartości dla osób, które zachorowały na T1DM w wieku 26–30 lat, wynosiły odpowiednio: 3,64; 5,77 oraz 5,07. Rozwój T1DM między 1. a 10. rokiem życia łączył się z utratą 17,7 lat życia u kobiet i 14,2 lat u mężczyzn.<sup>24</sup> W przypadku T2DM zestawiono dużą kohortę 435 369 chorych z grupą kontrolną i obserwowano je przez 4,6 lat. Śmiertelność związana z CVD wynosiła 17,15/1000 pacjentolat w T2DM oraz 12,86/1000 pacjentolat w grupie kontrolnej. We wspomnianej kohorcie głównymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie punktów końcowych były: wiek w chwili rozpoznania DM, kontrola glikemii oraz powikłania nerkowe.<sup>25,26</sup> Chociaż T2DM występuje znacznie częściej niż T1DM, powyższe wyniki potwierdzają, że utratę lat życia odnotowuje się w obu populacjach i że jest ona szczególnie istotna u osób młodych oraz u kobiet chorujących na T1DM od wczesnych lat życia, co podkreśla konieczność intensywnej kontroli czynników ryzyka w tych grupach. Niniejszy dokument dotyczy przede wszystkim DM, a przedstawione w nim informacje będą się – jeśli nie zaznaczono inaczej – odnosić do obu jej typów. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca (CAD) zaczyna się zwiększać od wartości poniżej punktu odcięcia dla rozpoznania DM ( $< 7$  mmol/l) i zwiększa się wraz ze wzrostem glikemii (RYC. 2).

#### 5.2. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę

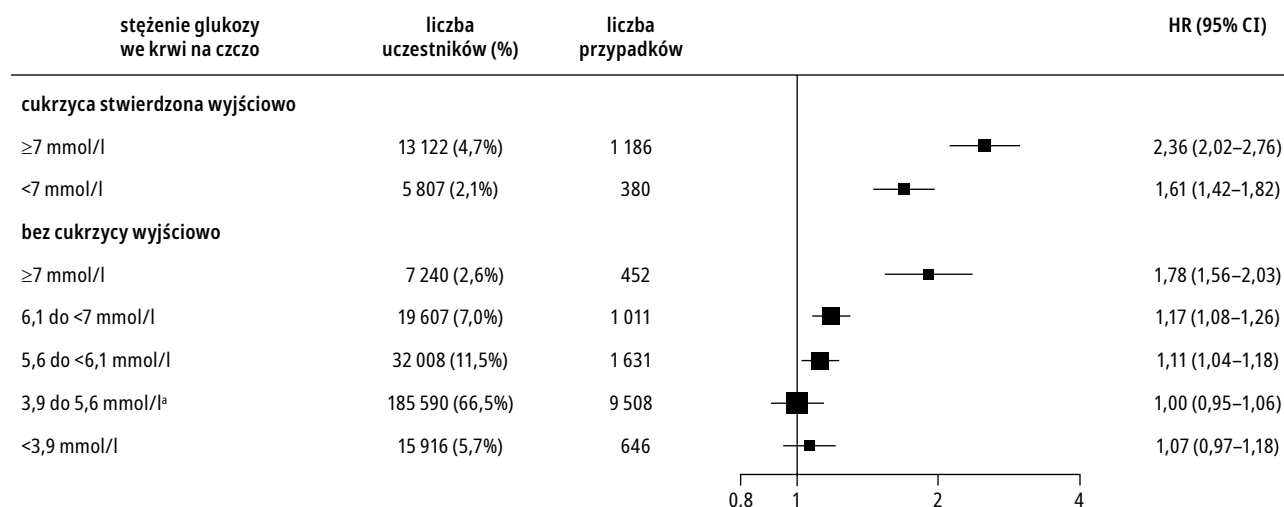
Zgodnie z opublikowanymi w 2016 roku europejskimi wytycznymi na temat prewencji CVD w praktyce klinicznej<sup>27</sup> chorzy na DM ze współ-



**RYCINA 1.** Wartości hazardu względnego dla naczyniowych punktów końcowych u osób wyjściowo z cukrzycą lub bez cukrzycy w oparciu o analizę danych 530 083 chorych. Skopiowane za zgodą.<sup>23</sup> Hazard względny jest skorygowany na podstawie wieku, palenia tytoniu, wskaźnika masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego oraz – gdy to właściwe – stratyfikowane w oparciu o wiek i ramię badania. 208 przypadków choroby wieńcowej, które stanowiły całkowitą liczbę punktów końcowych, nie dostarczają informacji na temat liczby zgonów z przyczyn wieńcowych i zawału serca niezakończony zgonem, ponieważ zarejestrowano <11 przypadków tych typów choroby wieńcowej w niektórych badaniach.

a Obejmuje zdarzenia zakończone i niezakończony zgonem

Skróty: CI – przedział ufności, HR – hazard względny



**RYCINA 2.** Wartości hazardu względnego dla choroby wieńcowej w podgrupach wydzielonych według klinicznie zdefiniowanych kategorii wyjściowego stężenia glukozy we krwi na czczo. Skopiowane za zgodą.<sup>23</sup> Analizy oparto na danych 279 290 uczestników badań (14 814 przypadków choroby wieńcowej). Wartości hazardu względnego skorygowano w sposób opisany na RYCINIE 1. Hazard względny u osób ze stężeniem glukozy w osoczu na czczo między 5,60 a 6,99 mmol/l wynosił 1,12 (95% CI 1,06–1,18).

a grupa referencyjna

Skróty: CI – przedział ufności, HR – hazard względny

występującą CVD lub DM z powikłaniami narządowymi, np. z białkomoczem lub niewydolnością nerek (oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), są obciążone bardzo dużym ryzykiem CVD (10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD >10%). W podobnej sytuacji znajdują się także chorzy na DM z ≥3 dużymi czynnikami ryzyka lub DM trwającą >20 lat. Ponadto – jak wspomniano w ROZDZIALE 5.1 –

T1DM o wczesnym początku (tzn. w wieku 1–10 lat) u 40-letniego chorego, szczególnie jeśli jest kobietą, wiąże się z bardzo dużym ryzykiem CV.<sup>24</sup> Większość pozostałych chorych na DM jest obciążona dużym ryzykiem CVD (10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wynosi 5–10%), z wyjątkiem osób <35. roku życia chorujących na T1DM od <10 lat oraz osób <50. roku życia chorujących na T2DM <10 lat i bez dużych czynników ryzyka,

**TABELA 7. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę<sup>a</sup>**

<b>ryzyko bardzo duże</b>	chorzy na DM i z rozpoznaną CVD <b>lub</b> innym uszkodzeniem narządowym, <sup>b</sup> <b>lub</b> $\geq 3$ dużymi czynnikami ryzyka, <sup>c</sup> <b>lub</b> T1DM o wczesnym początku i długim czasie trwania (>20 lat)
<b>ryzyko duże</b>	chorzy na DM trwającą $\geq 10$ lat, bez uszkodzeń narządowych, z jakimkolwiek innym dodatkowym czynnikiem ryzyka
<b>ryzyko umiarkowane</b>	młodzi chorzy (T1DM w wieku <35 lat lub T2DM w wieku <50 lat) na DM trwającą <10 lat bez innych czynników ryzyka

a zmodyfikowane na podstawie europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej z 2016 roku<sup>27</sup>

b białkomocz, zaburzenie czynności nerek definiowane jako eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, przerost lewej komory serca lub retinopatia

c wiek, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość

Skróty: DM – cukrzyca, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

które uznaje się za obciążone ryzykiem umiarkowanym. Kategoryzację ryzyka wykorzystywaną w niniejszych wytycznych przedstawia TABELA 7. W DM – w przeciwieństwie do populacji ogólnej – płeć żeńska nie stanowi czynnika ochronnego i nie zmniejsza ryzyka przedwczesnego wystąpienia CVD.<sup>28,29</sup>

### 5.3. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego u osób ze stanem przedcukrzycowym

Osoby bez CVD, u których rozpoznano pre-DM, niekoniecznie muszą być obciążone zwiększonym ryzykiem CV,<sup>23,30</sup> niemniej jednak wymagają oceny ryzyka wystąpienia CVD podobnie jak populacja ogólna.

### 5.4. Ocena kliniczna uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego

#### 5.4.1. Biomarkery

W ocenie ryzyka CV pomiar stężenia biomarkerów we krwi krążącej ma ograniczoną wartość kliniczną.<sup>27</sup> U chorych na DM bez rozpoznanej CVD oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego lub fibrynogenu (markery stanu zapalnego) nie wnosi wielu dodatkowych informacji do wyników uzyskanych na podstawie współczesnych metod oceny ryzyka.<sup>31</sup> Oszacowane na podstawie stężenia wysokoczułej troponiny T (hsTnT) ryzyko zgonu z przyczyn CV w ciągu 10 lat wynosiło dla pacjentów z niewykrywalnym (<3 ng/l), małym wykrywalnym (3–14 ng/l) oraz zwiększonym ( $\geq 14$  ng/l) stężeniem hsTnT odpowiednio 4, 18 oraz 39%.<sup>32</sup> Dodanie hsTnT do konwencjonalnych czynników ryzyka nie wiązało się jednak w tej grupie z poprawą mocy dyskryminacyjnej.<sup>22</sup> U chorych na T1DM zwiększone stężenie hsTnT stanowiło niezależny czynnik predykcyjny pogorszenia czynności nerek oraz wystąpienia zdarzeń CV.<sup>33</sup> Ocena wartości prognostycznej N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w niewyselekcjonowanej kohorcie chorych na DM (obejmującej osoby z rozpoznaną

CVD) wykazała, że małe stężenie NT-proBNP (<125 pg/ml) wiąże się z doskonałą prognozą krótkoterminową.<sup>34</sup> Rolę NT-proBNP w identyfikacji chorych na DM, którzy mogliby odnieść korzyść z intensywnej kontroli czynników ryzyka CV (CVRF), zademonstrowano w małym badaniu z randomizacją (RCT).<sup>21</sup> Obecność albuminurii (30–299 mg/d) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVD oraz przewlekłej choroby nerek (CKD) zarówno w T1DM, jak i w T2DM.<sup>20,35–37</sup> Na podstawie pomiaru albuminurii można przewidzieć wystąpienie dysfunkcji nerek i podjąć działania nefroprotektoryjne.<sup>27</sup>

#### 5.4.2. Elektrokardiografia

Dzięki spoczynkowemu EKG można u 4% chorych na DM wykryć niemy klinicznie MI, który się wiąże – choć tylko u mężczyzn – ze zwiększonym ryzykiem zgonu w następstwie CVD oraz zgonu z dowolnej przyczyny.<sup>39</sup> Dodatkowo wydłużony skorygowany odstęp QT łączy się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn CV w T1DM, a wzrastająca spoczynkowa częstotliwość rytmu serca z ryzykiem CVD w T1DM oraz T2DM.<sup>40,41</sup> Małej zmienności częstotliwości rytmu serca (marker cukrzycowej autonomicznej neuropatii CV) przypisuje się zwiększone ryzyko CAD zarówno zakończonej, jak i niezakończony zgonem.<sup>42,43</sup> W prospektywnych badaniach kohortowych u 20–40% chorych na DM nieme klinicznie obniżenia odcinka ST stwierdzano podczas wysiłkowego EKG.<sup>44–48</sup> Czułość i swoistość wysiłkowego EKG w diagnostyce istotnej CAD u bezobjawowych chorych na DM wyniosły odpowiednio 47% i 81%.<sup>49</sup> Połączenie wysiłkowego EKG oraz badań obrazowych poprawia wartość diagnostyczną i prognostyczną u chorych na DM.<sup>50–52</sup>

#### 5.4.3. Badania obrazowe

Echokardiografia jest badaniem pierwszego wyboru w ocenie strukturalnych i czynnościowych zaburzeń związanych na DM. Istnieją doniesienia o zwiększeniu masy lewej komory serca (LV), dysfunkcji rozkurczowej oraz zaburzeń odkształcenia LV, które się wiążą z gorszym rokowaniem.<sup>53–56</sup> Analiza klasterowa danych z 2 dużych kohort bezobjawowych chorych na DM wykazała, że u osób z mniejszą masą LV, najmniejszymi lewymi przedsionkami oraz najmniejszymi ciśnieniami napełniania LV (ocenianymi na podstawie wskaźnika E/e') obserwowano mniej – w porównaniu z pacjentami z zaawansowaną dysfunkcją skurczową i rozkurczową LV lub większą masą LV – hospitalizacji z przyczyn CV lub zgonów.<sup>53,57</sup> Rezonans magnetyczny układu CV oraz techniki charakteryzujące tkanki wykazały, że chorych na DM bez CAD cechuje rozlane włóknienie serca będące podłożem skurczowej i rozkurczowej dysfunkcji LV.<sup>55,58,59</sup> Nie wykazano jednak jeszcze znaczenia tych zaawansowanych badań obrazowych w codziennej praktyce.

**Zalecenia dotyczące stosowania badań laboratoryjnych, elektrokardiografii, badań obrazowych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych chorych na cukrzycę**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Rutynowa ocena mikroalbuminurii jest wskazana w celu identyfikacji chorych narażonych na ryzyko rozwoju dysfunkcji nerek lub na duże ryzyko rozwoju CVD w przyszłości <sup>27,38</sup>	I	B
Wykonanie spoczynkowego EKG jest wskazane u chorych na DM z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym lub z podejrzeniem CVD <sup>38,39</sup>	I	C
Należy rozważyć ocenę USG obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych i udowych jako czynnika modyfikującego ryzyko u bezobjawowych chorych na DM <sup>60-62</sup>	IIa	B
CAC oceniany za pomocą CT można rozważyć jako czynnik modyfikujący ryzyko w ocenie ryzyka CV u bezobjawowych chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem <sup>63</sup>	IIb	B
Wykonanie CTCA lub obrazowania czynnościowego (obrazowania radioizotopowego perfuzji mięśnia sercowego, obciążeniowego rezonansu magnetycznego serca lub echokardiografii wysiłkowej lub z obciążeniem farmakologicznym) można rozważyć u bezobjawowych chorych na DM w ramach badań przesiewowych w kierunku CAD <sup>47,48,64,65,67-70</sup>	IIb	B
ABI można rozważyć w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego jako czynnik modyfikujący ryzyko <sup>76</sup>	IIb	B
Wykrywanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub udowych w badaniu CT lub MRI można rozważyć w celu modyfikacji ryzyka u chorych na DM z umiarkowanym lub dużym ryzykiem CV <sup>75,77</sup>	IIb	B
Nie zaleca się przesiewowego badania grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych w ramach oceny ryzyka CV <sup>62,73,78</sup>	III	A
Nie zaleca się rutynowej oceny krążących biomarkerów w ramach stratyfikacji ryzyka CV <sup>27,31,35-37</sup>	III	B
Nie zaleca się korzystania ze skali oceny ryzyka opracowanych dla populacji ogólnej w ocenie ryzyka CV u chorych na DM	III	C

- a klasa zaleceń  
b poziom wiarygodności danych  
c zob. TAB. 7

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, CAC – uwapnienie tętnic wieńcowych, CAD – choroba niedokrwienna serca, CT – tomografia komputerowa, CTCA – angiografia tętnic wieńcowych tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DM – cukrzyca, EKG – elektrokardiogram, RMI – rezonans magnetyczny

Wykonywanie badań przesiewowych w kierunku bezobjawowej CAD u chorych na DM nadal budzi kontrowersje. Tomografia komputerowa (CT) umożliwia nieinwazyjne oszacowanie ryzyka miażdżycy (na podstawie CAC) oraz identyfikację blaszek miażdżycowych powodujących istotne zwężenie tętnic wieńcowych (angio-CT tętnic wieńcowych [CTCA]). Obecność blaszek ujawniona w badaniu USG tętnic szyjnych wiązała się u chorych na DM ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń CV.<sup>60-62</sup> Ponadto u chorych na DM do zwężenia tętnic wieńcowych dochodzi częściej niż u dobranych pod względem wieku i płci osób bez DM.<sup>63</sup> CAC równy 0 łączy się z korzystnym rokowaniem u bezobjawowych chorych na DM, a każde zwiększenie tego wskaźnika (od 1–99 do 100–

399, a nawet ≥400) ze zwiększonym o 25–33% ryzykiem względnym zgonu.<sup>63</sup> Co ważne, CAC nie zawsze wiąże się z niedokrwieniem. Badanie obciążeniowe z obrazowaniem perfuzji mięśnia sercowego lub echokardiografia obciążeniowa umożliwiają wykrycie niemeo klinicznie niedokrwienia mięśnia sercowego. W badaniach obserwacyjnych oraz RCT częstość występowania niemeo niedokrwienia mięśnia sercowego u bezobjawowych chorych na DM oszacowano na około 22%.<sup>47,48,64</sup> RCT oceniające wpływ rutynowych badań przesiewowych w kierunku CAD w bezobjawowej DM bez CAD w wywiadzie nie wykazały w okresie obserwacji różnic w częstości występowania zgonu sercowego oraz niestabilnej dławicy piersiowej między osobami poddawanych badaniom obciążeniowym lub CTCA a tymi, u których wdrożono standardowe postępowanie zgodne z wytycznymi.<sup>47,64-68</sup> Metaanaliza 5 RCT (TAB. 8), którymi objęto 3299 bezobjawowych chorych na DM, wykazała, że nieinwazyjne badania obrazowe w kierunku CAD nie zmniejszyły istotnie ryzyka MI niezakończonego zgonem (RR 0,65; p = 0,062) ani hospitalizacji z powodu HF (RR 0,61; p = 0,1).<sup>65</sup>

W badaniu DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) wykazano brak różnic w zakresie częstości występowania niemeo niedokrwienia pomiędzy mężczyznami a kobietami (24 vs 17%) oraz istotnie rzadsze występowanie MI niezakończonego zgonem oraz zgonu sercowego u kobiet w porównaniu z mężczyznami (1,7% vs 3,8%; p = 0,047).<sup>71</sup> Mała częstość zdarzeń w RCT oraz różnice w postępowaniu z wynikami badań przesiewowych (inwazyjnej koronarografii oraz rewaskularyzacji nie wykonywano systematycznie) może tłumaczyć brak korzyści wynikających z programu badań przesiewowych. W związku z tym nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych w kierunku CAD u bezobjawowych chorych na DM.<sup>71</sup> Niemniej jednak badania obciążeniowe lub CTCA mogą być wskazane u chorych bezobjawowych obciążonych bardzo dużym ryzykiem (z chorobą tętnic obwodowych [PAD], dużym CAC, białkomoczem lub niewydolnością nerek).<sup>72</sup>

Grubość kompleksu błony wewnętrznej i błony środkowej (IMT) w tętnicach szyjnych ma związek z CAD. U chorych na DM nie wykazano, by wykorzystanie oceny IMT dawało więcej niż CAC w przewidywaniu CAD lub zdarzeń CV.<sup>73</sup> Jest wręcz odwrotnie: ujawnienie blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych odznacza się większą, w porównaniu z IMT, wartością w wykrywaniu CAD w bezobjawowej DM.<sup>74</sup> Co więcej, hypoechogeniczna blaszka miażdżycowa oraz jej grubość stanowią niezależne czynniki predykcyjne zdarzeń CV (CAD, udar niedokrwienny mózgu oraz PAD).<sup>75</sup> ABI wiąże się z kolei ze zwiększonym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn CV u chorych z oraz bez DM (więcej szczegółów zob. ROZDZ. 10).<sup>76</sup>

**TABELA 8. Przegląd badań klinicznych z randomizacją**

Badanie/autor	Faglia i wsp. <sup>69</sup>	DIAD <sup>68</sup>	DYNAMIT <sup>64</sup>	FACTOR-64 <sup>67</sup>	DADDY-D <sup>70</sup>
rok publikacji	2005	2009	2011	2014	2015
pacjenci (n)	141 (+1) <sup>a</sup>	1123	615	899	520
kryteria włączenia	T2DM	T2DM	T2DM	T1DM lub T2DM	T2DM
	45–76 lat	50–75 lat	50–75 lat	♂ ≥50. r. ♀ ≥55. r. DM od ≥3 lat	50–75 lat
	≥2 inne CVRF		≥2 inne CVRF	♂ ≥40. r. ♀ ≥45. r. DM od ≥5 lat	ryzyko sercowo-naczyniowe ≥10%
					rytm zatokowy
					możliwość wykonania EET
średni wiek (lata)	60,1	60,8	63,9	61,5	61,9
płeć męska (%)	55,6	53,5	54,5	52,2	80,0
badanie przesiewowe	EET lub SE	MPI	EET lub MPI	CTCA oraz CAC	EET
dodatni wynik badania przesiewowego (%)	21,1	5,9 umiarkowanych lub dużych ubytków	21,5 dodatnich lub niepewnych	11,9 umiarkowany, 10,7 ciężki	7,6
strategia leczenia	ICA lub obserwacja kardiologiczna, jeżeli wynik któregoś z badań był dodatni	zgodnie z decyzją lekarza kierującego	zgodnie z decyzją kardiologa	zalecenia ustalone na podstawie ciężkości zwężenia	ICA w przypadku dodatniego wyniku EET
wykonanie ICA po dodatnim wyniku badania (%)	93,3	15,2	55,9	47,3	85,0
średni okres obserwacji (lata)	4,5	4,8	3,5	4,0	3,6
Roczne ryzyko wystąpienia poważnych CE (%)	1,9	0,6	1,0	0,8	1,4
główne skutki badań przesiewowych	istotny ↓ poważnych i wszystkich CE	nieistotny ↓ poważnych CE	nieistotny ↓ MI, bez wpływu na złożone CE	nieistotny ↓ złożonych CE	nieistotny ↓ poważnych CE, lecz istotny ↓ u osób >60. r.

Przedrukowano i zmodyfikowano za zgodą.

**a** Ponownie włączono pacjenta wykluczonego z badania z powodu wczesnego zgonu z przyczyn pozasercowych.

Skróty: ♀ – mężczyźni, ♂ – kobiety, CAC – uwapnienie tętnic wieńcowych, CE – zdarzenie sercowe (poważne CE: zgon sercowy lub MI), CTCA – angiografia tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, CVRF – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, DADDY-D – Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?, DIAD – Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics, DYNAMIT – Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes, DM – cukrzyca, EET – elektrokardiograficzne badanie wysiłkowe, FACTOR-64 – Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64, ICA – inwazyjna koronarografia, MI – zawał mięśnia sercowego, MPI – scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego, RCT – randomizowane badanie kliniczne, SE – echokardiografia wysiłkowa, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

### Luki w danych naukowych

- Wartość prognostyczna zaawansowanych technik obrazowych, takich jak obrazowanie odczłusteń lub rezonans magnetyczny układu CV z oceną tkanek, wymaga walidacji w prospektywnych badaniach kohortowych.
- U bezobjawowych chorych z istotną miażdżycą (tzn. CAC >400) można zlecić wykonanie obrazowania czynnościowego lub CTCA, należy jednak podkreślić, że ujawnienie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych nie okazało się lepsze niż agresywne leczenie zachowawcze czynników ryzyka CV.
- Różnice zależne od płci w diagnostyce CAD wymagają dalszych badań.
- Wykorzystanie oceny ryzyka CV w różnych grupach etnicznych wymaga ewaluacji.



## 6. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę lub osób ze stanem przedcukrzycowym

### 6.1. Styl życia

#### Najważniejsze informacje

- Zmiany stylu życia są kluczowym elementem zapobiegania DM oraz sercowo-naczyniowym powikłaniom DM.
- Chorym na DM zaleca się redukcję spożycia kalorii w celu zmniejszenia nadmiernej masy ciała.
- Dieta śródziemnomorska, wzbogacona oliwą z oliwek lub orzechami, zmniejsza częstość występowania poważnych zdarzeń CV.
- W ramach prewencji i kontroli DM zaleca się umiarkowany lub intensywny wysiłek fizyczny  $\geq 150$  minut/tydzień.

Amerykańskie i europejskie wytyczne zalecają zmianę stylu życia jako pierwsze działanie służące prewencji i leczeniu DM.<sup>27,79-81</sup> Nawet niewielka redukcja masy ciała opóźnia progresję pre-DM do T2DM.<sup>82,83</sup> Niedawno opublikowana metaanaliza 63 badań (n = 17 272, śr. wiek 49,7 lat) wykazała, że utrata każdego dodatkowego kilograma wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju T2DM o 43%.<sup>84</sup> Stosunkowo małe badania Finnish Diabetes Prevention Study oraz Da Qing Diabetes Prevention Study wykazały, że zmiany stylu życia w IGT istotnie zmniejszają ryzyko rozwoju T2DM, a w kohorcie chińskiej – że redukuje występowanie powikłań naczyniowych.<sup>85,86</sup> Wyniki otrzymane po 30 latach badania Da Qing dodatkowo potwierdzają ten wniosek.<sup>87</sup> Długoterminowa obserwacja Diabetes Prevention Program potwierdza opinię, że zmiany stylu życia lub stosowanie metforminy istotnie zmniejszają ryzyko rozwoju DM w ciągu 15 lat.<sup>88</sup>

W rozpoznanej DM ograniczenie kaloryczności diety powoduje zmniejszenie wartości HbA1c oraz poprawia jakość życia.<sup>83</sup> Utrzymanie lub obniżenie masy ciała w ciągu 5 lat wiąże się z trwałym zmniejszeniem wartości HbA1c oraz stężenia lipidów.<sup>89</sup> Dla wielu otyłych chorych na DM zmniejszenie masy ciała o >5% jest niezbędnym warunkiem poprawy kontroli glikemii, stężenia lipidów oraz ciśnienia tętniczego krwi (BP).<sup>90</sup> Roczne wyniki badania Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), w którym oceniano wpływ zmniejszenia masy ciała na glikemię i prewencję CVD u chorych na DM, wykazały, że zmniejszenie masy ciała o średnio 8,6% skutkowało istotnym zmniejszeniem wartości HbA1c oraz redukcją CVRF. Choć wspomniane korzyści utrzymywały się przez 4 lata, nie odnotowano, by badane grupy różniły się pod względem występowania zdarzeń CV.<sup>91</sup> W badaniu DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial) – otwartym, z klasterową randomizacją – części ośrodków zlecono stosowanie pro-

gramu kontroli masy ciała (interwencja), a części wdrożenie opieki zgodnej z zasadami najlepszej praktyki według wytycznych (kontrola). Wyniki wykazały, że po 12 miesiącach niemal połowa uczestników uzyskała remisję, tzn. osiągnęła stan wolny od DM i mogła odstawić leki przeciwcukrzycowe.<sup>92</sup> Niedawno potwierdzono, że u ponad 1/3 chorych na T2DM remisja utrzymywała się po 24 miesiącach.<sup>93</sup>

Operacje bariatryczne prowadzą do długotrwałego zmniejszenia masy ciała, a także zmniejszenia częstości występowania DM i innych czynników ryzyka, a przy tym są bardziej skuteczne od samych zmian stylu życia oraz intensywnego postępowania zachowawczego.<sup>94,95</sup>

#### 6.1.1. Dieta

Udział składników odżywczych w diecie powinien zależeć od indywidualnej oceny obecnego sposobu odżywiania, preferencji żywieniowych oraz celów metabolicznych chorego.<sup>81,83</sup> W badaniu PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) dieta śródziemnomorska wzbogacona oliwą z oliwek lub orzechami zmniejszała ryzyko poważnych zdarzeń CV wśród osób z dużym ryzykiem CV, z których 49% miało DM.<sup>96</sup>

##### 6.1.1.1. Węglowodany

Rola diet niskowęglowodanowych w postępowaniu u chorych na DM pozostaje niejasna. Niedawna metaanaliza obejmująca 10 RCT, w których wzięło udział 1376 osób, wykazała, że efekt hipoglikemizujący diety nisko- i wysokowęglowodanowej jest podobny po roku obserwacji lub dłuższej, a ponadto rodzaj diety nie miał istotnego wpływu na masę ciała oraz stężenie cholesterolu LDL.<sup>97</sup>

##### 6.1.1.2. Tłuszcze

Idealna podaż tłuszczów w żywieniu chorych na DM pozostaje kwestią kontrowersyjną. Kilka RCT obejmujących chorych na DM wskazało, że dieta śródziemnomorska,<sup>96,98,99</sup> bogata w tłuszcze wielo- i jednonienasycone, może poprawiać kontrolę glikemii oraz stężenia lipidów we krwi. Suplementy zawierające kwasy tłuszczowe omega-3 nie poprawiały w tej grupie kontroli glikemii,<sup>100</sup> a wyniki RCT nie potwierdzają zasadności zalecania suplementacji kwasów omega-3 w pierwotnej ani wtórnej prewencji DM.<sup>101,102</sup> Badanie REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial), w którym podawano większe dawki kwasów tłuszczowych omega-3 (4 g/d) chorym z utrzymującym się zwiększonym stężeniem triglicerydów oraz rozpoznaną CVD lub DM i obciążonych  $\geq 1$  innym czynnikiem ryzyka CV, wykazało istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego (poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – MACE).<sup>103</sup> Chorzy na DM powinni przestrzegać zaleceń dotyczących przyjmowania

## Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia u chorych na cukrzycę i u osób ze stanem przedcukrzycowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaprzestanie palenia tytoniu przy wsparciu zaplanowanego poradnictwa zaleca się u wszystkich chorych na DM oraz osób z pre-DM <sup>27,117</sup>	I	A
Interwencje w zakresie stylu życia zaleca się w celu opóźnienia lub niedopuszczenia do progresji pre-DM (takich jak IGT) do T2DM <sup>85,86</sup>	I	A
Zmniejszone spożycie kalorii zaleca się w celu zmniejszenia nadmiernej masy ciała u chorych z pre-DM i chorych na DM <sup>c82,83,89,90</sup>	I	A
Umiarkowany lub intensywny wysiłek fizyczny, szczególnie połączenie ćwiczeń aerobowych i oporowych, przez $\geq 150$ min tygodniowo zaleca się w ramach prewencji i kontroli DM, chyba że występują przeciwwskazania, np. ciężkie choroby współistniejące lub ograniczony przewidywany czas przeżycia <sup>d110,111-113,119</sup>	I	A
Należy rozważyć stosowanie diety śródziemnomorskiej, bogatej w wielo- i jednonienasycone kwasy tłuszczowe, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych <sup>96,97</sup>	IIa	B
Nie zaleca się suplementacji witamin ani mikroelementów w celu zmniejszenia ryzyka DM lub ryzyka CVD u chorych na DM <sup>79,120</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Powszechnie uznaje się, że u otyłych chorych celem jest redukcja 5% wyjściowej masy ciała.

d Zaleca się, by wszyscy pacjenci ograniczali czas spędzany w pozycji siedzącej poprzez stosowanie  $\geq 10$  min przerw przeznaczonych na umiarkowany lub intensywny wysiłek fizyczny (równoważnik ok. 1000 kroków).

Skróty: CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DM – cukrzyca, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, pre-DM – stan przedcukrzycowy, T2DM – cukrzyca typu 2

wania tłuszczów nasyconych, cholesterolu oraz tłuszczów trans. Ogólnie rzecz ujmując, tłuszczów trans należy unikać.

### 6.1.1.3. Białka

Nie ma wskazań do modyfikowania dziennej podaży białka w diecie chorych na DM, chyba że towarzyszy jej choroba nerek, w której zaleca się ograniczenie podaży tego składnika.

### 6.1.1.4. Warzywa, rośliny strączkowe, owoce oraz pełnoziarniste płatki zbożowe

Warzywa, rośliny strączkowe, owoce oraz pełnoziarniste płatki zbożowe powinny być częścią zdrowej diety.<sup>104</sup>

### 6.1.1.5. Spożycie alkoholu

Niedawna metaanaliza sugeruje, że choć małe spożycie alkoholu ( $\leq 100$  g/tydz.) wiązało się z mniejszym ryzykiem MI, nie ustalono precyzyjnie progu, poniżej którego przestawało się ono łączyć z niższym ryzykiem występowania innych zdarzeń CV, takich jak nadciśnienie tętnicze, udar mózgu oraz HF. Nie powinno się promować umiarkowanego spożycia alkoholu jako metody prewencji CVD.<sup>27,105</sup>

### 6.1.1.6. Kawa i herbata

W grupie fińskich chorych na DM wykazano związek spożycia  $>4$  filiżanek kawy dziennie ze zmniejszeniem ryzyka CVD.<sup>106</sup> Wyjątek stanowią napoje na bazie gotowanej kawy mielonej, które zwiększają stężenie cholesterolu.<sup>107</sup> W metaanalizie 18 badań obserwacyjnych stwierdzono, że zwiększenie spożycia kawy lub herbaty może zmniejszać ryzyko DM.<sup>108</sup>

### 6.1.1.7. Witaminy i mikroelementy

Chorym na DM nie zaleca się suplementacji witamin ani mikroelementów w celu zmniejszenia ryzyka DM lub CVD.<sup>96,97</sup>

### 6.1.2. Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna opóźnia progresję IGT do T2DM, poprawia kontrolę glikemii oraz zmniejsza ryzyko CVD.<sup>109</sup> Ćwiczenia aerobowe i oporowe nasilają działanie insuliny, polepszają kontrolę glikemii, a także zmniejszają stężenie lipidów oraz obniżają BP.<sup>110</sup> Wyniki RCT potwierdzają, że pracownicy opieki zdrowotnej powinni zachęcać pacjentów do wysiłku,<sup>111</sup> a systematyczny wysiłek aerobowy lub oporowy przyczynia się u chorych na DM do zmniejszenia wartości HbA1c o około 0,6%.<sup>111</sup> Badania kliniczne, do których włączono dorosłych chorych na DM, dostarczyły dowodów na wpływ treningu oporowego na zmniejszenie wartości HbA1c, a także na dodatkową korzyść płynącą ze skojarzenia treningu aerobowego i oporowego.<sup>112</sup> Osoby z pre-DM oraz chorzy na DM powinni wykonywać ćwiczenia oporowe 2 razy w tygodniu. Ciężar chorujących na DM powinny regularnie podejmować umiarkowany wysiłek fizyczny.<sup>113</sup> Zachęcanie do zwiększenia aktywności w jakimkolwiek stopniu przynosi korzyści – wielu chorym przysłużyłoby się nawet dodatkowe 1000 kroków dziennie, które może stanowić dobry wstęp do dalszej aktywności.

### 6.1.3. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko DM,<sup>114</sup> CVD oraz przedwczesnego zgonu<sup>115</sup> i należy go (łącznie z paleniem biernym) unikać.<sup>116</sup> Jeżeli porada, zachęcanie oraz motywowanie okażą się niewystarczające, należy wcześniej rozważyć wdrożenie leczenia farmakologicznego, w pierwszej kolejności nikotynowej terapii zastępczej, a w dalszej sięgnięcie po bupropion lub wareniklinę.<sup>117</sup> Papierosy elektroniczne (e-papierosy) stanowią nową pomoc w zaprzestawaniu palenia tytoniu na całym świecie, nadal jednak nie osiągnięto konsensusu dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Programy promujące zerwanie z nałogiem okazały się w rocznej obserwacji mało skuteczne.<sup>118</sup>

---

### Luki w danych naukowych

- Przestrzeganie zaleceń dotyczących zmiany stylu życia
  - Pochodzenie etniczne a dieta
  - Wpływ działań dotyczących stylu życia na kliniczne punkty końcowe
  - Poradnictwo dotyczące stylu życia na jego różnych etapach, np. u pacjentów starszych lub z zespołem kruchości
  - Dopasowanie wysiłku fizycznego do potrzeb różnych grup etnicznych oraz kategorii pacjentów
- 

## 6.2. Glukoza

---

### Najważniejsze informacje

- Kontrola glikemii z docelowymi wartościami HbA1c zbliżonymi do prawidłowych (<7,0% lub <53 mmol/mol) zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych u chorych na DM.
  - Wdrożenie ścisłej kontroli glikemii na wczesnym etapie DM u młodszych chorych prowadzi do zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 20 lat.
  - Mniej rygorystyczne cele terapeutyczne należy rozważyć u osób w podeszłym wieku w sposób zindywidualizowany, a także u osób z poważnymi chorobami towarzyszącymi lub zaawansowaną CVD.
- 

#### 6.2.1. Docelowe poziomy glikemii

Metaanaliza 3 dużych badań – ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) oraz VADT (the Veterans Affairs Diabetes Trial) – sugeruje, że w T2DM zmniejszenie wartości HbA1c o około 1% wiąże się z 15-procentową redukcją ryzyka względnego wystąpienia MI niezakończonym zgonem, nie wykazano natomiast korzyści w odniesieniu do udaru mózgu i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,<sup>121</sup> zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani hospitalizacji z powodu HF.<sup>122</sup> Intensywna kontrola glikemii wiązała się z mniejszym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób chorujących na DM od niedawna, z mniejszą wyjściową wartością HbA1c i bez CVD.<sup>122</sup> Ponadto badania: DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) – obejmujące chorych na T1DM – oraz UKPDS (the UK Prospective Diabetes Study) i VADT – dotyczące T2DM – wykazały, że do udowodnienia korzystnego wpływu na występowanie powikłań makronaczyniowych konieczny jest długi okres obserwacji (≤ 20 lat), a ponadto wczesna kon-

trola glikemii przynosi długoterminowe korzyści sercowo-naczyniowe (efekt pamięci metabolicznej).<sup>123</sup> Docelowa wartość HbA1c <7% (<53 mmol/mol) zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych, mniej przekonujące są natomiast dowody na to, że podobny efekt dotyczy również powikłań makronaczyniowych. Docelowe wartości HbA1c powinno się określać indywidualnie dla każdego chorego, stawiając bardziej restrykcyjne cele terapeutyczne (6,0–6,5% [42–48 mmol/mol]) młodszym chorym, chorującym na DM od niedawna i bez dowodów na obecność CVD, jeżeli udaje się je osiągnąć bez istotnych epizodów hipoglikemii. Mniej restrykcyjne docelowe wartości HbA1c (np. <8% [64 mmol/mol] lub ≤9% [75 mmol/mol]) mogą być odpowiednie dla osób starszych z długo trwającą DM i ograniczonym przewidywanym czasem przeżycia, a także z zespołem kruchości oraz z licznymi chorobami towarzyszącymi, włącznie z epizodami hipoglikemii.

#### 6.2.1.1. Dodatkowe docelowe poziomy glikemii

Kontrolę glikemii poposiłkowej powinno się zalecać osobom, u których się obserwuje zbyt duże wartości HbA1c przy docelowych wartościach glikemii przedposiłkowej. W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano, że duże stężenie glukozy po obciążeniu (2. godz. OGTT) lub po posiłku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od FPG.<sup>124-126</sup> Badania interwencyjne nie potwierdziły roli glikemii poposiłkowej jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnego od HbA1c. W badaniu z randomizacją HEART2D (Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) chorych na DM, do 21 dni po przebiegu MI, przyporządkowywano do 2 grup: w pierwszej celem insulinoterapii była kontrola glikemii poposiłkowej, w drugiej kontrola FPG. Stwierdzono różnice w FPG, mniejsze niż spodziewane różnice w glikemii poposiłkowej, podobne wartości HbA1c oraz brak różnic ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>127</sup> W analizie *post hoc* ryzyko to było istotnie mniejsze u starszych chorych, u których celem insulinoterapii była kontrola glikemii poposiłkowej.<sup>128</sup> Badanie ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation), obejmujące chińskich pacjentów z CAD i IGT, wykazało, że akarboza nie zmniejszała ryzyka MACE, lecz redukowała ryzyko wystąpienia DM o 18%.<sup>129</sup>

Donoszono o zmienności FPG jako silnym predyktorem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn CV u chorych na DM, co sugeruje, że optymalizacja zmienności glikemii może się stać dodatkowym celem terapeutycznym.<sup>130</sup> W badaniu ADVANCE w grupie, w której stosowano intensywną kontrolę glikemii, większa zmienność w zakresie wartości HbA1c oraz FPG łączyła się z ryzykiem zdarzeń ma-

## Zalecenia dotyczące kontroli glikemii u chorych na cukrzycę

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się ścisłe kontrolowanie glikemii z docelową wartością HbA1c zbliżoną do granicy normy (<7,0% lub <53 mmol/mol) w celu redukcji powikłań mikronaczyniowych u chorych na DM <sup>145-149</sup>	I	A
Zaleca się, by indywidualizować docelową wartość HbA1c na podstawie czasu trwania DM, występowania chorób towarzyszących oraz wieku <sup>122,150</sup>	I	C
Zaleca się unikanie hipoglikemii <sup>136,139,140,151</sup>	I	C
Należy rozważyć stosowanie zaplanowanej samokontroli glikemii lub ciągłego monitorowania glikemii w celu optymalizowania kontroli glikemii <sup>141-144</sup>	Iia	A
Należy rozważyć zmniejszenie docelowej wartości HbA1c <7,0% (lub <53 mmol/mol) w ramach prewencji powikłań makronaczyniowych u chorych na DM	Iia	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: DM – cukrzyca, HbA1c – hemoglobina glikowana

kronaczyniowych.<sup>131</sup> W odniesieniu do DM leczonej insuliną związek pomiędzy zmiennością FGP a całkowitą śmiertelnością opisywano również w zbiorczej populacji w badaniu DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events).<sup>132</sup> Większa zmienność glikemii występuje w pre-DM.<sup>133</sup> Rola zmienności glikemii w CVD pozostaje jednak trudna do oceny. U chorych na DM średnia glikemia oraz HbA1c są skorelowane z czynnikami ryzyka CVD silniej niż FPG, glikemia poposiłkowa lub zmienność glikemii oceniana z wykorzystaniem ciągłego monitorowania glikemii.<sup>134</sup> Leki zmniejszające nadmierne poposiłkowe wzrosty glikemii, w tym agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), inhibitory peptydazy dipeptydydowej IV (DPP-4) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), wydają się obiecującą metodą zmniejszania zmienności glikemii.<sup>135</sup>

### 6.2.2. Leki przeciwcukrzycowe

Leki przeciwcukrzycowe można zasadniczo podzielić na 5 grup: (1) leki zwiększające wrażliwość na insulinę (metformina oraz pioglitazon); (2) leki zwiększające stężenie insuliny (insulina, pochodne sulfonilomocznika, pochodne kwasu karbamoilometylobenzoowego); (3) leki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4); (4) inhibitory absorpcji  $\alpha$ -glukozydazy w przewodzie pokarmowym (akarboza); a także (5) inhibitory nerkowego wychwytu zwrotnego glukozy (inhibitory SGLT-2). Opisano je szczegółowo w ROZDZIAŁACH 7.1.1 oraz 7.1.2.

## 6.2.3. Sytuacje szczególne

### 6.2.3.1. Hipoglikemia

Chociaż badania sugerują zależność pomiędzy hipoglikemią a zdarzeniami CV, nie ma dowodów na łączący je związek przyczynowo-skutkowy. Zapobieganie hipoglikemii jest szczególnie istotnym elementem terapii, zwłaszcza w zaawansowanej chorobie lub przy współistniejącej CVD (w tym HF), przyczynia się bowiem do zmniejszenia ryzyka wystąpienia arytmii oraz niedokrwienia mięśnia sercowego.<sup>136</sup> Z kilku badań, w tym DIGAMI 2 (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2),<sup>137</sup> ADVANCE<sup>138</sup> oraz ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention), wynikało, że ciężka hipoglikemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz gorszą prognozą CV,<sup>139</sup> w badaniu DEVOTE zaobserwowano zmniejszenie hipoglikemii, jednak nie zdołano wykazać różnic w zakresie MACE.<sup>140</sup>

### 6.2.3.2. Monitorowanie glikemii

Zaplanowana samokontrola glikemii oraz jej ciągłe monitorowanie stanowią cenne narzędzia wspomagające kontrolę cukrzycy/glikemii.<sup>141</sup> Elektroniczny pozagabinetowy pomiar glikemii<sup>142</sup> skraca czas trwania hipoglikemii oraz wydłuża okresy utrzymywania się glikemii w zalecanym zakresie.<sup>142-144</sup>

### Luki w danych naukowych

- Zdefiniowanie „spersonalizowanych” celów terapeutycznych u chorych na DM wymaga dalszych badań.
- Konieczne jest określenie roli nowych technologii monitorowania glikemii (ciągłe monitorowanie glikemii oraz pozagabinetowy elektroniczny pomiar glikemii) w kontroli glikemii poposiłkowej oraz ocenie zmienności glikemii.
- Rola nowych technologii w prewencji powikłań DM wymaga oceny.

## 6.3. Ciśnienie tętnicze

### Najważniejsze informacje

- U chorych na DM docelowa wartość skurczowego BP (SBP) wynosi 130 mm Hg albo – pod warunkiem dobrej tolerancji – <130 mm Hg, lecz nie <120 mm Hg. U osób starszych (>65 lat) docelowa wartość SBP mieści się w zakresie 130–139 mm Hg.
- Docelowa wartość rozkurczowego BP (DBP) wynosi <80 mm Hg, lecz nie <70 mm Hg.
- Optymalna kontrola BP zmniejsza ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych.
- Chorych na DM ze współwystępującym nadciśnieniem tętniczym należy wspierać we wdrażaniu zmian w stylu życia.

- Istnieją silne dowody naukowe przemawiające ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), a u chorych, którzy ich nie tolerują, blokerów receptora angiotensyny (ARB).
- Kontrola BP często wymaga stosowania wielu leków, w tym blokerów układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) oraz blokerów kanału wapniowego lub diuretyku. Terapię podwójną zaleca się stosować jako leczenie pierwszego wyboru.
- Nie zaleca się łączenia ACEI i ARB.
- U osób z pre-DM ryzyko rozwoju DM podczas stosowania blokerów RAAS jest mniejsze niż przy stosowaniu  $\beta$ -blokerów lub diuretyków.
- Chorym na DM otrzymującym skojarzone leczenie hipotensyjne powinno się zalecać samodzielne pomiary BP.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród chorych na DM jest duża – w T1DM sięga  $\leq 67\%$  w 30-letniej obserwacji,<sup>152</sup> a w T2DM  $> 60\%$ . Do zwiększenia BP u chorych na DM przyczyniają się czynniki związane z otyłością, w tym hiperinsulinemia.<sup>153</sup>

### 6.3.1. Cele terapeutyczne

W RCT wykazano korzyści (zmniejszenie ryzyka udaru mózgu, zdarzeń wieńcowych oraz choroby nerek) płynące z obniżenia u chorych na DM SBP  $< 140$  mm Hg oraz DBP  $< 90$  mm Hg. W metaanalizie 13 RCT obejmujących chorych na DM i osoby z pre-DM obniżenie SBP do wartości 131–135 mm Hg przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 13%, podczas gdy bardziej intensywna kontrola BP ( $\leq 130$  mm Hg) łączyła się z większą redukcją ryzyka udaru mózgu, lecz nie wpływała na występowanie innych zdarzeń.<sup>154</sup> W kolejnej metaanalizie wykazano, że leczenie hipotensyjne znacznie zmniejszało śmiertelność oraz ryzyko CAD, HF oraz udaru mózgu przy średnim SBP wynoszącym 138 mm Hg, podczas gdy przy średnim SBP równym 122 mm Hg obserwowano jedynie istotne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu.<sup>155</sup> Obniżenie SBP  $< 130$  mm Hg może być korzystne u chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem zdarzeń naczyniomózgowych, na przykład z udarem mózgu w wywiadzie.<sup>154-157</sup> Podczas 10-letniej obserwacji po zakończeniu badania UKPDS nie wykazano utrzymywania się korzyści odnotowanych we wcześniejszym okresie ścisłej kontroli BP w odniesieniu do zdarzeń makronaczyniowych, zgonu oraz powikłań mikronaczyniowych, jeśli wyjściowe różnice wartości BP pomiędzy grupami nie utrzymywały się w okresie obserwacji.<sup>149</sup> W badaniu ADVANCE połączenie peryndoprylu i indapamidu zmniejszało śmiertelność, a po 6 latach obserwacji korzyść ta wprawdzie się utrzymywała, lecz była mniejsza, i nie wykazano przy tym

różnic zależnych od płci.<sup>159</sup> Optymalna kontrola BP jest zatem ważna z punktu widzenia redukcji ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych i powinno się ją kontynuować w celu podtrzymania korzyści.

Zaleca się, by u chorych na DM przyjmujących leki obniżające BP docelowe wartości SBP w pomiarach gabinetowych wynosiły  $\leq 130$  mm Hg pod warunkiem dobrej tolerancji. U osób starszych ( $\geq 65$  lat) wartości docelowego SBP powinny się – również pod warunkiem właściwej tolerancji – mieścić w zakresie 130–140 mm Hg. U wszystkich chorych na DM, nie powinno się obniżać SBP  $< 120$  mm Hg, DBP powinno się natomiast obniżać  $< 80$  mm Hg.

### 6.3.2. Redukcja ciśnienia tętniczego

#### 6.3.2.1. Wpływ zmian w stylu życia oraz zmniejszenia masy ciała

Wykazano, że zmniejszona podaż sodu ( $< 100$  mmol/d), dieta bogata w warzywa, owoce oraz niskotłuszczowe produkty mleczne, a także dieta śródziemnomorska poprawiają kontrolę BP.<sup>161-163</sup> W następstwie długoterminowej interwencji polegającej na wdrożeniu ćwiczeń fizycznych obserwuje się umiarkowane, lecz istotne obniżenie BP: SBP (o 7 mm Hg) i DBP (o 5 mm Hg). W idealnych warunkach program treningowy zalecany w celu obniżenia BP u osób z prawidłowym BP lub nadciśnieniem powinien obejmować przede wszystkim wysiłek aerobowy uzupełniany dynamicznym treningiem oporowym.<sup>164</sup>

Po operacjach bariatrycznych obserwowano istotną poprawę w zakresie CVRF (nadciśnienia, dyslipidemii, stanów zapalnych i DM).<sup>165</sup> W badaniu Look AHEAD uczestnicy, którzy zmniejszyli masę ciała o 5–10%, mieli większe szanse na obniżenie SBP i DBP o 5 mm Hg.<sup>166</sup>

#### 6.3.2.2. Leczenie farmakologiczne

Jeżeli w pomiarach gabinetowych SBP wynosi  $\geq 140$  mm Hg oraz/lub DBP  $\geq 90$  mm Hg, konieczne jest wprowadzenie farmakoterapii łącznie z metodami niefarmakologicznymi. Można stosować wszystkie dostępne leki obniżające BP (z wyjątkiem  $\beta$ -blokerów), lecz dowody naukowe wyraźnie wskazują na korzyści ze stosowania blokerów RAAS, szczególnie u osób z uszkodzeniami narządowymi (albuminuria oraz przerost LV).<sup>167-170</sup> Kontrola BP często wymaga terapii wielolekowej z blokerem RAAS oraz blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem, nie zaleca się natomiast kojarzenia ACEI z ARB.<sup>171</sup> Należy rozważyć połączenie co najmniej dwóch leków w stałych dawkach w pojedynczej tabletkie, aby ułatwić choremu przestrzeganie zaleceń. Połączenie  $\beta$ -blokerów i diuretyku sprzyja rozwojowi DM i powinno się go unikać w przypadku pre-DM, chyba że istnieją inne wskazania. Pośród  $\beta$ -blokerów wykazano, że nebiwolol nie wpływa na insulinowrażliwość u chorych z zespołem metabolicznym.<sup>172</sup>

## Zalecenia dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę i osób ze stanem przedcukrzycowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>docelowe wartości ciśnienia tętniczego</b>		
Stosowanie leków hipotensyjnych zaleca się u chorych na DM, jeśli BP w pomiarach gabinetowych jest >140/90 mm Hg <sup>155,178-180</sup>	I	A
Zaleca się, by chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współwystępującą DM leczyć w sposób zindywidualizowany. Celem terapeutycznym jest utrzymanie SBP na poziomie 130 mm Hg lub <130 mm Hg (pod warunkiem dobrej tolerancji), lecz nie <120 mm Hg. U starszych chorych (>65. rż.) docelowa wartość SBP mieści się w zakresie 130–139 mm Hg <sup>155,159,160,181-183</sup>	I	A
Zaleca się, by docelowa wartość DBP wynosiła <80 mm Hg, ale nie <70 mm Hg <sup>160</sup>	I	C
Podczas leczenia można rozważyć docelowe SBP <130 mm Hg u chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem zdarzeń naczyniomózgowych (np. z udarem mózgu w wywiadzie) <sup>154-157,173</sup>	IIb	C
<b>leczenie i kontrola</b>		
Modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała w przypadku nadwagi, aktywność fizyczna, ograniczenie spożycia alkoholu i sodu, zwiększenie spożycia owoców [np. 2–3 porcje] i warzyw [np. 2–3 porcje] oraz niskotłuszczowych pokarmów pochodzenia mlecznego) zaleca się u chorych na DM/pre-DM ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym <sup>161-163,166</sup>	I	A
Blokery RAAS (ACEI lub ARB) zaleca się w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na DM, szczególnie w przypadku występowania mikroalbuminurii, albuminurii, białkomoczu lub przerostu LV <sup>167-170</sup>	I	A
Zaleca się rozpocząć leczenie od połączenia blokera RAAS z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym <sup>167-171</sup>	I	A
U chorych z IFG lub IGT powinno się wybierać raczej blokery RAAS niż β-blokery lub diuretyki w celu redukcji ryzyka wystąpienia DM <sup>173-175</sup>	IIa	A
Powinno się uwzględnić wpływ agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 na BP	IIa	C
W trakcie leczenia hipotensyjnego należy rozważyć samodzielne monitorowanie BP w warunkach domowych u chorych na DM w celu oceny adekwatności kontroli BP <sup>184</sup>	IIa	C
ABPM należy rozważyć w ramach oceny zaburzeń dobowego profilu BP oraz w celu optymalizacji leczenia nadciśnienia <sup>185</sup>	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ABPM – całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego, ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ARB – bloker receptora angiotensyny, BP – ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, DM – cukrzyca, IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, LV – lewa komora, pre-DM – stan przedcukrzycowy, RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2

W metaanalizie porównującej ACEI lub ARB z placebo wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia DM [OR 0,8; 95% CI 0,8–0,9; p <0,01] oraz zgonu z przyczyn CV (OR 0,9; 95% CI 0,8–1,0; p <0,01) w grupie otrzymującej aktywny lek.<sup>173</sup> U osób z pre-DM ramipryl nie zmniejszał istotnie ryzyka wystąpienia DM, lecz istotnie zwiększał częstość powrotu do normoglikemii.<sup>174</sup> U osób z IGT walsartan istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia DM.<sup>175</sup>

## 6.3.2.3. Zmiany ciśnienia tętniczego przy leczeniu przeciwcukrzycowym

Badania oceniające agonistów receptora GLP-1 wskazały na niewielkie, choć istotne obniżenie BP, wynikające częściowo z redukcji masy ciała. W badaniu LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) obserwowano utrzymujące się zmniejszenie BP (SBP/DBP o 1,2/0,6 mm Hg) z niewielkim zwiększeniem częstotliwości rytmu serca (3 uderzenia/min).<sup>176</sup> Inhibitory SGLT-2 powodowały wyraźniejsze zmniejszenie BP (SBP/DBP o 2,46/1,46 mm Hg) bez zmian częstotliwości rytmu serca.<sup>177</sup> Wpływ tych leków na obniżenie BP należy brać pod uwagę podczas terapii nadciśnienia tętniczego.

### Luki w danych naukowych

- Nieznane pozostają optymalne docelowe wartości BP, szczególnie u młodych chorych na T1DM, u chorych z niedawno rozpoznaną T2DM oraz DM ze współwystępującą CAD.
- Znaczenie stabilizacji lub odwrócenia uszkodzeń narządowych (w tym albuminurii, przerostu LV oraz sztywności tętnic) dzięki kontroli BP pozostaje słabo zbadana.
- Nie jest jasne, czy leczenie agonistami receptora GLP-1 oraz inhibitorami SGLT-2 wpływa na aktualnie obowiązujące algorytmy postępowania w obniżaniu BP.
- Interakcja agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 z lekami obniżającymi BP w kontekście rokowania CV pozostaje niejasna.

## 6.4. Lipidy

### Najważniejsze informacje

- Statyny skutecznie zapobiegają zdarzeniom CV oraz zmniejszają śmiertelność z przyczyn CV, a ich stosowanie wiąże się z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na zwiększone ryzyko CV u chorych na DM powinno się stosować zindywidualizowane intensywne leczenie statynami.
- U chorych na DM lekami pierwszego wyboru w leczeniu hipolipemizującym pozostają statyny.
- Stosowanie ezetymibu lub inhibitora konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9) w skojarzeniu ze statyną lub – w razie udokumentowanej nietolerancji statyn – samodzielnie przyczynia się do zmniejszenia stężenia LDL-C u chorych na DM, a tym samym pozwala poprawić wyniki leczenia chorób CV oraz zmniejsza śmiertelność z ich przyczyn.

DM towarzyszą liczne zaburzenia lipidowe (w tym dotyczące stężenia apolipoprotein). Kluczowe są tu dwa wskaźniki: umiarkowane zwiększenie stężenia triglicerydów (zarówno na czczo, jak i po posiłku) oraz małe stężenie cholesterolu HDL. Ponadto odnotowuje się: zwiększenie stężenia lipoprotein bogatych w triglicerydy, w tym chylomikronów oraz remnantów VLDL, a ponadto prawidłowe (lub nieco zwiększone) stężenie LDL-C z małymi gęstymi LDL. W dobrze kontrolowanej T1DM stężenie HDL-C jest zwykle prawidłowe (a nawet nieco zwiększone), podobnie jak stężenie triglicerydów.<sup>186</sup>

#### 6.4.1. Leki hipolipemizujące

##### 6.4.1.1. Statyny

Spójne dane naukowe świadczą o skuteczności statyn w prewencji zdarzeń CV oraz redukcji spowodowanej nimi śmiertelności u chorych na DM niezależnie od płci. Metaanaliza obejmująca 18 686 chorych na DM wykazała, że spowodowane stosowaniem statyn zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/L (40 mg/dl) wiąże się z 9% redukcją umieralności z wszystkich przyczyn oraz 21% zmniejszeniem ryzyka poważnych zdarzeń CV.<sup>187</sup> Podobne korzyści odnotowano i w T1DM, i w T2DM. U chorych z ACS intensywne leczenie statynami prowadziło do zmniejszenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn CV, a ponadto hamowało progresję blaszki miażdżycowej.<sup>188</sup> Nie ma wielu danych wskazujących na wiek, w jakim należy rozpoczynać leczenie statynami u chorych na cukrzycę, zarówno T1DM, jak i T2DM o wczesnym początku. Podejmując decyzję, należy pamiętać, że statyny nie są wskazane w ciąży<sup>189,190</sup> i że należy ich unikać również u kobiet z T1DM lub z T2DM, które ją planują. Jeśli nie doszło do uszkodzeń naczyniowych, w szczególności mikroalbuminurii, rozsądne wydaje się odłożenie wdrożenia terapii statynami do 30. roku życia. U młodszych chorych takie leczenie należy rozważać indywidualnie, biorąc pod uwagę obecność mikroalbuminurii, uszkodzeń narządowych oraz stężenie LDL-C.

Statyny są bezpieczne i zasadniczo dobrze tolerowane. Działania niepożądane, poza objawami mięśniowymi, występują rzadko. W większości przypadków miopatii lub rabdomiolizy obserwuje się interakcje lekowe przy stosowaniu wyższych niż standardowe dawek statyn lub łączenia ich z gemfibrozylem.<sup>191,192</sup> Dowody wskazują, że u większości pacjentów (70–90%) zgłaszających nietolerancję statyn kolejna próba ich włączenia kończy się sukcesem.<sup>193-196</sup> Można podejmować ponowne próby włączania tej samej statyny, pod warunkiem że nie doszło do zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej. Dowody potwierdzają rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych podczas stosowania prawastatyny lub rozuwastatyny w małej dawce.<sup>193-196</sup>

Leczenie statynami wiąże się z wystąpieniem DM *de novo*: na każde wywołane nimi zmniejszenie LDL-C o 40 mmol/l obserwuje się 10% zwiększenie występowania nowo rozpoznanej DM.<sup>197,198</sup> Ryzyko wystąpienia DM zwiększa się wraz z wiekiem i ogranicza do osób obciążonych ryzykiem rozwoju DM.<sup>199</sup> Niemniej jednak korzyści w zakresie redukcji zdarzeń CV znacznie przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem statyn, co potwierdzono u chorych obciążonych małym ryzykiem CV.<sup>187</sup>

##### 6.4.1.2. Ezetymib

Podstawą dalszej intensyfikacji leczenia mającego na celu zmniejszanie stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny ezetymibu. W badaniu IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) zaobserwowano istotnie rzadsze występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego (HR 0,85; 95% CI 0,78–0,94) u przyjmujących simwastatynę oraz ezetymib osób po ACS chorych na DM oraz silniejszy korzystny wpływ na punkt końcowy niż u osób bez DM. Wyniki uzyskane w tej podgrupie wiązały się głównie z mniejszym ryzykiem MI oraz udaru niedokrwiennego mózgu.<sup>200,201</sup> Połączenie ezetymibu ze statyną należy zalecać u chorych na DM po niedawno przeżytym ACS, szczególnie gdy stosowanie samej statyny nie wystarcza do zmniejszenia stężenia LDL-C do wartości <1,4 mmol/l (55 mg/dl).

##### 6.4.1.3. Konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

Nowością wśród leków hipolipemizujących są inhibitory PCSK9, które zmniejszają stężenie LDL-C w niespotykanym dotychczas stopniu. W badaniu ODYSSEY DM-INSULIN (Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk) alirocumab, porównywany z placebo, zmniejszał LDL-C o 50% u chorych na DM po 24 tygodniach leczenia.<sup>202</sup> W badaniu FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) chorzy na CVD o podłożu miażdżycowym leczeni statynami zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej stałą dawkę ewolokumabu lub do grupy placebo. Wyniki wskazywały na znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej lub rewaskularyzacja naczyń wieńcowych).<sup>203,204</sup> Podobne wyniki uzyskano w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), w którym chorych na CVD ze stężeniem LDL-C utrzymującym się >1,8 mmol/l (70 mg/dl) pomimo stosowania intensywnego leczenia statynami przydzielono losowo do grupy otrzymującej alirocumab lub do grupy place-

## Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u chorych z dyslipidemią

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>docelowe wartości</b>		
U chorych na T2DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV zaleca się dążenie do docelowego stężenia LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) <sup>210-212</sup>	I	A
U chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem CV <sup>c</sup> zaleca się dążenie do docelowego stężenia LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) i zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% <sup>210-212</sup>	I	A
U chorych na T2DM obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV zaleca się dążenie do docelowego stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% <sup>200,201,210</sup>	I	B
U chorych na T2DM dodatkowo zaleca się dążenie do docelowego stężenia nie-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) przy bardzo dużym ryzyku CV, a <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) przy ryzyku dużym <sup>213,214</sup>	I	B
<b>leczenie i kontrola</b>		
Statyny zaleca się jako lek pierwszego rzutu zmniejszający stężenie cholesterolu u chorych na DM i ze zwiększonym stężeniem LDL-C; włączanie statyny powinno się uzależniać od indywidualnego profilu ryzyka CV oraz zalecanego docelowego stężenia LDL-C (lub nie-HDL-C) <sup>187</sup>	I	A
W razie nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL-C zaleca się leczenie skojarzone z zastosowaniem ezetymibu <sup>200,201</sup>	I	B
U chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV, ze zwiększonym stężeniem LDL-C utrzymującym się pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w połączeniu z ezetymibem oraz u chorych nietolerujących statyn zaleca się stosowanie inhibitora PCSK-9 <sup>203-206</sup>	I	A
U chorych z małym stężeniem HDL-C i dużym stężeniem triglicerydów należy rozważyć modyfikację stylu życia (z naciskiem na redukcję masy ciała oraz ograniczenie spożycia szybko wchłanianych węglowodanów i alkoholu) oraz zastosowanie fibratów <sup>191,207</sup>	IIa	B
Przed wdrożeniem leczenia skojarzonego należy rozważyć intensyfikację leczenia statynami	IIa	C
U chorych na T1DM obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć stosowanie statyn niezależnie od stężenia LDL-C <sup>187,215</sup>	IIa	A
Stosowanie statyn można rozważyć u bezobjawowych chorych na T1DM po 30. r.	IIb	C
Nie zaleca się stosowania statyn u kobiet w wieku rozrodczym <sup>189,190</sup>	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c zob. TAB. 7

d Docelowe wartości stężenia nie-HDL-C oraz apolipoproteiny B podano w wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia dyslipidemii z 2019 roku.

Skróty: CV – sercowo-naczyniowy, DM – cukrzyca, EAS – European Atherosclerosis Society, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK-9 – konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

bo z miareczkowaniem dawki leku według docelowego stężenia LDL-C mieszczącego się w zakresie 0,6–1,3 mmol/l (25–50 mg/dl). W porównaniu z placebo alirokumab istotnie zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niesta-

bilnej dusznicy bolesnej), a najwyraźniejszą bezwzględną korzyść ze stosowania tego leku obserwowano u chorych z wyjściowym stężeniem LDL-C >2,6 mmol/l (100 mg/dl).<sup>205</sup> W analizie podgrup badania ODYSSEY OUTCOMES u pacjentów na DM (n = 5444) obserwowano dwukrotnie wyższą – 2,3% vs 1,2% – bezwzględną redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z osobami z pre-DM (n = 8246) oraz bez DM (n = 5234).<sup>206</sup> Wyniki te na razie należy traktować jako wstępne.

### 6.4.1.4. Fibraty

U chorych ze zwiększonym stężeniem triglicerydów (≥2,3 mmol/l [200 mg/dl]) głównymi celami są: udzielenie porady dotyczącej stylu życia (z naciskiem na redukcję masy ciała oraz unikanie nadużywania alkoholu, gdy jest to zasadne) oraz lepsza kontrola glikemii. Zarówno badania FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), jak i ACCORD zademonstrowały, że dodanie fenofibratu do statyn istotnie zmniejszyło ryzyko zdarzeń CV, lecz jedynie u osób ze zwiększonym stężeniem triglicerydów i zmniejszonym stężeniem HDL-C.<sup>191,207</sup> Gemfibrozylu należy unikać przez wzgląd na ryzyko miopatii. Metaanaliza badań nad fibratami wykazała istotną redukcję w zakresie MI niezakończonych zgonem, bez wpływu na śmiertelność.<sup>208</sup> Fibraty można stosować u chorych na DM, którzy nie tolerują statyn i mają zwiększone stężenie triglicerydów. W razie nieuzyskania kontroli stężenia triglicerydów przy stosowaniu statyn lub fibratów można zastosować kwasy tłuszczowe omega-3 (4 g/d) lub kwas eikozapentaenowy.<sup>209,103</sup>

### Luki w danych naukowych

- Konieczne jest ustalenie optymalnego stężenia LDL-C.
- Wpływ fibratów na ryzyko zdarzeń CV u chorych ze stężeniem triglicerydów >2,3 mmol/l pozostaje niejasny.
- Znaczenie inhibitorów PCSK9 u chorych na DM wymaga dalszego wyjaśnienia.

## 6.5. Płytki krwi

### Najważniejsze informacje

- Chorych na DM ze współwystępującą objawową CVD powinno się traktować tak jak chorych bez DM.
- U chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV nie zaleca się stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej.
- U chorych na DM obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV można rozważyć stosowanie ASA w ramach prewencji pierwotnej.



## Zalecenia dotyczące stosowania leczenia przeciwplatekowego w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U chorych na DM obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV <sup>c</sup> można rozważyć stosowanie ASA (75–100 mg/d) w ramach prewencji pierwotnej pod warunkiem braku przeciwwskazań <sup>d</sup>	I Ib	A
U chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV <sup>c</sup> nie zaleca się stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej	III	B
<b>gastroprotekcja</b>		
Podczas stosowania ASA w małej dawce należy rozważyć stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniu z przewodu pokarmowego	IIa	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c zob. TAB. 7

d krwawienie do przewodu pokarmowego, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w ciągu ostatnich 6 mies., czynna choroba wątroby lub dodatni wywiad w kierunku nadwrażliwości na ASA

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, CV – sercowo-naczyniowy, DM – cukrzyca

U chorych na DM opisywano poważne zaburzenia czynności płytek krwi oraz ich zwiększoną aktywność zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro*. Hiperglikemia,<sup>216</sup> stan zapalny o niewielkim nasileniu<sup>217</sup> oraz zwiększona oksydacja mogą się u chorych na DM przyczyniać do aktywacji płytek krwi *in vivo* oraz do upośledzenia wrażliwości na leki przeciwzakrzepowe. Nieprawidłowości dotyczące płytek krwi oraz słabą odpowiedź na leki przeciwplatekowe opisywano również u chorych na DM z prawidłową kontrolą metaboliczną.<sup>218–220</sup> DM może się charakteryzować dysmegalariopoezą, prowadząc do zwiększonej masy płytek,<sup>221</sup> zmienionym stosunkiem pomiędzy liczbą płytek a ich objętością,<sup>221,222</sup> aneuploidią megakariocytów<sup>223</sup> oraz zwiększoną liczbą jądrzastych płytek krwi we krwi obwodowej.<sup>219</sup> Dodatkowo u chorych na DM dochodzi do nasilenia płytkowej generacji trombiny, zmiany typu skrzepliny oraz osłabienia fibrylizy.<sup>224</sup>

### 6.5.1. Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy (ASA) na stałe blokuje aktywność cyklooksygenazy 1 oraz agregację płytek krwi zależną od tromboksanu A<sub>2</sub>.<sup>225</sup> Niewielkie farmakodynamiczne badania z randomizacją zgodnie wykazują, że podawanie ASA 1 × dz. w małej dawce może być u chorych na DM niewystarczające do całkowitego zahamowania aktywności cyklooksygenazy 1 w płytkach krwi<sup>218–220,226</sup> ani ich zwiększonego obrotu.<sup>219</sup> Wyniki te wskazują na konieczność oceny innego schematu leczenia małymi dawkami ASA (np. 2 × dz.) u chorych na DM w badaniach z randomizacją.

#### 6.5.1.1. Prewencja pierwotna

Chociaż stosowanie ASA wiąże się z niekwestionowanymi korzyściami w prewencji wtórnej

CVD (ROZDZ. 6.5.1.2), jego rola w prewencji pierwotnej pozostaje mniej jasna. W 2009 roku Antithrombotic Trialists' Collaboration opublikowało metaanalizę badań dotyczących prewencji pierwotnej, które obejmowały 95 000 chorych z grupy małego ryzyka.<sup>227</sup> Stwierdzono 12% zmniejszenie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych punktów końcowych podczas stosowania ASA, przy istotnym zwiększeniu ryzyka poważnych krwawień, co poddaje w wątpliwość znaczenie ASA. W kolejnych badaniach donoszono o podobnym zmniejszeniu ryzyka zdarzeń CV lub o jego braku, natomiast we wszystkich zgodnie wskazywano na ryzyko poważnych krwawień.<sup>228,229</sup> Badania oceniające różnice efektów stosowania ASA w zależności od płci ujawniły podobne ryzyko krwawienia u kobiet i mężczyzn oraz podobne 12% zmniejszenie ryzyka zdarzeń CV u chorych obu płci, które wynikało głównie z rzadszego występowania udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i MI u mężczyzn.<sup>229</sup> W niedawnych dużych badaniach obejmujących chorych obciążonych umiarkowanym ryzykiem, z których z pierwszego wykluczono chorych na DM,<sup>230</sup> a do drugiego rekrutowano chorych na DM,<sup>231</sup> nie zdołano dostarczyć argumentów za stosowaniem ASA w prewencji pierwotnej. W badaniu ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) 15 480 chorych na DM bez wyraźnej CVD przydzielono losowo do grupy otrzymującej 100 mg ASA 1 × dz. lub do grupy placebo.<sup>231</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy (MI, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny lub zgon z dowolnej przyczyny) wystąpił u 658 osób (8,5%) z grupy przyjmującej ASA i u 743 osób (9,6%) z grupy placebo (współczynnik częstości 0,88; 95% CI 0,79–0,97; p = 0,01). Do poważnego krwawienia doszło u 314 osób (4,1%) przyjmujących ASA w porównaniu z 245 (3,2%) w grupie placebo (współczynnik częstości 1,29; 95% CI 1,09–1,52; p = 0,003). Nie obserwowano różnic w zakresie ryzyka krwawień prowadzących do zgonu i śródczaszkowych, a znaczna część (~25%) poważnych krwawień zgodnych z definicją ASCEND dotyczyła górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stosunek liczby pacjentów, których trzeba poddać interwencji, aby zapobiec zdarzeniu (NNT) do liczby pacjentów których poddanie interwencji wiązało się z wystąpieniem dodatkowego punktu końcowego (NNH) wynosił 0,8. Niedawno opublikowana metaanaliza wykazała, że inhibitory pomp protonowych zapewniają znaczną ochronę przed krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego z OR wynoszącym około 0,2.<sup>232</sup> Należy podkreślić, że pod koniec trwania badania inhibitorem pompy protonowej leczono zaledwie jednego na czterech uczestników badania ASCEND, a częstsze stosowanie leków z tej grupy w badaniach klinicznych mogłoby potencjalnie zwiększyć korzyści ze stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej.

**TABELA 9. Podsumowanie celów terapeutycznych w leczeniu chorych na cukrzycę**

Czynnik ryzyka	Cel
BP	U większości dorosłych docelowe SBP wynosi 130 mm Hg, <130 mm Hg, jeśli jest dobrze tolerowane, ale nie <120 mm Hg U chorych starszych (>65. rż.) przyjmuje się mniej restrykcyjne docelowe SBP w granicach 130–139 mm Hg
kontrola glikemii: HbA1c	U większości dorosłych docelowa wartość HbA1c wynosi <7,0% (<53 mmol/mol) W indywidualnych przypadkach można zalecać bardziej restrykcyjną docelową wartość HbA1c <6,5% (<48 mmol/mol), o ile można ją osiągnąć bez istotnej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych U chorych starszych może być właściwa mniej restrykcyjna docelowa wartość HbA1c <8,0% (<64 mmol/mol) lub ≤9,0% (≤75 mmol/mol) – zob. ROZDZ. 6.2.1
profil lipidowy: LDL-C	U chorych na DM obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV <sup>a</sup> docelowe stężenie LDL-C wynosi <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) U chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV <sup>a</sup> docelowe stężenie LDL-C wynosi <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) U chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV <sup>a</sup> docelowe stężenie LDL-C wynosi <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)
hamowanie płytek krwi	U chorych na DM obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV
palenie tytoniu	Konieczne jest zerwanie z nałogiem
aktywność fizyczna	Umiarkowana do intensywniej ≥150 min/tydz., połączenie treningu aerobowego i oporowego
masa ciała	U chorych na DM z nadwagą lub otyłością powinno się dążyć do stabilizacji masy ciała, w oparciu o bilans kaloryczny, a u chorych z IGT do jej redukcji w ramach prewencji postępu DM
nawyki żywieniowe	Zmniejszenie kaloryczności diety zaleca się u otyłych chorych na T2DM w celu zmniejszenia masy ciała, przy czym nie określono wzorcowych proporcji kalorii pochodzących z węglowodanów, białka oraz tłuszczów dla wszystkich chorych na DM

a zob. TAB. 7

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze, CV – sercowo-naczyniowy, DM – cukrzyca, HbA1c – hemoglobina glikowana, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, T2DM – cukrzyca typu 2

Niedawno zasugerowano, że masa ciała<sup>233</sup> lub powierzchnia ciała mogą osłabiać odpowiedź na ASA oraz na kłopidogrel, co wskazuje na konieczność stosowania większych dawek dobowych.<sup>234</sup> Dane farmakokinetyczne sugerują mniejszy stopień zahamowania płytek krwi, szczególnie u pacjentów z otyłością w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.<sup>234</sup> Korzyść płynąca z bardziej intensywnego leczenia przeciwplatekowego o otyłych chorych na DM wymaga jednak potwierdzenia.

#### 6.5.1.2. Prewencja wtórna

Najlepsze dostępne dane dotyczące skuteczności ASA w prewencji wtórnej zostały omówione w wytycznych ESC z 2013 roku dotyczących DM, pre-DM oraz CVD, opracowanych we współpracy z EASD (ROZDZ. 7.1).<sup>72</sup>

#### Luki w danych naukowych

- Konieczne jest uzyskanie większej liczby danych naukowych na temat prewencji CVD u chorych na T1DM, w których donoszono o zwiększonej aktywacji płytek krwi *in vivo*.
- Trzeba ocenić wpływ masy ciała, szczególnie otyłości w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, na odpowiedź na leki przeciwplatekowe oraz ich skuteczność u chorych na DM, a także przeprowadzić badania dotyczące stosowania ich w większych dawkach.
- Należy zbadać, czy skutki przeciwwzakrzepowej strategii prewencyjnej w DM i pre-DM są podobne.

## 6.6. Postępowanie wieloczynnikowe

### Najważniejsze informacje

- Łączy zmniejszenie wartości HbA1c, SBP oraz stężenia lipidów redukuje ryzyko zdarzeń CV o 75%.
- Postępowanie wieloczynnikowe nadal stosuje się zbyt rzadko.

#### 6.6.1. Zasady postępowania wieloczynnikowego

Pacjenci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej mogą odnosić korzyści z wczesnego rozpoznania i leczenia chorób towarzyszących oraz czynników zwiększających ryzyko CV.<sup>237</sup> U wielu chorych nie udaje się jednak osiągnąć celów terapeutycznych dotyczących kontroli czynników ryzyka w prewencji CVD (TAB. 9). W badaniu EUROASPIRE IV docelową wartość BP <140/90 mm Hg osiągnięto u 68% osób z chorobą niedokrwienną serca bez DM, u 61% osób ze świeżo rozpoznaną DM oraz u 54% chorych z DM w wywiadzie. Docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l osiągnięto odpowiednio u 16%, 18% oraz 28% osób w wymienionych grupach. Ponadto leczenie skojarzone czterema lekami kardioprotekcyjnymi (lekiem przeciwplatekowym, β-blokerem, blokerem RAAS oraz statyną) stosowano zaledwie u odpowiednio 53%, 55% i 60% chorych.<sup>238</sup>

W szwedzkim narodowym rejestrze DM ryzyko wystąpienia punktów końcowych zmniej-

## Zalecenia dotyczące postępowania wieloczynnikowego u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W leczeniu DM należy rozważyć podejście wieloczynnikowe z określonymi celami terapeutycznymi (zgodnie z TAB. 9) u chorych na DM i ze współwystępującą chorobą niedokrwienną serca <sup>238,239,245-248</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: DM – cukrzyca

szło się wraz z utrzymywaniem każdego kolejnego czynnika ryzyka – HbA1c, LDL-C, albuminurii oraz SBP – w zakresach wartości docelowych. W T2DM przy zmiennych mieszczących się w zakresach wartości docelowych HR dla zgonu z dowolnej przyczyny wynosił 1,06 (95% CI 1,00–1,12), dla MI – 0,84 (95% CI 0,75–0,93), a dla udaru mózgu – 0,95 (95% CI 0,84–1,07). Ryzyko hospitalizacji z powodu HF było u chorych na DM większe niż w grupie kontrolnej (HR 1,45; 95% CI 1,34–1,57).<sup>239</sup>

Intensywne, wieloczynnikowe leczenie DM w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz we wczesnych etapach choroby oceniano w badaniu ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care).<sup>240</sup> Obserwacja (roczna i 5-letnia) nie wykazała zmniejszenia ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych.<sup>242</sup> Co ciekawe, 10-letnie ryzyko CVD oszacowane z użyciem skali ryzyka UKPDS było mniejsze w grupie intensywnego leczenia po skorygowaniu względem wyjściowego ryzyka CV (-2,0; 95% CI -3,1–0,9).<sup>243</sup>

Korzystny wpływ postępowania wieloczynnikowego u chorych na DM, u których stwierdzono mikroalbuminurię, wykazano w badaniu Steno-2, w którym 160 chorych na DM obciążonych bardzo dużym ryzykiem przydzielono losowo do jednej z dwóch grup: w pierwszej stosowano intensywne, wieloczynnikowe leczenie ukierunkowane na osiągnięcie celów terapeutycznych, w drugiej – postępowanie standardowe. Jako wartości docelowe w grupie leczenia intensywnego traktowano wartość HbA1c <6,5% (48 mmol/mol), stężenie cholesterolu całkowitego <4,5 mmol/l (175 mg/dl) oraz BP <130/80 mm Hg. Wszystkie osoby z tej grupy otrzymywały blokery RAAS oraz ASA w małej dawce. Takie postępowanie doprowadziło do redukcji zdarzeń mikro- i makronaczyniowych o około 50% po 7,8 roku obserwacji. Obserwacja długoterminowa (21 lat) wykazała, że intensywne leczenie istotnie zmniejszało ryzyko schyłkowej niewydolności nerek oraz zgonu (HR 0,53; 95% CI 0,35–0,8) oraz przyczyniało się do wydłużenia życia o 7,9 roku, przy uwzględnieniu czasu wolnego od wystąpienia CVD.<sup>37,244</sup> Badanie wykazało również 70%

zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca.<sup>245</sup>

W badaniu J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) oceniano wpływ intensywnego leczenia wieloczynnikowego z restrykcyjnymi celami terapeutycznymi stosowanego u japońskich chorych na DM w wieku 45–69 lat obciążonych czynnikami ryzyka. Wyniki badania wskazywały na znaczne zmniejszenie wartości HbA1c, SBP, DBP oraz stężenia LDL-C w porównaniu z terapią konwencjonalną. Obserwowano nieistotny statystycznie trend spadkowy w zakresie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, obejmującego MI niezakończony zgonem, udar mózgu, rewaskularyzację oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,81; 95% CI 0,63–1,04; p = 0,094). Analiza *post hoc* wykazała, że zdarzenia naczyniomózgowe występowały rzadziej w grupie leczonej intensywnie (HR 0,42; 95% CI 0,24–0,74; p = 0,002), nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny oraz zdarzeń wieńcowych.<sup>246</sup>

Spośród 1425 chorych z rozpozną DM i ze współwystępującą CAD, którzy wzięli udział w Euro Heart Survey, 44% otrzymywało połączenie ASA, β-blokera, blokera RAAS oraz statyny. U osób przyjmujących tę kombinację leków obserwowano mniejszą śmiertelność z dowolnej przyczyny (3,5 vs 7,7%; p = 0,001) oraz rzadsze występowanie wszystkich zdarzeń CV analizowanych łącznie (11,6 vs 14,7%; p = 0,05) w rocznej obserwacji.<sup>247</sup>

### Luki w danych naukowych

- Nie określono dotychczas optymalnej strategii postępowania wieloczynnikowego w prewencji pierwotnej i wtórnej.
- W kontekście postępowania wieloczynnikowego nie oceniono różnic zależnych od płci.

## 7. Leczenie choroby niedokrwiennej serca

### Najważniejsze informacje

- DM i pre-DM występują powszechnie u chorych z ACS oraz przewlekłymi zespołami wieńcowymi (CCS) i wiążą się z gorszym rokowaniem.
- Powinno się regularnie kontrolować glikemię u wszystkich pacjentów z CAD.
- Intensywna kontrola glikemii może korzystnie wpływać na układ CV, jeśli zostanie wdrożona na wczesnych etapach DM.
- Empagliflozyna, kanagliflozyna oraz dapagliflozyna zmniejszają ryzyko zdarzeń CV u chorych na DM ze współwystępującą CVD oraz obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV.

- Liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd zmniejszają ryzyko zdarzeń CV u chorych na DM ze współwystępującą CVD oraz obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV.
- Intensywna prewencja wtórna jest wskazana u chorych na DM ze współwystępującą CAD.
- Leki przeciwplatekcyjne stanowią podstawę wtórnej prewencji CVD.
- W grupie dużego ryzyka połączenie małej dawki rywaroksabanu i ASA może korzystnie wpływać na CAD.
- ASA z tikagrelorem w zmniejszonej dawce można rozważyć  $\leq 3$  lat od wystąpienia MI.
- Współistnienie DM nie wpływa na leczenie przeciwzakrzepowe w trakcie rewaskularyzacji.
- U chorych na DM ze współwystępującą wielonaczyniową CAD, z anatomią naczyń wieńcowych odpowiednią do rewaskularyzacji oraz małą przewidywaną śmiertelnością okołozabiegową pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) jest korzystniejsze od przeszłonnych interwencji wieńcowych (PCI).

## 7.1. Leczenie farmakologiczne

U chorych z ostrą oraz stabilną CAD nieprawidłowa glikemia występuje powszechnie i wiąże się ze złym rokowaniem.<sup>16,18,249</sup> Około 20–30% chorych na CAD ma rozpoznaną DM, a wśród pozostałych u 70% rozpoznaje się DM lub IGT po wykonaniu OGTT.<sup>9,250,251</sup> U chorych z CAD, u których nie odnotowuje się zaburzeń gospodarki węglowodanowej, należy kontrolować glikemię zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w **ROZDZIAŁACH 4 i 5**.

Istotna jest świadomość, że zalecenia dotyczące wtórnej prewencji CAD u chorych na DM opierają się przede wszystkim na dowodach pochodzących z analiz podgrup w badaniach, do których kwalifikowano zarówno chorych na DM, jak i osoby bez DM.<sup>72</sup> Z uwagi na obserwowane u chorych na DM częstsze występowanie zdarzeń CV nierzadko bezwzględna korzyść wydaje się u nich większa, podczas gdy korzyść względna pozostaje podobna.<sup>238,247</sup> Ogólne zalecenia dla chorych z CCS i ACS opisano w innych wytycznych ESC.<sup>252-255</sup>

Istnieją dane wskazujące na to, że lepsza kontrola glikemii opóźnia początek i hamuje progresję powikłań mikronaczyniowych u chorych na DM, a w niektórych okolicznościach nawet częściowo je odwraca. We wszystkich wytycznych dotyczących DM zaleca się zatem wcześniej wdrażaną, skuteczną i długotrwałą kontrolę glikemii, co pozwala zmniejszyć ryzyko związane z hiperglikemią. Osiągnięcie tego celu bez uszczerbku, a zarazem z korzyścią dla układu CV stanowi ważne wyzwanie, szczególnie podczas doboru leczenia przeciw cukrzycowego dopasowanego do potrzeb konkretnego chorego. Poniżej omówiono kluczowe badania kliniczne dotyczące wpływu leczenia hipoglikemizującego na występowanie zdarzeń CV.

### 7.1.1. Skutki intensywnej kontroli glikemii

#### 7.1.1.1. UKPDS

W badaniu UKPDS 5102 osoby z nowo rozpoznaną, dotychczas nieleczoną DM przyporządkowano losowo do jednej z dwóch grup: w pierwszej przez 10,7 lat (mediana) intensywnie kontrolowano glikemię za pomocą pochodnych sulfonylomocznika lub insuliny, w drugiej przez ten sam czas stosowano wyłącznie postępowanie dietetyczne. Chociaż zmniejszenie ryzyka powikłań mikronaczyniowych było wyraźne, zmniejszenie ryzyka MI było granicznie istotne statystycznie i wynosiło 16% ( $p = 0,052$ ).<sup>145</sup> W trakcie przedłużonej fazy badania zmniejszenie ryzyka MI utrzymało się na poziomie 15%, co, wraz ze zwiększeniem liczby uczestników, pozwoliło osiągnąć istotność statystyczną.<sup>149</sup> Ponadto obserwowano korzystny wpływ w zakresie innych punktów końcowych związanych z DM, w tym zgonu z dowolnej przyczyny, którego ryzyko zmniejszyło się o 13%. Co istotne, badanie to przeprowadzono w czasach, w których nie korzystano z nowoczesnych elementów postępowania wieloczynnikowego (zmniejszanie stężenia lipidów i BP).

#### 7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE i VADT

Kolejne trzy badania opisywały skutki CV intensywnej i standardowej kontroli glikemii u chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV.<sup>138,256-258</sup> Obejmowały one >23 000 chorych leczonych przez 3–5 lat i nie wykazały korzyści w zakresie CVD płynących z intensywnej kontroli glikemii. Badanie ACCORD zakończono po 3,5 roku (średni czas obserwacji) z powodu stwierdzenia większej śmiertelności w grupie intensywnej kontroli glikemii (14/1000 vs 11/1000 zgonów/pacjentolat; zgonu dotyczyły chorych obciążonych licznymi czynnikami ryzyka CV i wynikały głównie z przyczyn CV). Dalsza analiza wykazała, że do zwiększenia śmiertelności z przyczyn CV przyczyniły się zgonu osób ze źle wyrównaną glikemią w grupie intensywnej kontroli glikemii.<sup>259</sup>

#### 7.1.1.3. DIGAMI 1 i 2

W badaniu DIGAMI 1<sup>260</sup> wykazano, że intensywna kontrola glikemii za pomocą insulinoterapii zmniejszała śmiertelność u chorych na DM po ostrym MI (śmiertelność po 3,4 roku wynosiła 33% w grupie stosującej insulinę w porównaniu z 44% w grupie kontrolnej,  $p = 0,011$ ).<sup>261</sup> Efekty intensywnej kontroli glikemii utrzymywały się 8 lat po randomizacji i przyczyniły się do zwiększenia przeżycia o 2,3 roku.<sup>262</sup> Wyników nie udało się powtórzyć w badaniu DIGAMI 2, przerwano je bowiem wcześniej, niż planowano, z powodu zbyt wolnej rekrutacji uczestników.<sup>263</sup> Ze zbiorczej analizy danych wynikało, że dożylny wlew insuliny i glukozy nie zmniejszał śmiertelności w MI u chorych na DM.<sup>264</sup> Jeżeli za konieczność uważa się lepszą kontrolę glikemii

u chorych z ACS, należy to robić ze świadomością ryzyka hipoglikemii, która wiąże się ze złymi wynikami leczenia u chorych na CAD.<sup>265,266</sup> W kilku RCT oceniano koncepcję modulacji metabolicznej poprzez zastosowanie wlewu potasu, insuliny i glukozy w celu stabilizacji kardiomiocytów oraz zwiększenia poziomu energii, niezależnie od obecności DM, nie uzyskano jednak spójnych dowodów przemawiających za jej wpływem na zachorowalność i śmiertelność.<sup>267,268</sup>

U osób poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym należy rozważyć kontrolę glikemii.<sup>269</sup> Dane z badań obserwacyjnych, do których włączono chorych poddawanych CABG, sugerują, że stosowanie ciągłego wlewu insuliny oraz osiągnięcie umiarkowanej kontroli glikemii wiąże się z mniejszą śmiertelnością oraz mniejszym ryzykiem poważnych powikłań niż przy kontroli bardziej lub mniej ścisłej.<sup>270</sup> W grupie pacjentów poddawanych CABG w badaniu BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) długoterminowe leczenie insuliną wiązało się z większym ryzykiem zdarzeń CV w porównaniu ze stosowaniem leków zwiększających wrażliwość na insulinę.<sup>271</sup>

Docelowe wartości glikemii dla chorych z CAD oraz preferowane klasy leków stosowanych w DM opisano w ROZDZIALE 6.2 oraz poniżej.

## 7.1.2. Leki przeciwcukrzycowe: nowe dane naukowe z badań oceniających sercowo-naczyniowe punkty końcowe

### 7.1.2.1. Doustne leki przeciwcukrzycowe

Efekty CV stosowanych od dawna doustnych leków przeciwcukrzycowych nie zostały ocenione w dużych RCT, w odróżnieniu od nowszych leków.

#### 7.1.2.1.1. Metformina

W podgrupie 753 uczestników badania UKPDS, w której porównano stosowanie metforminy z leczeniem konwencjonalnym, metformina redukowała ryzyko MI o 39%, zgonu z przyczyn wieńcowych o 50%, a udaru mózgu o 41% podczas trwającej 10,7 roku (mediana) obserwacji prowadzonej wśród otyłych chorych z nowo rozpoznaną T2DM bez rozpoznanej wcześniej CVD.<sup>146</sup> Zmniejszenie ryzyka MI podczas stosowania metforminy obserwowano także w kolejnej fazie badania, które wydłużono o 8–10 lat intensywnej terapii z zastosowaniem innych leków.<sup>149</sup> Badania obserwacyjne i rejestrowe dostarczają danych potwierdzających pozytywny wpływ długoterminowego stosowania metforminy na rokowanie CV.<sup>272,273</sup> Dotąd nie przeprowadzono jednak szeroko zakrojonych RCT oceniających wpływ metforminy na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVOT).

#### 7.1.2.1.2. Pochodne sulfonilomocznika oraz kwasu karbamoilometylobenzoowego

Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego osiągnięta dzięki leczeniu pochodnymi sulfonilomocznika jest większa niż przy stosowaniu samych umiarkowanych interwencji w zakresie stylu życia, lecz mniejsza niż podczas terapii metforminą.<sup>145,146,274-276</sup> Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika wiąże się z ryzykiem hipoglikemii, a ich bezpieczeństwo CV pozostaje od lat 60. XX wieku przedmiotem dyskusji. Badanie CAROLINA (CARDiovascular Outcome Study of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes), w którym porównano inhibitor DPP-4 (linagliptynę) z pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem), wykazało, że oba leki stosowane u chorych z T2DM przez 6,2 lat cechowało zbliżone bezpieczeństwo CV.<sup>277</sup> Nateglinid nie wpływał na zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń CV w badaniu NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), 5-letnim prospektywnym badaniu dotyczącym pacjentów z IGT oraz CVD lub dużym ryzykiem CV.<sup>278</sup>

#### 7.1.2.1.3. Inhibitor $\alpha$ -glukozydazy

W dużym, 5-letnim, prospektywnym badaniu ACE akarboza nie wpływała na ryzyko wystąpienia MACE u osób z IGT oraz CVD.<sup>129</sup>

#### 7.1.2.1.4. Tiazolidynediony

Badanie PROactive (The PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) dotyczące pioglitazonu przyniosło neutralne wyniki w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (HR 0,90; 95% CI 0,80–1,02; p = 0,095).<sup>279</sup> Z tego względu przedstawione wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych należy traktować wyłącznie jako dostarczające hipotez. Odnotowano w nich istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego (o 16%; HR 0,84; 95% CI 0,72–0,98; p = 0,027),<sup>279</sup> a także ryzyka kolejnego MI (o 16%) oraz ponownego udaru mózgu (o 47%),<sup>280,281</sup> przy czym ta ostatnia korzyść dotyczyła osób bez DM.<sup>282</sup> W badaniu PROactive częstość występowania HF była istotnie większa podczas stosowania pioglitazonu w porównaniu z placebo, lecz nie miało to wpływu na śmiertelność.<sup>283</sup> Badanie TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial) – duże, lecz niezaślepienie RCT, w którym porównano pioglitazon z pochodną sulfonilomocznika stosowaną łącznie z metforminą – zakończono wcześniej niż planowano ze względu na bezzasadność jego kontynuowania. Złożony punkt końcowy oraz jego poszczególne składowe były podobne w obu grupach.<sup>284</sup> W badaniu IRIS pioglitazon stosowany u chorych z insulinoopornością, ale bez DM podczas trwającej 4,8 roku (mediana) obserwacji redukował ryzyko wystąpienia złożonego punktu

końcowego, obejmującego powtórny udar mózgu oraz MI, o 24% w porównaniu z placebo.<sup>282</sup> W 2008 roku, po opublikowaniu metaanalizy oceniającej występowanie zdarzeń CV podczas stosowania rozyglitazonu, zmieniono regulacje prawne dotyczące leków przeciwcukrzycowych, wprowadzając wymóg wykazania bezpieczeństwa CV każdego nowego leku stosowanego w DM przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie go do obrotu.<sup>286</sup> Doprowadziło to do zwiększenia liczby CVOT podczas stosowania tych leków,<sup>287,288</sup> a większość z nich zaprojektowano w celu potwierdzenia równoważności terapii eksperymentalnej z placebo dodanymi do podstawowego leczenia przeciwcukrzycowego.

#### 7.1.2.1.5. Insulina

W badaniu ORIGIN 12 537 osób (śr. wiek 63,5 lat) obciążonych dużym ryzykiem CV i z rozpoznaniem IFG, IGT lub DM przydzielono losowo do grupy stosującej długo działającą insulinę glarginę (z docelowym FPG 5,3 mmol/l [ $\leq 95$  mg/dl]) lub do grupy standardowego leczenia. Po trwającej 6,2 lat (mediana) obserwacji częstość występowania zdarzeń CV w obu grupach była podobna.<sup>289</sup> W badaniu DEVOTE – podwójnie zaślepionym porównaniu ultradługo działającej insuliny degludec (n = 3818) z insuliną glarginę U100 (n = 3819) stosowanych przez 1,8 lat u chorych na DM obciążonych dużym CVRF – nie wykazano istotnych różnic w MACE (zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem).<sup>290</sup> W grupie otrzymującej insulinę degludec obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii.<sup>290</sup>

#### 7.1.2.2. Nowe leki przeciwcukrzycowe

##### 7.1.2.2.1. Inhibitory DPP-4

Dotychczas opublikowano pięć dużych badań prospektywnych prowadzonych w populacji chorych z T2DM obciążonych różnym ryzykiem CV (TAB. 10), w których oceniano, jaki wpływ na zdarzenia CV ma stosowanie inhibitorów DPP-4: saksagliptyny (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – thrombolysis in myocardial infarction 53 [SAVOR-TIMI 53]),<sup>291</sup> alogliptyny (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care [EXAMINE]),<sup>292</sup> sitagliptyny (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin [TECOS])<sup>293</sup> oraz linagliptyny (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [CARMELINA])<sup>294</sup> i Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes [CAROLINA]).<sup>277</sup> Cztery badania potwierdziły porównywalną z innymi lekami hipoglikemizującymi skuteczność w zapobieganiu wystąpieniu pierwszorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego. Stosowanie

żadnego z inhibitorów DPP-4 nie przyniosło jednak istotnych korzyści CV w badanych populacjach, które obejmowały osoby od dawna chorujące na DM ze współistniejącą CVD lub obciążone licznymi czynnikami ryzyka CVD. W badaniu SAVOR-TIMI 53 stosowanie saksagliptyny wiązało się ze zwiększeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF,<sup>219</sup> w odniesieniu do alogliptyny ocenianej w badaniu EXAMINE<sup>292</sup> również stwierdzono zwiększenie tego wskaźnika, lecz nie było ono istotne statystycznie, brak wpływu na HF wykazano natomiast w przypadku sitagliptyny w badaniu TECOS<sup>293</sup> oraz linagliptyny w badaniu CARMELINA.<sup>294,295</sup> Analiza podgrup w badaniu SAVOR-TIMI 53 sugerowała, że większe wyjściowe stężenie NT-proBNP, rozpoznana wcześniej HF lub CKD niosły większe ryzyko hospitalizacji z powodu HF u osób leczonych saksagliptyną.<sup>296</sup> Jedynie w badaniu CAROLINA porównywano linagliptynę z glimepirydem jako aktywną substancją porównawczą, wykazując zbliżone bezpieczeństwo CV obu leków.<sup>277</sup>

##### 7.1.2.2.2. Agoniści receptora GLP-1

W siedmiu CVOT oceniano wpływ agonistów receptora GLP-1 na występowanie zdarzeń CV u chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV. W badaniu ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) liksysenatyd podawany w dawce 10 lub 20  $\mu$ g 1  $\times$  dz. nie był gorszy od placebo, lecz nie wpływał istotnie na czteropunktowy MACE (trzy-punktowy MACE plus hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) u chorych na DM po ACS.<sup>297</sup> W badaniu EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) przeprowadzonym w populacji chorych na DM, z których u 73% wystąpiło zdarzenie CV, wykazano równoważność eksenatydu podawanego w dawce 2 mg/tydz. w porównaniu z placebo oraz 14%, lecz nieistotne statystycznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego trzypunktowego MACE.<sup>158</sup> Analiza *intention-to-treat* ujawniła istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 14% (p = 0,016), wynik ten ma jednak charakter eksploracyjny z uwagi na hierarchiczną analizę statystyczną. W podgrupie chorych z rozpoznaną CVD wykazano przy tym, że stosowanie eksenatydu łączy się z 10% względną redukcją ryzyka MACE (HR 0,90; 95% CI 0,816–0,999;  $p_{\text{nominalne}} = 0,047$ ).

W badaniu LEADER 9430 chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV (81% z wcześniej rozpoznaną CVD) przydzielono losowo do grupy stosującej liraglutyd w dawce 0,6–1,8 mg/d lub do grupy placebo, poza tym w obu grupach stosowano standardowe leczenie przeciwcukrzycowe. U wszystkich uczestników DM oraz czynniki ryzyka CV występowały od dawna i były dobrze kontrolowane. Po trwającym 3,1 roku okresie obserwacji wykazano, że liraglutyd istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia trzypunktowego

złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) czy MACE o 13%. Ponadto liraglutyd istotnie zmniejszał ryzyko zgonu z przyczyn CV (o 22%) oraz całkowitą śmiertelność (o 15%), a także prowadził do nieistotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia MI niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem.<sup>176</sup> Zaplanowane wyjściowo analizy drugorzędowe wykazały, że CKD rozwija się rzadziej i postępuje wolniej podczas stosowania liraglutylu w porównaniu z placebo.<sup>298</sup> W badaniu SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) – przedrejestracyjnym badaniu III fazy – mniejszą populację, obejmującą 3297 chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV (73% z CVD) przydzielono losowo do grupy otrzymującej semaglutyd w dawce 0,5–1,0 mg/tydz. albo do grupy placebo. Po trwającej 2,1 lat obserwacji wykazano, że semaglutyd istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia trzypunktowego MACE o 26%, co wynikało w głównej mierze z 39% zmniejszenia ryzyka udaru mózgu niezakończony zgonem. Co więcej, semaglutyd prowadził do zmniejszenia, lecz nieistotnego statystycznie, ryzyka MI niezakończony zgonem. Obniżał ponadto ryzyko wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego – nowej lub postępującej nefropatii.<sup>299</sup> Badanie PIONEER-6 (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment), również będące przedrejestracyjnym badaniem III fazy, oceniało z kolei – w porównaniu z placebo – wpływ doustnego semaglutylu w docelowej dawce 14 mg/d na zdarzenia CV u chorych z T2DM obciążonych dużym ryzykiem CV. W 16-miesięcznej obserwacji (mediana) zdołano potwierdzić równorzędność semaglutylu i placebo pod względem bezpieczeństwa CV z HR 0,79 (p < 0,001) na korzyść semaglutylu *p.o.* Co więcej, semaglutyd istotnie zmniejszał ryzyko zgonu z przyczyn CV (15 [0,9%] zdarzeń przy podawaniu semaglutylu *p.o.* vs 30 [1,9%] zdarzeń w grupie placebo; HR 0,49; p = 0,03) oraz zgonu z dowolnej przyczyny (23 [1,4%] zdarzeń w grupie semaglutylu vs 45 [2,8%] zdarzeń w grupie placebo; HR 0,51; p = 0,008).<sup>300</sup> Jednocześnie zaobserwowano jednak małe, lecz istotne statystycznie zwiększenie ryzyka retinopatii (w tym krwawienia do ciała szklistego, ślepoty lub konieczności podania substancji do ciała szklistego albo wykonania fotokoagulacji), co wymaga przeprowadzenia dalszych badań. W badaniu Harmony Outcomes (Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD) podawany 1 ×/tydz. albiglutyd, nieobecny już na rynku agonista receptora GLP-1, prowadził u chorych na DM ze współistniejącą CVD do istotnego (22%) zmniejszenia ryzyka trzypunktowego MACE w porównaniu z placebo. Ponadto albiglutyd istotnie (o 25%) redukował ryzyko MI.<sup>301</sup> Nie-

dawna metaanaliza pięciu z tych badań sugeruje, że agoniści receptora GLP-1 przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka trzypunktowego MACE o 12% (HR 0,88; 95% CI 0,84–0,94; p < 0,001).<sup>302</sup> Badanie REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) oceniało wpływ podawanego podskórnie 1 ×/tydz. dulaglutylu (1,5 mg) w porównaniu z placebo na ryzyko trzypunktowego MACE u 9901 chorych z T2DM ze zdarzeniem CV lub czynnikami ryzyka CV w wywiadzie. Podczas 5,4-letniej obserwacji (mediana) pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 594 (12,0%) osób z grupy dulaglutylu oraz u 663 (13,4%) uczestników z grupy placebo (HR 0,88; 95% CI 0,79–0,99; p = 0,026).<sup>303</sup>

Chociaż nie znamy mechanizmów, dzięki którym stosowanie części wymienionych agonistów receptora GLP powodowało zmniejszenie ryzyka zdarzeń CV, można przypuszczać, że do korzystnego wpływu na układ CV mogą się przyczyniać ich długie okresy półtrwania. Ponadto agoniści receptora GLP-1 wpływają na poprawę niektórych parametrów CV, m.in. nieznacznie obniżają SBP, redukują masę ciała, a także wykazują bezpośredni wpływ na układ CV, co może prowadzić do opisywanych wyników.<sup>304</sup> Stopniowe rozchodzenie się krzywych, obserwowane w badaniach, sugeruje, że korzyści CV pojawiają się w następstwie redukcji zdarzeń związanych z miażdżycą.

#### 7.1.2.2.3. Inhibitory SGLT-2

Opublikowano cztery CVOT dotyczące stosowania SGLT-2: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose), CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction) oraz CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation). W badaniu EMPA-REG OUTCOME 7020 chorych na DM o długim czasie trwania (u 57% >10 lat) oraz z CVD przydzielono losowo do grupy przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg 1 × dz. lub do grupy placebo, a czas obserwacji wynosił średnio 3,1 lat.<sup>305</sup> Badaną populację prawidłowo leczono oraz starannie kontrolowano czynniki ryzyka (średnie BP 135/77 mm Hg oraz średnie stężenie LDL-C 2,2 mmol/l). Przyjmowanie empagliflozyny istotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia trzypunktowego złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) – o 14% w porównaniu z placebo. Wspomniana redukcja wynikała w głównej mierze z istotnego 38% zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn CV (p < 0,0001), przy czym wyniki w grupach empagliflozyny i placebo wy-

**TABELA 10. Charakterystyka uczestników w badaniach oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków hipoglikemizujących<sup>a</sup>**

Inhibitory SGLT2							
Badanie	EMPA-REG OUTCOME <sup>306</sup>	CANVAS <sup>309</sup>	DECLARE-TIMI 58	CREDESCENCE <sup>313</sup>			
Grupy	empagliflozyna vs placebo	kanagliflozyna vs placebo	dapagliflozyna vs placebo	kanagliflozyna vs placebo			
N	7020	10 142	17 160	4401			
Wiek (lata)	63	63	63	63			
DM (lata)	57% >10	13,5	11,8	15,8			
Indeks masy ciała (kg/m <sup>2</sup> )	30,6	32,0	32,1	31,3			
Insulinoterapia (%)	48	50	~40	65			
HbA1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,3			
Wcześniejsza choroba sercowo- -naczyniowa	99	65	40	50,4			
Kryteria włączenia – czynniki ryzyka sercowo- -naczyniowego	MI, CHD, CVD, lub PVD	MI, CHD, CVD, lub PVD	CVD lub co najmniej jeden CVRF	CKD			
Nadciśnienie (%)	94	89	89	96,8			
Obserwacja (lata)	3,1	2,4	4,5	2,6			
Agoniści receptora GLP-1							
Badanie	ELIXA <sup>297</sup>	LEADER <sup>176</sup>	SUSTAIN-6 <sup>299</sup>	EXSCEL <sup>158</sup>	Harmony Outcomes <sup>301</sup>	REWIND <sup>303</sup>	PIONEER <sup>300</sup>
Grupy	liksysenatyd vs placebo	liraglutyd vs placebo	semaglutyd vs placebo	eksenatyd vs placebo	albiglutyd vs placebo	dulaglutyd vs placebo	doustny semaglutyd vs placebo
N	6068	9340	3297	14 752	9463	9901	3182
Wiek (lata)	60	64	64	62	64	66	66
DM (lata)	9,3	12,8	13,9	12,0	14,1	10,5	14,9
Indeks masy ciała (kg/m <sup>2</sup> )	30,1	32,5	32,8	31,8	32	32,3	32,3
Insulinoterapia (%)	39	44	58	46	60	24	61
HbA1c (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,2	8,2
Wcześniejsza choroba sercowo- -naczyniowa	100	~81	~83	73	100	31	35
Kryteria włączenia – czynniki ryzyka sercowo- -naczyniowego	ACS <180 dni	wiek ≥50. r. oraz CVD <sup>b</sup> lub CKD, lub wiek ≥60. r. oraz ≥1 CVRF		CHD, CVD lub PVD 27% bez wcześniejszych zdarzeń CV	MI, CHD, CVD lub PVD	wiek ≥50. r. oraz CVD lub CVRF	wiek ≥50. r. oraz CVD lub CKD, lub wiek ≥60. r. oraz CVRF
Nadciśnienie (%)	76	92	92	90	86	93	94
Obserwacja (lata)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,,6	5,4	1,3
Inhibitory DPP-4							
Badanie	SAVOR-TIMI 53 <sup>291</sup>	EXAMINE <sup>292</sup>	TECOS <sup>293</sup>	CARMELINA <sup>294</sup>	CAROLINA <sup>277</sup>		
Grupy	saksagliptyna vs placebo	alogliptyna vs placebo	sitagliptyna vs placebo	linagliptyna vs placebo	linagliptyna vs glimepiryd		
N	16 492	5400	14 671	6979	6033		
Wiek (lata)	65	61	66	65	64		



**TABELA 10. Charakterystyka uczestników w badaniach oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków hipoglikemizujących<sup>a</sup>, cd.**

Badanie	SAVOR-TIMI 53 <sup>291</sup>	EXAMINE <sup>292</sup>	TECOS <sup>293</sup>	CARMELINA <sup>294</sup>	CAROLINA <sup>277</sup>
DM (lata)	10	7,2	9,4	14,7	6,2
Indeks masy ciała (kg/m <sup>2</sup> )	31	29	30	31,3	30,1
Insulinoterapia (%)	41	30	23	58	0
HbA1c (%)	8,0	8,0	7,3	7,9	7,2
Wcześniejsza choroba sercowo-naczyniowa	78	100	100	57	42
Kryteria włączenia – czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	wiek ≥40. rż. oraz CVD (CHD, CVD lub PVD), lub wiek ≥55. rż. oraz co najmniej jeden CVRF	ACS <90 dni	CHD, CVD lub PVD	CVD oraz/lub CKD	CVD lub dowód na uszkodzenie narządu końcowego z przyczyn naczyniowych, lub wiek ≥70 lat, lub co najmniej dwa CVRFs
Nadciśnienie (%)	81	83	86	95	90
Obserwacja (lata)	2,1	1,5	2,8	2,2	6,3

a później zmodyfikowane<sup>318</sup>

b CVD w badaniach LEADER oraz SUSTAIN-6 obejmowały CHD, CVD, PVD oraz HF

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, CANVAS – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, CARMELINA – Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, CAROLINA – Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes, CHD – choroba niedokrwienna serca, CKD – przewlekła choroba nerek >stadium 3, CREDENCE – Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, CVRF – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, DECLARE-TIMI 58 – Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 trial, DM – cukrzyca, DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4, ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, EMPA-REG OUTCOME – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose, EXAMINE – Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care, EXSCEL – Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, Harmony Outcomes – Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, HbA1c – hemoglobina glikowana, HF – niewydolność serca (klasa New York Heart Association II lub III), LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, MI – zawał mięśnia sercowego, PIONEER 6 – A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes, PVD – choroba tętnic obwodowych, REWIND – Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes, SAVOR-TIMI 53 – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53, SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2, SUSTAIN-6 – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

Okres obserwacji podano jako medianę lat.

rażnie się od siebie różniły już po 2 miesiącach badania. Obserwowano także nieistotne 13% zmniejszenie ryzyka MI niezakończonym zgonem ( $p = 0,30$ ) oraz nieistotne 24% zwiększenie ryzyka udaru mózgu niezakończonym zgonem.<sup>306</sup> W analizie wtórnej wykazano, że stosowanie empagliflozyny wiązało się z 35% redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu HF ( $p < 0,002$ ), a wyniki w grupach empagliflozyny i placebo różniły się od siebie niemal natychmiast po wdrożeniu leczenia, co sugeruje bardzo wczesny wpływ na ryzyko HF. Empagliflozyna zmniejszała również istotnie całkowitą śmiertelność – o 32% ( $p < 0,0001$ ), co się przekłada na konieczność poddania leczeniu 39 osób w celu uniknięcia jednego zgonu w ciągu 3 lat. Wnioski we wszystkich podgrupach były spójne. Dodatkowe analizy w ramach EMPA-REG OUTCOME ujawniły, że korzyści CV odnosili zarówno chorzy z wyjściowym rozpoznaniem niewydolności serca, jak i bez niego, przy czym druga grupa stanowiła około 10% kohorty.<sup>307</sup>

Program CANVAS analizował łącznie dane z dwóch RCT (CANVAS oraz CANVAS-R), w których 10 142 chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem CV przydzielono losowo do gru-

py otrzymującej kanagliflozynę w dawce 100–300 mg/d lub do grupy placebo.<sup>308</sup> Po upływie 3,1 lat kanagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko trzypunktowego MACE o 14% ( $p = 0,02$ ), nie wpływała jednak istotnie na ryzyko zgonu z przyczyn CV oraz ogólną śmiertelność.<sup>309</sup> Podobnie jak w badaniu EMPA-REG OUTCOME kanagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko hospitalizacji z powodu HF. Prowadziła jednak również do niewytlumaczonego zwiększenia ryzyka złamań kończyn oraz amputacji (choć liczba tych zdarzeń była niewielka), należy jednak zaznaczyć, że obserwacji tej nie potwierdziły niedawno opublikowane wyniki dużego badania kohortowego.<sup>310</sup>

W badaniu DECLARE-TIMI 58 oceniano wpływ podawania dapagliflozyny w dawce 10 mg/d w porównaniu z placebo u 17 160 chorych na DM i ze współwystępującą CVD lub obciążonych licznymi czynnikami ryzyka CV, spośród których u 10 186 nie występowała CVD związana z miażdżycą.<sup>311</sup> Po 4,2 latach obserwacji (mediana) stwierdzono, że dapagliflozyna spełniła kryterium równoważności w porównaniu z placebo w zakresie trzypunktowego MACE. W dwóch analizach pierwszorzędowych punk-

tów końcowych wykazano, że dapagliflozyna nie zmniejsza istotnie ryzyka MACE, wiąże się jednak z rzadszym występowaniem złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn CV lub hospitalizację z powodu HF (4,9 vs 5,8%; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95; p = 0,005). Wynika to przede wszystkim z mniejszego ryzyka hospitalizacji z powodu HF (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88), przy braku różnic między grupami w zakresie zgonu z przyczyn CV (HR 0,98; 95% CI 0,82–1,17). Korzyść wynikająca ze stosowania dapagliflozyny w odniesieniu do zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF była podobna u chorych z CVD i u chorych, u których stwierdzono jedynie obciążenie licznymi czynnikami ryzyka CV. Metaanaliza trzech badań sugerowała spójne korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizację z powodu HF oraz zgon z przyczyn CV, a ponadto ryzyka progresji choroby nerek, niezależnie od współistnienia CVD związanej z miażdżycą lub HF w wywiadzie, podczas gdy zmniejszenie ryzyka MACE było zauważalne jedynie u chorych z rozpoznaniem CVD.<sup>312</sup> W badaniu CREDENCE<sup>313</sup> 4401 chorych z T2DM ze współistniejącą CKD z albuminurią (eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej kanagliflozynę, albo do grupy placebo. W 2,6-letniej obserwacji (mediana) wykazano względne zmniejszenie występowania pierwszorzędownego nerkowego punktu końcowego o 30% w grupie kanagliflozyny. Ponadto kanagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko drugorzędowych CV punktów końcowych: trzypunktowego MACE (HR 0,80; 95% CI 0,67–0,95; p = 0,01) oraz hospitalizacji z powodu HF (HR 0,61; 95% CI 0,47–0,80; p < 0,001) w porównaniu z placebo w grupie chorych charakteryzujących się bardzo dużym ryzykiem CV (zob. rozdz. 11).<sup>313</sup>

Większość korzyści CV ze stosowania inhibitorów SGLT-2 nie wiąże się ze stopniem zmniejszenia glikemii, ponadto odnotowuje się je zbyt wcześnie, by mogły stanowić następstwo redukcji masy ciała. Szybko zauważalna różnica wyników w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu HF w grupach placebo i interwencji, jaką zaobserwowano we wspomnianych czterech badaniach, wskazuje, że korzyść wynika najpewniej ze zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z HF. Mogły one obejmować wpływ na parametry hemodynamiczne, takie jak zmniejszona objętość osocza, bezpośredni wpływ na metabolizm i czynność mięśnia sercowego lub inne efekty CV.<sup>314-317</sup>

### 7.1.2.3. Znaczenie niedawnych badań oceniających efekty sercowo-naczyniowe

Po raz pierwszy w historii leczenia DM mamy dostęp do danych pochodzących z kilku CVOT, które dowodzą korzystnego wpływu leków przeciwcukrzycowych na układ CV u chorych

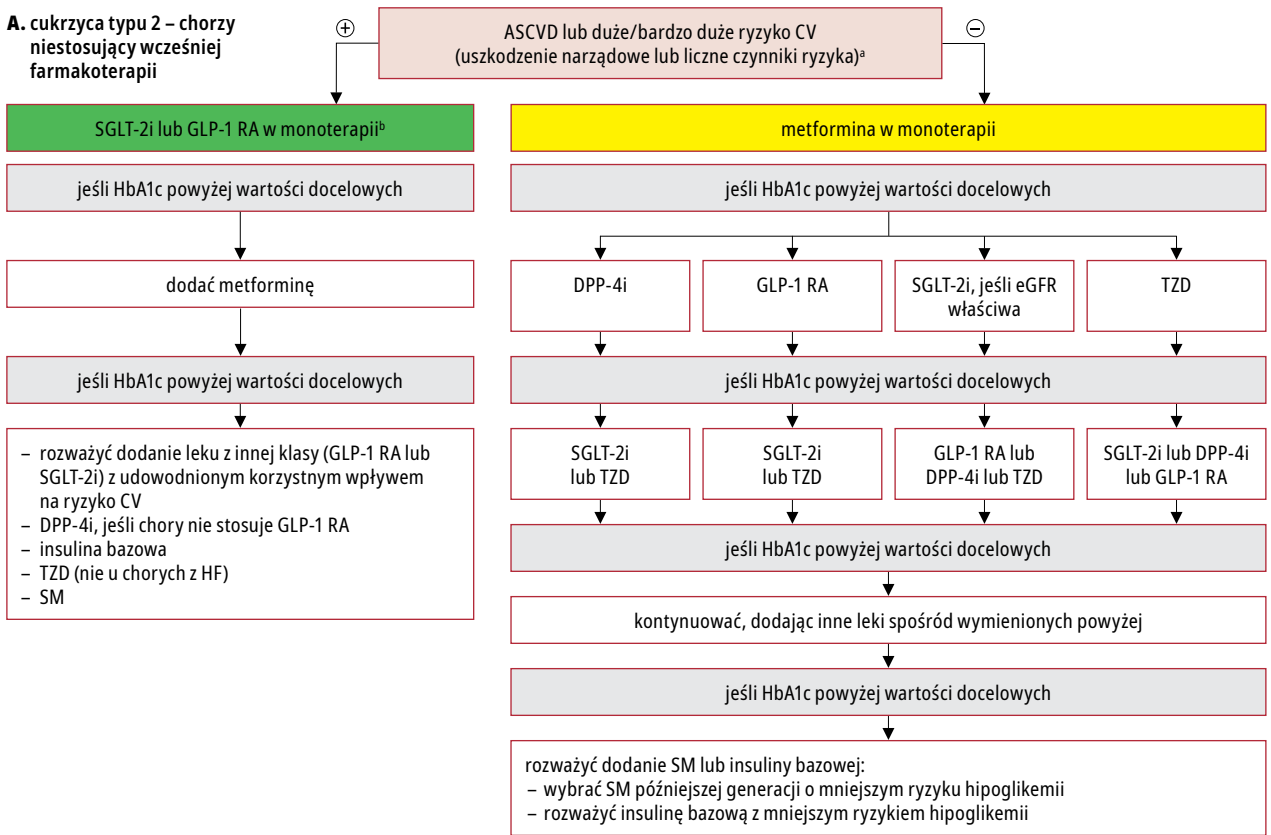
na CVD lub obciążonych bardzo dużym lub dużym ryzykiem CV. Wyniki uzyskane w badaniach, w których oceniano działanie agonistów receptora GLP-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND, and PIONEER 6) oraz inhibitorów SGLT-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARETİMİ 58 oraz CREDENCE), silnie sugerują, że należy zalecać stosowanie wspomnianych leków u chorych z T2DM ze współistniejącą CVD lub obciążonych bardzo dużym lub dużym ryzykiem CV (np. z powikłaniami narządowymi lub z kilkoma CVRF; zob. TAB. 7), niezależnie od tego, czy dotąd nie otrzymywali oni leczenia w ogóle, czy też podawano im metforminę. Ponadto z uwagi na obserwowany w badaniach LEADER oraz EMPA-REG OUTCOME korzystny wpływ na ryzyko zgonu w celu zmniejszenia tego ryzyka zaleca się stosowanie liraglutylu u chorych z CVD oraz obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem CV, a empagliflozyny – u chorych z CVD. Za zaleceniem dotyczącym empagliflozyny przemawiają wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy, która wykazała wysoką heterogenność CVOT w zakresie redukcji ryzyka zgonu.<sup>312</sup> Korzyści płynące ze stosowania agonistów receptora GLP-1 wynikają najpewniej ze zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z miażdżycą, podczas gdy inhibitory SGLT-2 wydają się zmniejszać ryzyko zdarzeń związanych z HF. Inhibitory SGLT-2 mogą zatem przynosić szczególną korzyść u chorych obciążonych dużym ryzykiem HF. Wyniki badania UKPDS sugerują korzyści ze stosowania metforminy w ramach prewencji pierwotnej u osób z nowo rozpoznaną T2DM bez współistniejącej CVD oraz obciążonych umiarkowanym ryzykiem. Chociaż pochodzące z badania UKPDS dane dotyczące monoterapii metforminą nie są tak silne jak te, które dotyczą nowych leków ocenianych w niedawnych CVOT, potwierdzają je liczne obserwacje z praktyki klinicznej. W niedawnych CVOT większość uczestników przyjmowała metforminę zarówno przed wdrożeniem ocenianego leku, jak i w trakcie jego stosowania. Jako że metforminę podawano podobnie często w grupie interwencyjnej i w grupie placebo, prawdopodobieństwo, że jej stosowanie mogło tłumaczyć korzystny wpływ nowych leków, jest jednak małe. W związku z powyższym wybór leku mającego zmniejszyć ryzyko zdarzeń CV u chorych T2DM należy uzależniać od współwystępowania CVD i oszacowanego ryzyka CV (RYC. 3).

## 7.1.3. Swoiste leczenie sercowo-naczyniowe

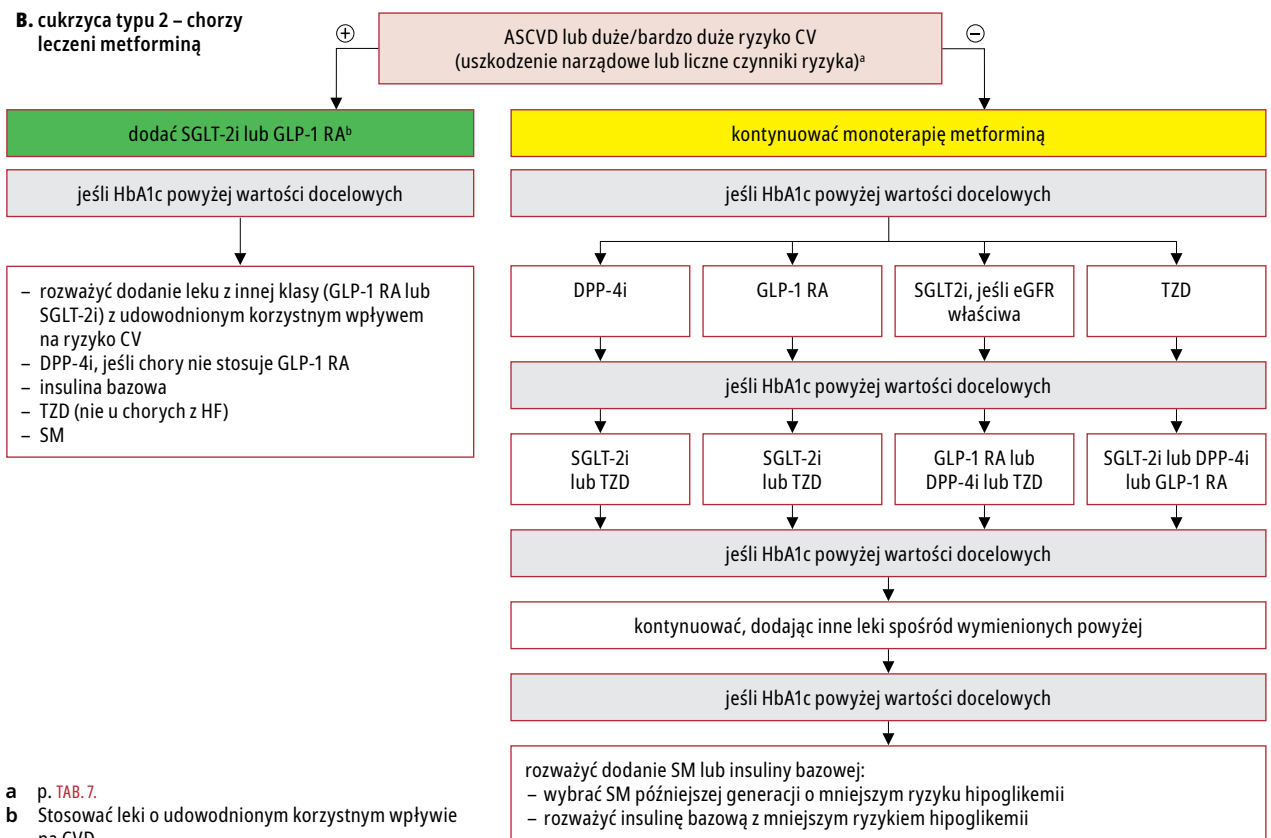
### 7.1.3.1. β-blokery

W CCS β-blokery skutecznie zmniejszają zarówno ryzyko dławicy piersiowej wywołanej wysiłkiem, jak i bezobjawowych epizodów niedokrwienia, a jednocześnie przyczyniają się do poprawy wydolności wysiłkowej.<sup>254</sup> Ich korzystny wpływ na rokowanie jest kontrowersyjny i nie został potwierdzony w analizie *propensity score*

**A. cukrzyca typu 2 – chorzy niestosujący wcześniej farmakoterapii**



**B. cukrzyca typu 2 – chorzy leczeni metforminą**



**a** p. TAB. 7.

**b** Stosować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na CVD

**RYCINA 3.** Algorytm terapeutyczny u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Algorytm terapeutyczny dla chorych nieleczonych wcześniej farmakologicznie (A) lub leczonych metforminą (B)

Skróty: ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DM – cukrzyca, DPP-4i – inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, GLP-1 RA – agonści receptora peptydu glukagonopodobnego 1, HbA1c – stężenie hemoglobiny glikowanej, HF – niewydolność serca, SGLT-2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, SM – pochodne sulfonilomocznika, T2DM – cukrzyca typu 2, TZD – pochodne tiazolidynedionu

## Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>inhibitory SGLT-2</b>		
Empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV <sup>c</sup> w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV <sup>306,308,309,311</sup>	I	A
Empagliflozynę zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD w celu zmniejszenia ryzyka zgonu <sup>306</sup>	I	B
<b>agoniści receptora GLP-1</b>		
Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV <sup>c</sup> w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV <sup>176,299,300,302,303</sup>	I	A
Liraglutyd zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV <sup>c</sup> w celu zmniejszenia ryzyka zgonu <sup>176</sup>	I	B
<b>biguanidy</b>		
Należy rozważyć stosowanie metforminy u chorych na T2DM z nadwagą, u których nie występuje CVD lub którzy są obciążeni umiarkowanym ryzykiem CV <sup>146,149</sup>	IIa	C
<b>insulina</b>		
Kontrolę glikemii za pomocą insulinoterapii należy rozważyć u chorych z ACS z istotną hiperglikemią (>10 mmol/l lub >180 mg/dl), dostosowując docelowe wartości glikemii do chorób towarzyszących <sup>260-262</sup>	IIa	C
<b>tiazolidynediony</b>		
Nie zaleca się tiazolidynedionów u chorych z HF	III	A
<b>inhibitory DPP-4</b>		
Nie zaleca się saksagliptyny u chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem HF <sup>291</sup>	III	B

- a klasa zaleceń  
b poziom wiarygodności danych  
c zob. TAB. 7

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DM – cukrzyca, DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HF – niewydolność serca, SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2, T2DM – cukrzyca typu 2

*matching [technika pozwalająca na dobranie w badaniach obserwacyjnych grupy kontrolnej tak, aby była możliwie najbardziej podobna do grupy badanej – przyp. tłum.] pacjentów włączonych do dużego badania obserwacyjnego.<sup>320</sup> Zasadność długoterminowego stosowania β-blokerów u chorych na DM została niedawno zakwestionowana, a przyczyniły się do tego wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego oraz analizy *post hoc* badania ACCORD, które sugerowały zwiększoną ogólną śmiertelność u chorych na DM leczonych β-blokerami.<sup>321,322</sup> Kwestia ta wymaga dalszej oceny.*

Jednocześnie potwierdzono korzyści z długoterminowego stosowania doustnych β-blokerów w okresie po MI u chorych z HF oraz frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <40%, co opisano w ROZDZIALE 8.4.2.<sup>252,323</sup> Można preferować karwedilol

oraz nebiwolol z uwagi na ich wpływ na zwiększenie insulinowrażliwości bez niekorzystnego wpływu na kontrolę glikemii.<sup>324,325</sup>

### 7.1.3.2. Blokery układu renina–angiotensyna–aldosteron

Stosowanie ACEI zaleca się w celu zapobiegania poważnym zdarzeniom CV oraz HF u wszystkich chorych z CCS lub ACS oraz dysfunkcją skurczową LV, za czym przemawiają wyniki przeglądu systematycznego RCT.<sup>326</sup> U chorych nietolerujących ACEI powinno się stosować ARB. U chorych z dysfunkcją skurczową LV lub HF po MI zaleca się z kolei leczenie antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego (MRA).<sup>252,327</sup>

### 7.1.3.3. Leki hipolipemizujące

Szczegóły dotyczące leków hipolipemizujących opisano w ROZDZIALE 6.4.1.

### 7.1.3.4. Nitraty oraz blokery kanałów wapniowych

Stosowanie nitratów (najlepiej krótko działających) oraz blokerów kanału wapniowego jest wskazane w celu zwalczania objawów dławicowych,<sup>255</sup> często sięga się po nie również w razie nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania β-blokerów albo razem z β-blokerami, jeżeli u pacjenta utrzymują się objawy, ich stosowanie nie wiąże się jednak z poprawą rokowania.<sup>255</sup>

### 7.1.3.5. Inne leki przeciwniedokrwienne

Ranolazyna jest selektywnym inhibitorem późnego prądu sodowego, skutecznym w leczeniu przewlekłej dławicy piersiowej.<sup>255</sup> Dołączenie jej do co najmniej jednego leku przeciwdławicowego w terapii chorych na DM wiązało się z dalszym zmniejszeniem liczby epizodów niedokrwienych oraz mniejszym wykorzystaniem nitratów w porównaniu z placebo.<sup>328</sup> Ranolazyna wpływa ponadto na metabolizm i może zmniejszać wartość HbA1c u chorych na DM.<sup>329</sup> Trimetazydyna jest modulatorem metabolicznym o działaniu przeciwniedokrwinnym, który poprawia kontrolę glikemii oraz czynność serca u chorych na DM,<sup>330,331</sup> a ponadto zmniejsza wywołane wysiłkiem niedokrwienie mięśnia sercowego u chorych z CCS.<sup>332,333</sup> W 2012 roku lek oceniła Europejska Agencja Leków, uznając go za przeciwwskazany w chorobie Parkinsona oraz w zaburzeniach ruchowych.<sup>334</sup> Iwabradyna hamuje prąd I<sub>f</sub> – główny modulator rozkurczowej depolaryzacji węzła zatokowego – co prowadzi do zmniejszenia częstotliwości rytmu serca oraz działa przeciwdławicowo. Leki te należy traktować jako leczenie drugiego rzutu.<sup>255,335</sup>

### 7.1.3.6. Leki przeciwpłytkowe i przeciwzkrzepowe

Nie ma jak dotąd danych na temat różnych strategii leczenia przeciwpłytkowego u chorych z ACS oraz CCS ze współistniejącą DM lub bez niej (zob. również ROZDZ. 6.5).

## Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę ze współwystępującymi ostrymi lub przewlekłymi zespołami wieńcowymi

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
ACEI oraz ARB są wskazane u chorych na DM ze współwystępującą CAD w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV <sup>326,345-347</sup>	I	A
Terapię statynami zaleca się u chorych na DM ze współwystępującą CAD w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV <sup>211,348</sup>	I	A
ASA w dawce 75–160 mg/d zaleca się w ramach prewencji wtórnej u chorych na DM <sup>349</sup>	I	A
Stosowanie blokerów receptora P2Y <sub>12</sub> (tikagreloru lub prasugrelu) zaleca się u chorych na DM ze współistniejącym ACS przez rok w połączeniu z ASA, a także u chorych poddawanych PCI lub CABG <sup>350,351</sup>	I	A
Równoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej zaleca się u chorych przyjmujących DAPT lub doustne antykoagulanty w monoterapii, jeśli są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego <sup>253,336,352</sup>	I	A
Klopidogrel zaleca się jako alternatywne leczenie przeciwplatekcyjne w przypadku nietolerancji ASA <sup>353</sup>	I	B
Przedłużenie DAPT >12 mies., ale ≤3 lat należy rozważyć u chorych na DM, którzy tolerowali DAPT bez poważnych powikłań krwotocznych <sup>341,342,354-356</sup>	IIa	A
Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego poza ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej należy rozważyć u chorych nieobciążonych dużym ryzykiem krwawienia <sup>d 341,342,354-356</sup>	IIa	A
Stosowanie β-blokerów można rozważyć u chorych na DM ze współwystępującą CAD <sup>320-322</sup>	IIb	B

Zalecenia dotyczące docelowych wartości glikemii przedstawiono w ROZDZ. 6.2.1.

Zalecenia dotyczące leków hipoglikemizujących stosowanych w DM opisano w ROZDZ. 7.1.2.

- a klasa zaleceń
- b poziom wiarygodności danych
- c pełna dawka klopidogrelu lub zredukowana dawka tikagreloru (60 mg 2 × dz.)
- d krwotok mózgowy lub udar niedokrwienny mózgu w wywiadzie, inna patologia wewnątrzczaszkowa w wywiadzie, niedawne krwawienie do przewodu pokarmowego lub niedokrwiistość wywołana prawdopodobną utratą krwi do przewodu pokarmowego, inna patologia w obrębie układu pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, niewydolność wątroby, skaza krwotoczna lub koagulopatia, skrajnie podeszły wiek lub zespół kruchaści, lub niewydolność nerek wymagająca dializowania, lub eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ACS – ostre zespoły wieńcowe, ARB – bloker receptora angiotensyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba niedokrwienna serca, CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, CV – sercowo-naczyniowy, DAPT – podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, DM – cukrzyca, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa

### 7.1.3.6.1. Kwas acetylosalicylowy

Podawanie ASA w małej dawce (75–160 mg), samego lub w połączeniu z innym lekiem (zob. ROZDZ. 7.1.3.6.2), nadal zaleca się chorym na DM w ramach prewencji wtórnej.<sup>72,252,253,336</sup>

### 7.1.3.6.2. Blokery receptora P2Y<sub>12</sub>

Klopidogrel stanowi alternatywę w leczeniu chorych nietolerujących ASA, a ponadto łączy się go z ASA w małej dawce w ramach podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (DAPT; klopidogrel 75 mg/d oraz ASA 75–160 mg/d) u chorych z ACS oraz poddawanych PCI, za czym przemawiają dowody naukowe niezmiennie od opublikowania wytycznych z 2013 roku.<sup>72</sup> Analiza *post hoc* badania CHARISMA (Clopidogrel for High Athe-

rothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) sugeruje, że klopidogrel w połączeniu z ASA może zwiększać ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn CV u chorych na DM i z mikroalbuminurią (≥30 µg/ml).<sup>337</sup> U chorych z ACS DAPT z zastosowaniem prasugrelu<sup>338</sup> lub tikagreloru<sup>339</sup> z ASA w małej dawce okazała się w grupie chorych na DM lepsza niż DAPT z zastosowaniem klopidogrelu, a obserwowana korzyść była zbliżona do tej, którą osiągnięto w populacji bez DM. U chorych na DM obserwowano podczas stosowania prasugrelu tendencję do większej redukcji zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z klopidogrelem,<sup>338</sup> bez zwiększenia ryzyka poważnego krwawienia. W badaniu PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) oceniano dodanie tikagreloru w dawce 60 lub 90 mg 2 × dz. w porównaniu z placebo podczas stosowania ASA w małej dawce u chorych, którzy przeżyli MI od 1 do 3 lat przed rekrutacją do badania.<sup>340</sup> Względna redukcja ryzyka MACE u osób przyjmujących tikagrelor była podobna w kohortach chorych z DM i bez DM (odpowiednio HR 0,84; 95% CI 0,72–0,99 oraz HR 0,84; 95% CI 0,74–0,96). Stosowanie tikagreloru wiązało się ze zwiększeniem ryzyka poważnego krwawienia, podobnym w obu grupach (odpowiednio HR 2,56; 95% CI 1,52–4,33 oraz HR 2,47; 95% CI 1,73–3,53).<sup>340</sup>

### 7.1.3.6.3. Bezpośrednie doustne antykoagulanty

W badaniu ATLAS-ACS-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51), do którego włączono chorych z niedawnym ACS (DM u 32%), dodanie do DAPT rywaroksabanu (blokera aktywowanego czynnika Xa) w małej dawce (2,5 mg 2 × dz.) istotnie – w porównaniu z placebo – redukowało ryzyko zgonu z przyczyn CV, MI lub udaru mózgu (9,1 vs 10,7%; HR 0,84; 95% CI 0,72–0,97; p = 0,02).<sup>341</sup> Ta korzyść wiązała się z istotnym zwiększeniem ryzyka poważnego krwawienia niezwiązanego z CABG (1,8% vs 0,6%) oraz krwawienia śródczaszkowego (0,4% vs 0,2%) w grupie rywaroksabanu, przy czym nie obserwowano różnic w ryzyku krwawienia zakończonego zgonem.<sup>341</sup> Do badania COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) zrekrutowano 27 395 chorych ze stabilną miażdżycą tętnic oraz wykazano, że ASA w małej dawce (100 mg/d) w połączeniu z rywaroksabanem w małej dawce (2,5 mg 2 × dz.) okazało się skuteczniejsze niż sam ASA w zapobieganiu MI, udarowi mózgu oraz zgonowi z przyczyn CV (odpowiednio: 4,1 vs 5,4%; HR 0,76; 95% CI 0,66–0,86; p < 0,001).<sup>342</sup> Poważne krwawienie, lecz niezakończone zgonem, lub

krwawienie śródczaszkowe występowały częściej (HR 1,7; 95% CI 1,7–2,05;  $p < 0,001$ ). Korzyść kliniczna netto była większa dla terapii skojarzonej (HR 0,80; 95% CI 0,70–0,91;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z samym ASA. Około 38% całej populacji włączony do badania COMPASS chorowało na DM, a proporcjonalny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem terapii skojarzonej ASA i rywaroksabanem w porównaniu z samym ASA był w obu grupach podobny.<sup>343</sup>

Potencjalnie istotne znaczenie może mieć to, że u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD) obserwowano redukcję zdarzeń związanych z kończynami oraz dużych amputacji o 46% (zob. rozdz. 10.2.3). W populacji włączony do badania COMPASS u 24 824 osób rozpoznano stabilną CAD.

#### 7.1.3.6.4. Inne strategie leczenia przeciwkrzepliowego

U chorych z ACS poddawanych PCI stosowano różnorodne strategie leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego. Obejmowały one inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, heparynę niefrakcjonowaną oraz bivalirudynę. Wskazania do ich stosowania omówiono w opublikowanych w roku 2018 wytycznych ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego.<sup>344</sup>

## 7.2. Rewaskularyzacja

Anatomia CAD u chorych na DM wpływa na rokowanie oraz na odpowiedź na rewaskularyzację. Badania angiograficzne wykazały, że u chorych na DM częściej obserwuje się chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz wielonaczyniową CAD oraz że patologia naczyń wieńcowych częściej ma charakter rozsiany i obejmuje małe naczynia.<sup>357</sup> Ponadto u chorych na DM często współwystępują choroby (np. CKD, choroba naczyniowomózgowa, LEAD), które niekorzystnie wpływają na wyniki leczenia po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Wskazania do rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zarówno z uwagi na objawy, jak i z przyczyn prognostycznych, są identyczne niezależnie od występowania DM i zostały podsumowane w wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z roku 2018.<sup>344</sup> W badaniu BARI 2D chorych na DM ze współwystępującą stabilną CAD przydzielono losowo do grupy optymalnego leczenia zachowawczego albo do grupy rewaskularyzacji (PCI lub CABG) z optymalnym leczeniem zachowawczym.<sup>358</sup> Po 5 latach nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI lub udar. Podobnie jak w populacji bez DM u chorych na DM obserwowano negatywny wpływ niepełnej rewaskularyzacji.<sup>359</sup> Załedwie jedno RCT (obejmujące 1212 osób) porównywało rewaskularyzację (za pomocą CABG) z optymalnym leczeniem zachowawczym oraz samo optymalne leczenie zachowawcze

u pacjentów z LVEF  $\leq 35\%$  w kontekście niedokrwiennej HF i wykazało istotne korzyści dotyczące przeżycia w grupie rewaskularyzacji w trwającej 9,8 lat obserwacji (mediana).<sup>360</sup> Podobną korzyść odnotowano również wśród chorych na DM, lecz nie była ona istotna statystycznie. W ACS bez uniesienia odcinka ST metaanaliza 9 RCT obejmujących 9904 chorych sugerowała, że po 12 miesiącach korzyść w zakresie śmiertelności, MI niezakończonych zgonem lub hospitalizacji z powodu ACS wynikająca z wczesnego leczenia inwazyjnego była podobna do tej, jaką zapewniało leczenie zachowawcze, zarówno u chorych z DM, jak i bez DM.<sup>361</sup> Z uwagi na wyższe ryzyko wyjściowe bezwzględna redukcja ryzyka była wyraźniejsza w grupie chorych na DM. Z niedawnej metaanalizy danych pochodzących z obserwacji indywidualnych chorych ( $n = 5324$ ) wynika, że po 6 miesiącach (mediana) wczesne leczenie inwazyjne w porównaniu z leczeniem opóźnionym łączyło się ze zmniejszeniem śmiertelności u chorych na DM (HR 0,67; 95% CI 0,45–0,99) i nie zmniejszało ryzyka ponownego MI.<sup>362</sup>

#### 7.2.1. Przekórne interwencje wieńcowe vs pomostowanie aortalno-wieńcowe

DM należy traktować jako rozpoznanie kliniczne o kluczowym znaczeniu w doborze strategii rewaskularyzacji mięśnia sercowego w chorobie wielonaczyniowej.

W trzech RCT porównywano dwie strategie rewaskularyzacji u chorych na DM, głównie w kontekście stabilnej wielonaczyniowej CAD, z wykorzystaniem przede wszystkim stentów uwalniających lek (DES) pierwszej generacji, jedno badanie przerwało jednak przedwcześnie, zanim zdążyło osiągnąć wystarczającą moc statystyczną.<sup>363</sup> W badaniu CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) 510 chorych z wielonaczyniową lub złożoną jednonaczyniową CAD przydzielono losowo do dwóch grup: w pierwszej wykonywano CABG, w drugiej – PCI z użyciem stentu metalowego (BMS) lub DES pierwszej generacji.<sup>364</sup> Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym (zgon w obserwacji rocznej, MI lub udar mózgu), tyle że badanie to również miało zbyt małą moc statystyczną. Powtórna rewaskularyzację wykonywano częściej u osób poddawanych PCI ( $p < 0,001$ ). W badaniu FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) 1900 chorych na wielonaczyniową CAD, lecz bez zwężenia w pniu lewej tętnicy wieńcowej, przydzielono do jednej z dwóch grup: w pierwszej wykonano planowe CABG, w drugiej PCI z DES pierwszej generacji.<sup>365</sup> W 5-letniej obserwacji pierwszorzędowny punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny, MI niezakończony zgonem lub udar wystąpił u 26,6% osób z grupy PCI oraz u 18,7% osób z grupy CABG ( $p = 0,005$ ). W grupie PCI częściej występowały

## Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej u chorych na cukrzycę

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, by u chorych na i bez DM wdrażać te same techniki rewaskularyzacji (np. stosowanie DES oraz dojścia promieniowego w przypadku PCI oraz stosowanie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej jako pomostu w CABG) <sup>344</sup>	I	A
Zaleca się, by kontrolować czynność nerek, jeżeli chory przyjmował metforminę bezpośrednio przed angiografią, oraz by wstrzymać podawanie metforminy w razie pogorszenia czynności nerek	I	C
Należy rozważyć optymalne leczenie zachowawcze u chorych z CCS ze współwystępującą DM, chyba że się stwierdza niekontrolowane objawy niedokrwienne, duże obszary niedokrwienia lub istotne zmiany w zakresie pnia głównego lub proksymalnego odcinka LAD <sup>358</sup>	IIa	B

Szczegółowe zalecenia zaprezentowano w wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2018 roku.<sup>344</sup>

- a klasa zaleceń  
b poziom wiarygodności danych

Skróty: CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, DES – stent uwalniający lek, DM – cukrzyca, EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, LAD – gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa

zgon (16,3 vs 10,9%;  $p = 0,049$ ) i MI (13,9 vs 6,0%;  $p < 0,001$ ), rzadziej natomiast występował udar (2,4 vs 5,2%;  $p = 0,03$ ). Choć u chorych w trakcie insulinoterapii obserwowano większą częstość tych zdarzeń, nie stwierdzono istotnej interakcji pomiędzy stosowaniem (lub niestosowaniem) insuliny a skutkami leczenia ocenianymi w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego.<sup>366</sup> Co więcej, nie odnotowano interakcji pomiędzy efektem terapeutycznym a stopniem złożoności CAD określanym według skali SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery).

W grupie chorych na DM ( $n = 452$ ), których włączono do badania SYNTAX, nie stwierdzono różnic pomiędzy PCI z DES pierwszej generacji a CABG w zakresie złożonego punktu końcowego (zgon, MI oraz udar mózgu w ciągu 5 lat). W 5-letniej obserwacji poważne niepożądane zdarzenia CV oraz zdarzenia naczyniowo-mózgowe (MACCE; PCI 46,5% vs CABG 29,0%;  $p < 0,001$ ), a także konieczność ponownej rewaskularyzacji (HR 2,75;  $p < 0,001$ ) występowały częściej w grupie PCI.<sup>367</sup>

Metaanaliza obejmująca 3502 chorych na DM, których przydzielono losowo albo do grupy poddawanej PCI z wykorzystaniem przede wszystkim DES pierwszej generacji, albo do grupy poddawanej CABG, wykazała w tej pierwszej większe ryzyko zgonu lub MI (RR 1,51;  $p = 0,01$ ) oraz mniejsze ryzyko udaru mózgu (ryzyko względne 0,59;  $p = 0,01$ ).<sup>368</sup> Analiza czułości wykazała, że przewaga CABG nad PCI w zakresie MACCE była wyraźniejsza u chorych ze złożoną CAD (wysoki wynik w skali SYNTAX). Najnowsza metaanaliza 11 RCT obejmujących 11 518 chorych, u których przeprowadzono albo PCI ze stentami

(BMS lub DES), albo CABG, wykazała, że 5-letnie ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wynosiło 11,2% w grupie PCI oraz 9,2% w grupie CABG (HR 1,20; 95% CI 1,06–1,37;  $p = 0,0038$ ).<sup>369</sup> Pośród chorych na DM (38% kohorty) ryzyko zgonu wynosiło odpowiednio 15,7% oraz 10,1% (HR 1,44; 95% CI 1,20–1,74;  $p = 0,0001$ ), podczas gdy nie obserwowano różnic wśród chorych bez DM (p dla interakcji = 0,0077). Wyniki te potwierdzają korzyści, jakie – w porównaniu z PCI – przynosi chorym na DM zabieg chirurgiczny.

W odniesieniu do DES nowszych generacji metaanaliza RCT obejmująca 8095 chorych na DM wykazała znaczne zmniejszenie ryzyka MI, zakrzepicy w stencie oraz MACE u chorych, którym wszczepiono stenty nowszej generacji uwalniające ewerolimus, w porównaniu z grupą, w której użyto DES pierwszej generacji.<sup>370</sup> W podgrupie chorych na DM ( $n = 363$ ) włączonych do badania BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon, MI oraz rewaskularyzacja naczynia docelowego) w ciągu 2 lat było istotnie większe w grupie PCI w porównaniu z grupą CABG (19,2 vs 9,1%;  $p = 0,007$ ).<sup>371</sup> W końcu pośród 505 chorych na DM uczestniczących w badaniu EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) pierwszorzędnym punktem końcowym, obejmującym zgon, MI lub udar w ciągu 3 lat, wystąpił u 21,2% chorych w grupie PCI oraz u 19,4% chorych w grupie CABG (HR 1,04; 95% CI 0,70–1,55).<sup>372</sup> Nadal nie wyjaśniono, czy stosowanie DES nowszej generacji pozwoli, choć częściowo, zmniejszyć różnicę pomiędzy ryzykiem występowania punktów końcowych na korzyść CABG u chorych na DM i ze współwystępującą wielonaczyniową CAD, a także czy wydłużony okres obserwacji w badaniu EXCEL ponownie nie wykaże istotnej statystycznie różnicy między PCI a CABG u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Do ACS bez uniesienia odcinka ST odnosi się ograniczona liczba danych, które umożliwiają porównanie PCI i CABG. W badaniu rejestrowym, w którym uczestniczyło 2947 chorych na DM ze współwystępującym ustabilizowanym ACS, porównywano CABG z PCI z wykorzystaniem DES.<sup>373</sup> Przyjęto, że pierwszorzędnym punktem końcowym będzie obejmował łącznie zgon, MI oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Korzyść ze stosowania CABG w porównaniu z PCI była istotna po 30 dniach (HR 0,49; 95% CI 0,34–0,71) oraz po 3,3-letnim okresie obserwacji (mediana; HR 0,67; 95% CI 0,55–0,81). Niedawne badanie obserwacyjne oceniało wyniki leczenia z zastosowaniem PCI lub CABG w przypadku wielonaczyniowej CAD oraz dysfunkcji LV u 1738

**Zalecenia dotyczące typu rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę ze współwystępującą stabilną chorobą niedokrwienną serca, anatomią tętnic wieńcowych odpowiednią dla obu typów zabiegów oraz małym przewidywanym ryzykiem zgonu okołozabiegowego**


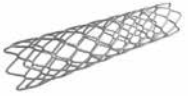
Zalecenia w zależności od rozległości CAD (zob. RYC. 4)	CABG		PCI	
	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>jednonaczyniowa CAD</b>				
bez zwężenia proksymalnego odcinka LAD	IIb	C	I	C
ze zwężeniem proksymalnego odcinka LAD <sup>382-389</sup>	I	A	I	A
<b>dwunaczyniowa CAD</b>				
bez zwężenia proksymalnego odcinka LAD	IIb	C	I	C
ze zwężeniem proksymalnego odcinka LAD <sup>389-391</sup>	I	B	I	C
<b>trójnaczyniowa CAD</b>				
z małą złożonością choroby (SYNTAX score <sup>c</sup> 0–22) <sup>363-365, 367-369, 371, 392-398</sup>	I	A	IIb	A
z pośrednią lub dużą złożonością choroby (SYNTAX score <sup>c</sup> >22) <sup>363-365, 367-369, 371, 392-398</sup>	I	A	III	A
<b>pień lewej tętnicy wieńcowej</b>				
z małą złożonością choroby (SYNTAX score <sup>c</sup> 0–22) <sup>369, 397, 399-404</sup>	I	A	I	A
z pośrednią złożonością choroby (SYNTAX score <sup>c</sup> 23–32) <sup>369, 397, 399-404</sup>	I	A	IIa	A
z dużą złożonością choroby (SYNTAX score <sup>c</sup> >32) <sup>369, 397, 399-404</sup>	I	A	III	B

- a klasa zaleceń
- b poziom wiarygodności danych
- c Kalkulator skali SYNTAX score jest dostępny na stronie: [www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)

Skróty: CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba niedokrwienna serca, DM – cukrzyca, LAD – gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej, PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa, SYNTAX – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery

**RYCINA 4.** Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej. Wyliczenie wskaźnika SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>

Skróty: CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa (duża złożoność zmian – wskaźnik SYNTAX score  $\geq 33$ , pośrednia złożoność zmian – wskaźnik SYNTAX score 23–32), LAD – tętnica przednia zstępująca (mała złożoność zmian – wskaźnik SYNTAX score 0–22), PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa, SYNTAX score – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery

CABG	PCI
	
1-naczyniowa lub 2-naczyniowa CAD, bez zajęcia proksymalnego odcinka LAD	
1-naczyniowa lub 2-naczyniowa CAD, zajęcie proksymalnego odcinka LAD	
3-naczyniowa CAD	
mała złożoność zmian	
pośrednia lub duża złożoność zmian	
zajęcie pnia lewej tętnicy wieńcowej	
mała złożoność zmian	
pośrednia złożoność zmian	
duża złożoność zmian	
klasa zalecenia I	klasa zalecenia IIa
klasa zalecenia IIb	klasa zalecenia III

chorych na DM dobieranych metodą *propensity score matching*. CABG w porównaniu z PCI wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem MACE oraz zgonu po upływie 5,5 lat (śr. okres obser-

wacji).<sup>374</sup> Korzyść z CABG w zakresie przeżycia zaobserwowano zarówno u chorych z LVEF 35–49%, jak i z LVEF <35%.<sup>360,374,375</sup>

Najlepsza strategia chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej oraz wybór przeszczepianego naczynia u chorych na DM pozostają przedmiotem dyskusji. Przewaga tętnicy piersiowej wewnętrznej pod względem drożności przeszczepu oraz wpływ tego czynnika na przeżycie przy przeszczepieniu do gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD) sugerowałyby, że obustronne wykorzystanie tętnic piersiowych wewnętrznych jest postępowaniem najbardziej logicznym i korzystnym.<sup>376</sup> Przewagę przeszczepiania obu tętnic piersiowych wewnętrznych (BIMA) nad przeszczepianiem pojedynczej tętnicy piersiowej wewnętrznej (SIMA) w zakresie ryzyka zgonu potwierdzono jedynie w badaniach obserwacyjnych oraz w opartych na nich metaanalizach.<sup>377</sup> Czynniki niezwiązane z drożnością przeszczepionego naczynia, takie jak stan ogólny pacjenta oraz inne niezmiernie czynniki zakłócające, mogły odpowiadać za odnotowane w badaniach obserwacyjnych korzyści w zakresie przeżycia w przypadku przeszczepienia BIMA.<sup>378</sup> Badanie ART (Arterial Revascularization Trial), w którym porównano wykorzystanie BIMA z SIMA wraz z dodatkowymi żyłami u 1554 chorych, po 10 latach nie wykazało istotnych różnic w zakresie



śmiertelności lub ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, MI lub udar mózgu).<sup>379,380</sup> Drugim preferowanym przeszczepem może być tętnica promieniowa z uwagi na jej lepszą długoterminową drożność w porównaniu z żyłą odpiszczelową, lecz konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań<sup>381</sup> (więcej informacji podają wytyczne ESC/EACTS z 2018 roku dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego)<sup>344</sup>.

Wybór właściwej metody rewaskularyzacji u chorych na DM ze współwystępującą chorobą wielonaczyniową należy przedyskutować w ramach kardiogrupy, biorąc pod uwagę zarówno indywidualne czynniki sercowe i pozasercowe, jak i preferencje dobrze poinformowanego pacjenta. Ogólnie rzecz ujmując, aktualne dane naukowe wskazują na to, że w przypadku stabilnej choroby z anatomią naczyń wieńcowych odpowiednią do zastosowania obu metod oraz małym przewidywanym ryzykiem zgonu CABG ma przewagę nad PCI w zakresie zmniejszenia złożonego ryzyka wystąpienia zgonu, MI lub udaru mózgu, a także śmiertelności. U chorych na DM z mało złożoną anatomią zmian w naczyniach wieńcowych (SYNTAX score  $\leq 22$ ) wykonanie PCI wiązało się z podobnymi wynikami leczenia, jak przy zastosowaniu CABG w odniesieniu do śmiertelności oraz złożonego punktu końcowego (zgon, MI lub udar mózgu). PCI może zatem stanowić alternatywę dla CABG przy małej złożoności anatomii zmian w naczyniach wieńcowych, podczas gdy CABG zaleca się przy złożoności pośredniej lub dużej (SYNTAX score  $>22$ ).

#### 7.2.2. Farmakoterapia uzupełniająca

Z reguły zarówno u chorych na DM, jak i u osób bez DM obowiązują te same zasady farmakoterapii uzupełniającej w przypadku rewaskularyzacji mięśnia sercowego (zob. ROZDZ. 7.1.3.6 – leczenie przeciwkrzepiwe oraz 7.1.2 – leki przeciwcukrzycowe). Nie zgromadzono dotąd wystarczająco silnych danych, które uzasadniałyby odstawianie metforminy 24–28 godzin przed angiografią lub PCI, jako że ryzyko kwasicy mleczanowej jest pomijalnie małe. U chorych z CKD metforminę należy odstawić przed zabiegiem. Po PCI czynność nerek powinno się uważnie monitorować u wszystkich chorych z wyjściowymi zaburzeniami nefrologicznymi lub stosujących metforminę. Jeżeli u chorych przyjmujących metforminę i poddawanych koronarografii lub PCI czynność nerek się pogarsza, jej podawanie należy wstrzymać na 48 godzin lub do czasu przywrócenia wyjściowego stanu czynności nerek.

#### Luki w danych naukowych

- Mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw rozwoju CAD oraz gorszego rokowania u chorych na DM nadal wymagają wyjaśnienia.

- Skutki prewencji wtórnej u chorych na CAD ze współistniejącą DM oceniano głównie na podstawie analiz podgrup w badaniach, do których włączano zarówno chorych na DM, jak i osoby bez DM.
- Brakuje badań porównujących różne strategie przeciwzakrzepowego u chorych na DM ze współwystępującą CAD.
- Konieczna jest ocena wpływu optymalnej kontroli glikemii na wyniki leczenia ACS i stabilnej CAD, a także po rewaskularyzacji wieńcowej.
- Trzeba określić, dzięki jakim mechanizmom nowe metody leczenia przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV.
- Trzeba wyjaśnić rolę hipoglikemii w występowaniu zdarzeń CV lub zgonów.
- Jako że po rewaskularyzacji zdarzenia niepożądane zdarzają się częściej u chorych na DM niż u chorych bez DM, konieczne jest zbadanie specyficznych metod prewencji.
- Chociaż DES nowszej generacji przyczyniły się do poprawy wyników leczenia u chorych na DM, potrzebne są RCT, które pozwolą ocenić, czy mogą one zmniejszyć w tym zakresie różnicę pomiędzy CABG a PCI.

## 8. Niewydolność serca i cukrzyca

### Najważniejsze informacje

- Osoby z pre-DM i chorzy na DM są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju HF.
- Chorzy na DM są obciążeni wyższym ryzykiem niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) lub niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF). HF zwiększa ryzyko wystąpienia DM.
- Współistnienie DM i HF wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF, zgonu z dowolnej przyczyny oraz zgonu z przyczyn CV.
- Oparte na wytycznych leczenie zachowawcze oraz terapie z wykorzystaniem urządzeń wszczepialnych są równie skuteczne u chorych z DM i bez niej. W związku z częstszym występowaniem u chorych na DM niewydolności nerek i hiperkaliemii zaleca się w tej grupie skorygowanie dawek niektórych leków stosowanych w HF (np. blokerów RAAS).
- Pierwsza linia leczenia DM w HF powinna obejmować metforminę oraz inhibitory SGLT-2. Nie zaleca się natomiast stosowania w tej grupie pacjentów saksagliptyny, pioglitazonu ani rozglitazonu.

DM stanowi ważny czynnik ryzyka rozwoju HF.<sup>405-407</sup> W badaniach dotyczących leków przeciwcukrzycowych HF obserwowano u 4–30% uczestników.<sup>292,299,306,408</sup> U chorych na DM często zdarza się także HF nierozpoznana: dane z ba-

**TABELA 11. Fenotypy niewydolności serca**

	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
<b>kryterium 1</b>	objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe <sup>a</sup>	objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe <sup>a</sup>	objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe <sup>a</sup>
<b>kryterium 2</b>	LVEF $\geq 50\%$	LVEF 40–49%	LVEF $< 40\%$
<b>kryterium 3</b>	zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych <sup>b</sup>	zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych <sup>b</sup>	brak
	$\geq 1$ kryterium dodatkowe	$\geq 1$ kryterium dodatkowe	
	a) strukturalna choroba serca (tj. LVH i/lub LAE)	a) strukturalna choroba serca (tj. LVH i/lub LAE)	
	b) dysfunkcja rozkrczowa <sup>c</sup>	b) dysfunkcja rozkrczowa <sup>c</sup>	

a) Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnej fazie choroby oraz u chorych przyjmujących diuretyki.

b) zwiększone stężenie peptydu natriuretycznego typu B  $\geq 35$  pg/ml i/lub NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml

c) np. E/e'  $\geq 13$  oraz średni e' przegrody i ściany bocznej  $< 9$  cm/s w badaniu echokardiograficznym

Skróty: HF – niewydolność serca, HFmrEF – niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, LAE – powiększenie lewego przedsionka, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVH – przerost lewej komory, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

dań obserwacyjnych wskazują, że HF występuje u 28% chorych (ok. 25% HFrEF oraz ok. 75% HFpEF).<sup>409</sup> Chorzy na DM, ale wyjściowo bez HF – są obciążeni około 2-5-krotnie większym ryzykiem rozwoju HF.<sup>410,411</sup> Jest ono 20–40% wyższe także u osób z wartością HbA1c mieszczącą się w zakresie wskazującym na pre-DM (5,5–6,4%).<sup>412</sup> HF sama w sobie wiąże się z większym ryzykiem DM i innych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a ponadto uważa się ją za czynnik ryzyka rozwoju DM, co najpewniej ma związek z insulinoopornością.<sup>413–416</sup> Dostępne dane sugerują, że częstość występowania DM w HF jest podobna, niezależnie od kategorii LVEF (HFpEF, niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową [HFmrEF] i HFrEF [TAB. 11]).<sup>417–419</sup> Faktycznie z badań dotyczących HFrEF<sup>345,420,421</sup> oraz HFpEF<sup>422–425</sup> wynika, że u około 30–40% pacjentów z HF współwystępuje pre-DM lub DM. Wyniki dużego, prowadzonego w całej Europie badania rejestrowego wykazały, że około 36% pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną HF chorowało na DM,<sup>426</sup> a u osób hospitalizowanych z powodu ostrej HF DM stwierdzano u  $\leq 50\%$ .<sup>427</sup> Co istotne, chorzy z HF bez DM charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia DM,<sup>413,428</sup> a ryzyko to zwiększa się wraz z ciężkością HF oraz stosowaniem diuretyków pętlowych.<sup>428</sup>

### 8.1. Wartość prognostyczna cukrzycy w niewydolności serca

Istnieje istotny związek pomiędzy DM a zdarzeniami niepożądanymi w przebiegu HF, przy czym najwyższą wartość predykcyjną DM w kontekście wyników leczenia zaobserwowano u pacjentów z HFrEF.<sup>421,423,426,429–432</sup> Zgony z przyczyn CV, w tym wywołane nasilającą się HF, również odnotowuje się o 50–90% częściej u chorych z HF, niezależnie od jej fenotypu, ze współwystę-

pującą DM.<sup>421,432–434</sup> W dwóch badaniach wykazano, że pre-DM oraz niezdiagnozowana DM wiążą się u chorych z HF z większym ryzykiem zgonu oraz niekorzystnych wyników leczenia.<sup>421,431,435</sup> Ponadto u chorych z postępującą HFrEF świeżo rozpoznany pre-DM był niezależnie związany z większym długoterminowym ryzykiem zgonu zarówno z dowolnej przyczyny, jak i z przyczyn CV, co podkreśla znaczenie badań przesiewowych w kierunku stanu pre-DM w tej populacji.<sup>436</sup> W ostrej HF DM zwiększa ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego oraz wystąpienia w ciągu roku zgonu z dowolnej przyczyny oraz ponownej hospitalizacji z powodu HF.<sup>427</sup>

### 8.2. Mechanizmy dysfunkcji lewej komory w cukrzycy

Do głównych przyczyn HF u chorych na DM zalicza się CAD, CKD (ROZDZ. 11), nadciśnienie tętnicze oraz bezpośredni wpływ insulinooporności/hiperglikemii na mięsień sercowy.<sup>438</sup> CAD często charakteryzuje się szybszym, cięższym, bardziej rozległym i niemym klinicznie przebiegiem, a ponadto zwiększa ryzyko wystąpienia MI oraz dysfunkcji mięśnia sercowego wtórnej do niedokrwienia.<sup>411,439–441</sup> Kontrola nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko rozwoju HF.<sup>439</sup> Dane z badań obserwacyjnych pozwoliły ponadto zidentyfikować u chorych na DM następujące predyktory HF: LEAD, dłuższy czas trwania DM, starszy wiek, zwiększony wskaźnik masy ciała oraz CKD.<sup>411,439–441</sup> Za rozwój dysfunkcji mięśnia sercowego mogą odpowiadać złożone mechanizmy patofizjologiczne, nawet jeśli nie występuje CAD ani nadciśnienie. Nie potwierdzono istnienia kardiomiopatii cukrzycowej.<sup>438,443</sup> Dotyczące jej dane pochodzą głównie z badań eksperymentalnych oraz mniejszych badań obserwacyjnych.<sup>438,444–448</sup>

## Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
ACEI oraz β-blokery są wskazane u objawowych chorych z HFrEF i DM w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu <sup>458,461,473-476,497</sup>	I	A
MRA są wskazane u chorych z HFrEF i DM, u których objawy utrzymują się pomimo leczenia ACEI i β-blokerami, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu <sup>465,466</sup>	I	A
Stosowanie urządzeń wszczepialnych, takich jak ICD, CRT lub CRT-D, jest zalecane u chorych na DM, podobnie jak w populacji ogólnej chorych z HF <sup>479-481</sup>	I	A
ARB są wskazane u objawowych chorych z HFrEF i DM, którzy nie tolerują ACEI, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu <sup>457,459,460</sup>	I	B
Sakubitryl/walsartan, stosowany zamiast ACEI, jest wskazany w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu u chorych z HFrEF i DM, u których objawy utrzymują się pomimo leczenia ACEI, β-blokerami oraz MRA <sup>421,471</sup>	I	B
Diuretyki zaleca się u chorych z HFpEF, HFmrEF lub HFrEF z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami zastoiny w celu złagodzenia objawów <sup>478</sup>	I	B
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego z wykorzystaniem CABG wykazała podobne korzyści w zakresie redukcji długoterminowego ryzyka zgonu u chorych z HFrEF i DM oraz bez DM i zaleca się ją u chorych z dwu- i trójnaczyńniową CAD, w tym w przypadku istotnego zwężenia LAD <sup>482</sup>	I	B
Stosowanie iwabradyny w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu należy rozważyć u chorych z HFrEF i współwystępującą DM, u których stwierdza się rytm zatokowy i spoczynkową częstotliwość rytmu serca $\geq 70$ uderzeń/min, jeśli objawy utrzymują się u nich pomimo leczenia β-blokerami (w maksymalnej tolerowanej dawce), ACEI/ARB lub MRA <sup>335</sup>	IIa	B
Nie zaleca się aliskirenu (bezpośredniego inhibitora reniny) u chorych z HFrEF i DM z uwagi na zwiększone ryzyko hipotensji, pogorszenia czynności nerek, hiperkaliemii oraz udaru mózgu <sup>455</sup>	III	B

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensyny, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba niedokrwienna serca, CRT – terapia resynchronizująca, CRT-D – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora, DM – cukrzyca, HF – niewydolność serca, HFmrEF – niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, LAD – gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej, MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego

### 8.3. Fenotypy dysfunkcji lewokomorowej w cukrzycy

Dysfunkcja LV u chorych na DM może występować pod postacią HFpEF, HFmrEF lub HFrEF (TAB. 11). Dysfunkcja rozkurczowa LV występuje często zarówno w pre-DM, jak i DM, a jej ciężkość koreluje z insulinoopornością oraz stopniem wyrównania glikemii.<sup>449-453</sup> DM oraz HFpEF często współwystępują u starszych, chorujących na nadciśnienie tętnicze kobiet.<sup>454</sup>

### 8.4. Leczenie niewydolności serca w cukrzycy

Leczenie HF obejmuje farmakoterapię oraz wykorzystanie urządzeń wszczepialnych o korzystnym działaniu dowiedzionym w RCT, w których około 30–40% uczestników stanowili chorzy na DM. U chorych na DM oraz bez DM osiąga-

no podobne efekty leczenia, wyjątek stanowił aliskiren, którego nie zaleca się stosować u chorych na DM z uwagi na ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych.<sup>455,456</sup>

#### 8.4.1. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz neprylizyny

ACEI oraz ARB wykazują podobny efekt terapeutyczny u chorych z HFrEF niezależnie od tego, czy chorują na DM, czy nie.<sup>457-462</sup> Leczenie blokerami RAAS należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać do maksymalnej tolerowanej dawki.<sup>459,463</sup> Istnieją dane świadczące o pozytywnym wpływie ACEI oraz ARB na prewencję DM.<sup>464</sup> MRA zmniejszają ryzyko zgonu oraz hospitalizacji z powodu HF w HFrEF.<sup>465,466</sup> Jako że u chorych na DM bloker RAAS zwiększają ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii, zaleca się w tej grupie regularne oznaczanie stężeń kreatyniny i potasu.<sup>467-470</sup> ARB w połączeniu z inhibitorem neprylizyny (sakubitryl/walsartan) okazał się skuteczniejszy od enalaprylu w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn CV oraz hospitalizacji z powodu HF u osób z HFrEF. Efekt terapeutyczny był jednak mniej wyraźny u włączonych do badania chorych z DM.<sup>421</sup> Korzystny efekt stosowania sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z enalaprylem był podobny niezależnie od wyjściowej wartości HbA1c.<sup>421,471</sup> U chorych na DM leczenie sakubitrylem/walsartanem przyczyniało się również do wyraźniejszego – w porównaniu z enalaprylem – zmniejszenia wartości HbA1c oraz rzadszego wdrażania insulinoterapii w 3-letnim okresie obserwacji.<sup>472</sup>

#### 8.4.2. β-blokery

β-blokery są skuteczne w zmniejszaniu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji z powodu HFrEF u chorych na DM.<sup>473-476</sup> Korzyści z leczenia silnie przemawiają za stosowaniem β-blokerów u chorych z HFrEF ze współistniejącą DM.

#### 8.4.3. Iwabradyna

Iwabradyna wspomaga leczenie HFrEF przy rytmie zatokowym, szczególnie w zakresie zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz poprawy czynności LV.<sup>335</sup>

#### 8.4.4. Digoksyna

Digoksyna może zredukować ryzyko hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFrEF, którzy otrzymują ACEI.<sup>477</sup>

#### 8.4.5. Diuretyki

Pomimo braku danych potwierdzających skuteczność diuretyków tiazydowych i pętlowych w zakresie zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV u chorych z HF, w tej grupie pacjentów diuretyki zapobiegają oraz łagodzą objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z retencją płynów.<sup>478</sup>

## Zalecenia dotyczące leczenia chorych na cukrzycę w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna oraz dapagliflozyna) wiążą się z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF u chorych na DM i zaleca się ich stosowanie <sup>306,311,496</sup>	I	A
Metforminę należy rozważyć w leczeniu DM u chorych z HF, jeżeli eGFR jest stabilna i wynosi >30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>484,485</sup>	IIa	C
Agoniści receptora GLP-1 (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd oraz dulaglutyd) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF, a ich stosowanie można rozważyć w leczeniu DM u chorych z HF <sup>158,176,297,299,300,303,498,499</sup>	IIb	A
Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i ich stosowanie można rozważyć w leczeniu DM u chorych z HF <sup>293,294</sup>	IIb	B
Stosowanie insuliny można rozważyć u chorych z zaawansowaną skurczową HFrEF <sup>500</sup>	IIb	C
Tiazolidynediony (pioglitazon i rozyglitazon) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u chorych na DM i nie zaleca się ich w leczeniu DM u chorych obciążonych ryzykiem HF (lub z wcześniej rozpoznaną HF) <sup>279,491-493</sup>	III	A
Inhibitor DPP-4 (saksagliptyna) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i nie zaleca się tego leku w leczeniu DM u chorych obciążonych ryzykiem HF (lub z wcześniej rozpoznaną HF) <sup>291</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: DM – cukrzyca, DPP-4 – peptydaza dipeptydylowa IV, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HF – niewydolność serca, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2, T2DM – cukrzyca typu 2

### 8.4.6. Urządzenia wszczepialne oraz leczenie chirurgiczne

Korzystanie z urządzeń wszczepialnych (wszczepialny kardiowerter-defibrylator [ICD], kardiostymulator resynchronizujący [CRT], kardiostymulator resynchronizujący z funkcją defibrylatora [CRT-D]) charakteryzuje się podobnymi korzyściami i ryzykiem niezależnie od tego, czy pacjent choruje na DM, czy nie.<sup>479-481</sup> Terapie te należy rozważyć, kierując się wytycznymi leczenia obowiązującymi w populacji ogólnej chorych z HF. W badaniu klinicznym oceniającym CABG w HFrEF oraz dwu- lub trójnaczyniowej CAD nie stwierdzono różnicy w skuteczności rewaskularyzacji chirurgicznej między chorymi na DM a chorymi bez DM.<sup>482</sup> Przeszczepienie serca można rozważyć w końcowym stadium HF, jednak duże prospektywne badanie obejmujące pacjentów po przeszczepieniu serca wykazało zmniejszone prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia u chorych na DM.<sup>483</sup>

## 8.5. Wpływ leków przeciwcukrzycowych na niewydolność serca

### 8.5.1. Metformina

Metformina jest bezpieczna we wszystkich stadiach HF przy zachowanej lub stabilnej umiarkowanie upośledzonej czynności nerek (tzn. eGFR >30 ml/min) i wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu oraz hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika.<sup>484,485</sup> Obawy dotyczące kwasicy mleczanowej nie znajdują uzasadnienia.<sup>486</sup>

### 8.5.2. Pochodne sulfonilomocznika

Dane dotyczące wpływu pochodnych sulfonilomocznika na HF są niespójne. Zasygnalizowano niekorzystny profil bezpieczeństwa, tj. około 20–60% wyższą śmiertelność oraz 20–30% wzrost ryzyka HF w porównaniu z metforminą.<sup>487,488</sup> Dodanie pochodnej sulfonilomocznika do metforminy wiązało się z większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych i zgonu w porównaniu z połączeniem metforminy i inhibitora DPP-4.<sup>489</sup> Niemniej jednak w badaniach UKPDS, NAVIGATOR i ADOPT nie stwierdzono zwiększonego ryzyka HF.<sup>145,278,490</sup>

### 8.5.3. Tiazolidynediony

Nie zaleca się stosowania tiazolidynedionów u chorych na DM i objawową HF.<sup>279,491-494</sup>

### 8.5.4. Inhibitory DPP-4

Saksagliptyna istotnie zwiększała ryzyko hospitalizacji z powodu HF<sup>291</sup> i nie zaleca się jej stosowania u chorych na DM ze współwystępującą HF. Alogliptyna była związana z nieistotnym trendem w kierunku hospitalizacji z powodu HF.<sup>292</sup> Efekt działania sitagliptyny i linagliptyny był neutralny.<sup>293,294</sup> Wildagliptyna nie wykazuje istotnego wpływu na LVEF, lecz prowadzi do zwiększenia objętości LV.<sup>495</sup>

### 8.5.5. Agoniści receptora GLP-1

Wszyscy agoniści receptora GLP-1 wykazują neutralne działanie na ryzyko hospitalizacji z powodu HF w kontrolowanych placebo RCT, co sugeruje, że należy rozważyć ich stosowanie u chorych na DM ze współistniejącą HF.<sup>272-274</sup>

### 8.5.6. Inhibitory SGLT-2

Empagliflozyna zmniejszała ryzyko hospitalizacji z powodu HF o 35% zarówno u chorych z rozpoznaną uprzednio HF, jak i bez niej, a chory hospitalizowani z powodu HF byli obciążeni mniejszym ryzykiem zgonu.<sup>306</sup> Kanagliflozyna zmniejszała również istotnie – o 32% – ryzyko hospitalizacji z powodu HF.<sup>496</sup> Dapagliflozyna istotnie redukowała ryzyko występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV oraz hospitalizację z powodu HF, co w głównej mierze wynikało z rzadszej hospitalizacji z powodu HF.<sup>311</sup> Stosowanie inhi-

bitorów SGLT-2 zaleca się u chorych na DM obciążonych dużym ryzykiem HF. Więcej informacji – zob. ROZDZIAŁ 7.1.2.2.3.

### Luki w danych naukowych

- Konieczne są badania, które przyczynią się do lepszego zrozumienia dwukierunkowej zależności między DM a HF, w tym patofizjologii kardiomiopatii cukrzycowej.
- W związku z niedjednoznacznymi danymi na temat związku pomiędzy inhibitorami DPP-4 a ryzykiem HF trzeba wyjaśnić tę zależność, kontynuując badania.
- Nie wiadomo, w jaki sposób inhibitory SGLT-2 poprawiają wyniki leczenia HF.
- Niezbędne są badania, które potwierdzą, czy inhibitory SGLT-2 zmniejszają ryzyko HF u chorych bez DM (HF i pre-DM).
- Nie wiadomo, czy połączenie inhibitora SGLT-2 i sakubitrylu/walsartanu wywołuje nadmierną diurezę lub hipotensję.
- Przyszłe badania powinny się odnieść do ryzyka polipragmacji w kontekście przestrzegania zaleceń, nieprawidłowych reakcji na leki oraz interakcji lekowych, przede wszystkim wśród szczególnie zagrożonych chorych na HF ze współistniejącą DM, m.in. w podeszłym wieku lub z zespołem kruchości i licznymi chorobami towarzyszącymi.

## 9. Arytmie: migotanie przedsionków, arytmie komorowe oraz nagły zgon sercowy

### Najważniejsze informacje:

- Migotanie przedsionków (AF) występuje u chorych na DM często i przyczynia się w tej populacji do zwiększenia chorobowości i śmiertelności.
- Badania przesiewowe obejmujące kontrolę tętna (palpacyjną lub z wykorzystaniem urządzeń przenośnych [*wearable*]) należy zalecać u chorych na DM w wieku >65 lat. Rozpoznanie AF powinno się zawsze potwierdzić za pomocą EKG.
- Leczenie przeciwzakrzepowe jest zalecane u wszystkich chorych na DM i AF.
- Nagły zgon sercowy występuje częściej u chorych na DM, szczególnie u kobiet.
- U chorych na HF ze współwystępującą DM powinno się regularnie oznaczać czas trwania QRS oraz LVEF w celu oceny wskazań do wszczęcia CRT +/- ICD.

### 9.1. Migotanie przedsionków

W niedawno opublikowanym badaniu udowodniono, że DM stanowi niezależny czynnik ryzyka AF, szczególnie wśród młodych chorych.<sup>501</sup> Kilka czynników, takich jak autonomiczny, elektrome-

chaniczny i strukturalny remodeling oraz zmienność glikemii, wydaje się mieć udział w patofizjologii AF przy współwystępowaniu DM.<sup>502</sup> U chorych na DM często stwierdza się również przedwczesne pobudzenia przedsionkowe, które mogą predysponować do rozwoju AF. Chorzy na DM są obciążeni zwiększonym ryzykiem ostrej HF w chwili rozpoznania świeżego AF w następstwie utraty czynności skurczowej przedsionków i upośledzenia napełniania LV.<sup>427</sup>

Przy współwystępowaniu DM i AF obserwuje się istotnie zwiększone ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyn CV, udaru mózgu oraz HF.<sup>502</sup> Wyniki te sugerują, że występowanie AF pozwala zidentyfikować chorych na DM, którzy odniosą większą korzyść z agresywnej kontroli CVRF. Jako że AF u znacznej części chorych przebiega bezobjawowo lub wywołuje łagodne objawy, chorym na DM można zalecić badania przesiewowe w kierunku AF, a diagnozę trzeba potwierdzić za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG, zapisów metodą Holtera lub rejestratorów zdarzeń, w których udokumentowano epizod trwający >30 sekund.

#### 9.1.1. Cukrzyca a ryzyko udaru mózgu w migotaniu przedsionków

DM zwiększa ryzyko udaru mózgu w napadowym lub utrwalonym AF. Aktualne wytyczne stanowią, że należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe z użyciem bezpośrednich doustnych antykoagulantów (NOAC: dabigatran, apiksaban, rywaroksaban lub edoksaban) lub antagonistów witaminy K (VKA).<sup>503</sup> Przepisując NOAC chorym na DM, należy dokładnie ocenić czynność nerek, by uniknąć przedawkowania w następstwie spowolnionej eliminacji leku.<sup>503</sup>

### 9.2. Arytmie komorowe oraz nagły zgon sercowy

#### 9.2.1. Przedwczesne pobudzenia komorowe oraz napaadowe częstoskurcze komorowe

Kołatanie serca, przedwczesne pobudzenia komorowe oraz nieutrwalony częstoskurcz komorowy (VT) występują u chorych na DM często. Zarówno u osób chorujących na DM, jak i u osób bez DM obowiązują takie same zasady diagnostyki i leczenia arytmii komorowych.<sup>504</sup> Chorych na DM z częstymi objawowymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi lub epizodami nieutrwalonego VT powinno się badać w kierunku współwystępowania strukturalnej choroby serca, wykonując wysiłkowe EKG, echokardiografię, koronarografię lub rezonans magnetyczny. Ryzyko zdarzeń sercowych zwykle zależy raczej od strukturalnej choroby serca niż od pobudzeń ektopowych. U chorych z nasilonymi objawami z powodu przedwczesnych pobudzeń komorowych lub nieutrwalonych VT w celu zahamowania arytmii można zastosować  $\beta$ -blokery, antagonistów wapnia, leki klasy Ic (flekainid lub propafenon) (po wykluczeniu strukturalnej choroby serca) lub ablację.<sup>505</sup>

## Zalecenia dotyczące leczenia arytmii u chorych na cukrzycę

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Doustne leczenie przeciwkrzepliwe, raczej z wykorzystaniem NOAC niż VKA, zaleca się u chorych na DM >65. rż. z AF oraz wynikiem w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2, jeśli się nie stwierdza przeciwwskazań <sup>503</sup>	I	A
Wszczepienie ICD zaleca się u chorych na DM z objawową HF (klasa New York Heart Association II lub III) oraz LVEF ≤35% po 3 mies. optymalnego leczenia zachowawczego, u których spodziewane przeżycie w dobrym stanie czynnościowym jest ≥1 rok	I	A
Wszczepienie ICD zaleca się u chorych na DM z udokumentowanym migotaniem komór lub hemodynamicznie niestabilnym VT pod warunkiem braku odwracalnych przyczyn i nie w ciągu 48 h od MI <sup>506</sup>	I	A
β-blokery zaleca się u chorych na DM ze współwystępującą HF po MI z LVEF <40% w celu zapobiegania nagłej śmierci sercowej <sup>512</sup>	I	A
Badanie przesiewowe w kierunku AF poprzez badanie palpacyjne tętna należy rozważyć u chorych na DM >65. rż., z potwierdzeniem w EKG w razie podejrzenia AF, ponieważ AF u chorych na DM zwiększa chorobowość i śmiertelność <sup>501,513-517</sup>	IIa	C
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć w indywidualnych przypadkach u chorych na DM <65. rż. i ze współwystępującym AF, nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka zakrzepowo-zatorowego (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <2) <sup>503</sup>	IIa	C
Ocenę ryzyka krwawienia (tzn. wynik w skali HAS-BLED) należy rozważyć podczas wdrażania leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na DM i ze współwystępującym AF <sup>503</sup>	IIa	C
Należy rozważyć prowadzenie badań przesiewowych w kierunku czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej, szczególnie pomiaru LVEF, u chorych z AF i DM <sup>503</sup>	IIa	C
Wykluczenie strukturalnej choroby serca należy rozważyć u chorych na DM z częstymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi <sup>504</sup>	IIa	C
Należy unikać hipoglikemii, ponieważ może ona wywoływać arytmie <sup>512,518</sup>	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (liczone podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską), DM – cukrzyca, EKG – elektrokardiogram, HAS-BLED – nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek/wątroby, udar mózgu, predyspozycja do krwawienia lub krwawienie w wywiadzie, niestabilne wartości INR, podeszły wiek (>65 lat), jednoczesne stosowanie leków/alkoholu, HF – niewydolność serca, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego, NOAC – bezpośredni doustny antykoagulant, VKA – antagonisty witaminy K, VT – częstoskurcz komorowy

### 9.2.2. Utrwalone częstoskurcze komorowe

Zasady diagnostyki i leczenia utrwalonego VT lub zresuscytowanego migotania komór są podobne u osób chorujących na DM i u osób bez DM.<sup>504</sup> Zwyczajnie konieczne jest rozpoznanie leżącej u podstaw strukturalnej choroby serca z użyciem technik obrazowych oraz koronarografii, jeżeli nie stwierdza się oczywistych czynników wyzwalających, takich jak zaburzenia elektrolitowe lub MI. Większość chorych z utrwalonym VT lub zresuscytowanym nagłym zatrzymaniem

krążenia bez rozpoznanego czynnika prowokującego wymaga ICD w ramach prewencji nagłego zgonu sercowego.<sup>504,506</sup>

### 9.2.3. Nagły zgon sercowy w cukrzycy

Badania epidemiologiczne wykazały, że chorzy na DM lub pacjenci z pre-DM są narażeni na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego.<sup>507-509</sup> U kobiet we wszystkich przedziałach wiekowych ryzyko nagłego zgonu sercowego jest mniejsze niż u mężczyzn, lecz w przypadku współistnienia DM zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rośnie ono 4-krotnie.<sup>510</sup> W badaniu CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) DM okazała się niezależnym predyktorem ryzyka zgonu, w tym nagłego zgonu sercowego, w HF niezależnie od LVEF.<sup>432</sup> U osób po MI ryzyko nagłego zgonu sercowego było istotnie większe u chorych na DM z LVEF <35%.<sup>511</sup> U chorych po MI powinno się mierzyć LVEF niezależnie od występowania DM, by wyłonić kandydatów do implantacji ICD. U chorych z HF i współwystępującą DM szerokość QRS oraz LVEF powinno się określać w celu zakwalifikowania odpowiednich osób do wszczepienia CRT +/- ICD.<sup>505</sup> U chorych z HFrEF zaleca się zmniejszanie ryzyka nagłego zgonu sercowego przez stosowanie β-blokera, blokerów RAAS (w tym sakubitrylu/walsartanu) oraz MRA.

Przyczyny leżące u podstaw obserwowanej u chorych na DM zwiększonej wrażliwości na niestabilność elektryczną pozostają niejasne i najpewniej obejmują kilka czynników. Jednoczesne całodobowe monitorowanie EKG oraz glikemii wykazało, że do bradykardii oraz przedśionkowych i komorowych pobudzeń dodatkowych dochodzi częściej podczas epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na DM.<sup>512</sup> Obserwacja ta sugeruje prawdopodobny mechanizm odpowiadający za zwiększoną śmiertelność (zespół nagłej śmierci podczas snu) w czasie stosowania intensywnej kontroli glikemii.

Nefropatia, neuropatia autonomiczna, wydłużenie odstępu QTc, hipoglikemia oraz choroby towarzyszące związane z DM prawdopodobnie zwiększają ryzyko nagłego zgonu sercowego. Z dostępnych danych może wynikać, że nietolerancja glukozy, nawet w pre-DM, wiąże się z postępującym rozwojem różnorodnych nieprawidłowości, które niekorzystnie wpływają na przeżycie i predysponują do nagłych zgonów wynikających z arytmii. Identyfikacja niezależnych predyktorów u chorych na DM (poza pomiarem LVEF) nie rozwinęła się na tyle, by można było wykorzystać stratyfikację ryzyka do prewencji.

### Luki w danych naukowych

- Nie określono jasno roli urządzeń przenośnych (*wearable*) w domowej diagnostyce migotania przedsionków; kwestia ta wymaga oceny w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych.

- Znaczenie kilku nieinwazyjnych markerów ryzyka nagłego zgonu sercowego (częstotliwość rytmu serca, odstęp QTc, albuminuria, hipoglikemia) nie wystarcza do tego, by je uwzględnić podczas podejmowania decyzji klinicznych dotyczących prewencji nagłych niespodziewanych zgonów.
- Wpływ nowych leków przeciwcukrzycowych na nagły zgon sercowy pozostaje nieznany.
- Rola profilaktycznego stosowania ICD u chorych na DM nie została odpowiednio ustalona.

## 10. Choroby aorty i naczyń obwodowych

### Najważniejsze informacje

- LEAD jest częstym powikłaniem DM, a częstość jej występowania zwiększa się wraz z czasem trwania i/lub współistnieniem innych czynników ryzyka CV.
- W każdym stadium LEAD współistnienie DM wiąże się z gorszą prognozą.
- Chorzy na DM są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia przewlekłego niedokrwienia grożącego utratą kończyny (CLTI) jako pierwszej manifestacji klinicznej LEAD, co uzasadnia regularne badania przesiewowe z zastosowaniem oceny wskaźnika ABI w celu przyspieszenia rozpoznania.
- Zasady postępowania oraz wskazania do stosowania różnych strategii leczenia u chorych z LEAD są u osób chorujących na DM i u osób bez DM podobne, chociaż występowanie rozsianych i zlokalizowanych dystalnie zmian może ograniczać możliwości rewaskularyzacji.
- Postępowanie w zwężeniu tętnic szyjnych u chorych na DM i u osób bez DM jest podobne.

### 10.1. Choroby aorty

W kilku badaniach wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia tętniaka aorty brzusznej u chorych na DM, lecz przyczyny tej zależności pozostają nieznane.<sup>519</sup> Krótko- i długoterminowe wyniki leczenia po operacji z powodu tętniaka aorty brzusznej są z kolei u chorych na DM gorsze.<sup>520</sup> Z uwagi na brak badań naukowych oceniających badania przesiewowe w kierunku tętniaka aorty brzusznej oraz jego leczenia u chorych na DM obowiązują w tej grupie te same zalecenia co w populacji ogólnej, które przedstawiono w wytycznych diagnostyki i leczenia chorób aorty z 2014 roku.<sup>521</sup>

### 10.2. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych

Zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi diagnostyki i leczenia PAD z 2017 roku<sup>522</sup> termin ten obejmuje choroby wszystkich tętnic z wy-

jątkiem aorty, tętnic wieńcowych oraz tętnic wewnątrzczaszkowych.

#### 10.2.1. Epidemiologia i przebieg naturalny

LEAD stanowi częste powikłanie naczyniowe DM – ocenia się, że jedna trzecia osób hospitalizowanych z powodu LEAD choruje na DM.<sup>523</sup> Dłuższy czas trwania DM, suboptymalna kontrola glikemii, współistnienie innych czynników ryzyka CV i/lub innych uszkodzeń narządowych (np. białkomocz) zwiększają częstość występowania LEAD.<sup>523</sup> W pre-DM występowanie LEAD nie jest częste, o ile nie odnotowuje się innych czynników ryzyka.<sup>524</sup> U chorych na DM LEAD częściej dotyczy tętnic poniżej stawu kolanowego, co ogranicza możliwości rewaskularyzacji oraz szanse na ich powodzenie.<sup>523</sup> U chorych na DM LEAD często się diagnozuje w późniejszej fazie (np. nieleczonego się owrzodzenia) z powodu neuropatii prowadzącej do zmniejszonego odczuwania bólu. Wszystkie wymienione czynniki zwiększają ryzyko zakażenia w obrębie kończyny.<sup>525</sup>

W badaniu klinicznym chorzy na DM często zgłaszają atypowy ból przy wysiłku, który nie spełnia standardowych kryteriów chromania przestankowego.<sup>526</sup> CLTI stanowi prezentację kliniczną zaawansowanej choroby i charakteryzuje się spoczynkowym bólem niedokrwionym, który jednak może być u chorych na DM nieobecny. Około 50–70% osób z CLTI choruje na DM. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia PAD z 2017 roku wprowadziły klasyfikację WiFi (owrzodzenie, niedokrwienie, zakażenie w obrębie stopy), która służy do oceny ryzyka amputacji oraz potencjalnych korzyści z rewaskularyzacji (TAB. 12).<sup>522</sup>

#### 10.2.2. Badania przesiewowe i diagnostyka

Badania przesiewowe i wczesna diagnostyka mają u chorych na DM kluczowe znaczenie. Ocena kliniczna obejmuje wywiad, ocenę objawów oraz coroczne badanie w kierunku neuropatii. Obowiązującą metodą badania przesiewowego w kierunku LEAD jest obecnie ocena wskaźnika ABI. ABI <0,90 pozwala rozpoznać LEAD z 80% czułością oraz 95% swoistością we wszystkich populacjach.<sup>523</sup> Dokładność ABI jest jednak mniejsza u chorych na DM (zob. PONIŻEJ).<sup>527</sup> Poza LEAD wskaźnik ABI <0,90 (lub >1,40) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz zdarzeń CV (RYC. 5).<sup>528</sup>

Jeżeli objawy sugerują rozpoznanie LEAD, a wskaźnik ABI jest prawidłowy, można poprawić czułość tej metody, stosując powysiłkowy pomiar ABI lub mierząc wskaźnik paluch–ramię (TBI) w spoczynku.<sup>522,529</sup> Przy chromaniu przestankowym pomocne jest badanie na bieżni pozwalające ocenić dystans marszu. Wskaźnik ABI >1,40 wynika przede wszystkim ze zwapnienia błony środkowej tętnic, ale także w 50% przypadków łączy się z LEAD.<sup>530</sup> W diagnostyce LEAD w obec-

**TABELA 12. Ocena ryzyka amputacji – klasyfikacja Wound, Ischaemia, and foot Infection (WIFI)**

Rana	wynik	Niedokrwienie			Infekcja stopy
		ABI	ciśnienie mierzone na wysokości kostki (mm Hg)	ciśnienie mierzone na paluchu lub TcPO <sub>2</sub>	
0	brak owrzodzenia (spoczynkowy ból niedokrwienno)	≥0,80	>100	≥60	brak objawów podmiotowych/przedmiotowych zakażenia
1	małe, płytke owrzodzenie (dystalna część kończyny dolnej lub stopa), bez zgorzeli	0,60–0,79	70–100	40–59	zakażenie miejscowe obejmujące jedynie skórę oraz tkankę podskórną
2	głębokie owrzodzenie (odstąpienie kości, stawu lub ścięgna) ± zmiany zgorzelinowe ograniczone do palców stóp	0,40–0,59	50–70	30–39	zakażenie miejscowe sięgające głębiej niż skóra i tkanka podskórna
3	rozległe głębokie owrzodzenie, owrzodzenie na pełnej głębokości pięty ± rozległe zmiany zgorzelinowe	<0,40	<50	<30	zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

Roczne ryzyko amputacji																
szacunkowe ryzyko amputacji w ciągu roku dla każdej kombinacji																
	niedokrwienie – 0				niedokrwienie – 1				niedokrwienie – 2				niedokrwienie – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	H	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, DM – cukrzyca, fI – infekcja stopy, H – ryzyko duże, L – ryzyko małe, M – ryzyko pośrednie, PAD – choroba tętnic obwodowych, TcPO<sub>2</sub> – przeskórne ciśnienie parcjalne tlenu, VL – ryzyko bardzo małe, W – rana, WIFI – owrzodzenie, niedokrwienie i zakażenie w obrębie stopy

ności zwapnienia błony środkowej tętnic przydatne są ponadto inne badania, w tym analiza fali tętna w badaniu dopplerowskim tętnic piszczelowych tylnych lub TBI, które może być użyteczne, gdyż zwapnienie błony środkowej tętnic dotyczy tętnic grzbietowych stopy w stopniu minimalnym. TBI <0,70 przemawia za rozpoznaniem LEAD.<sup>529</sup>

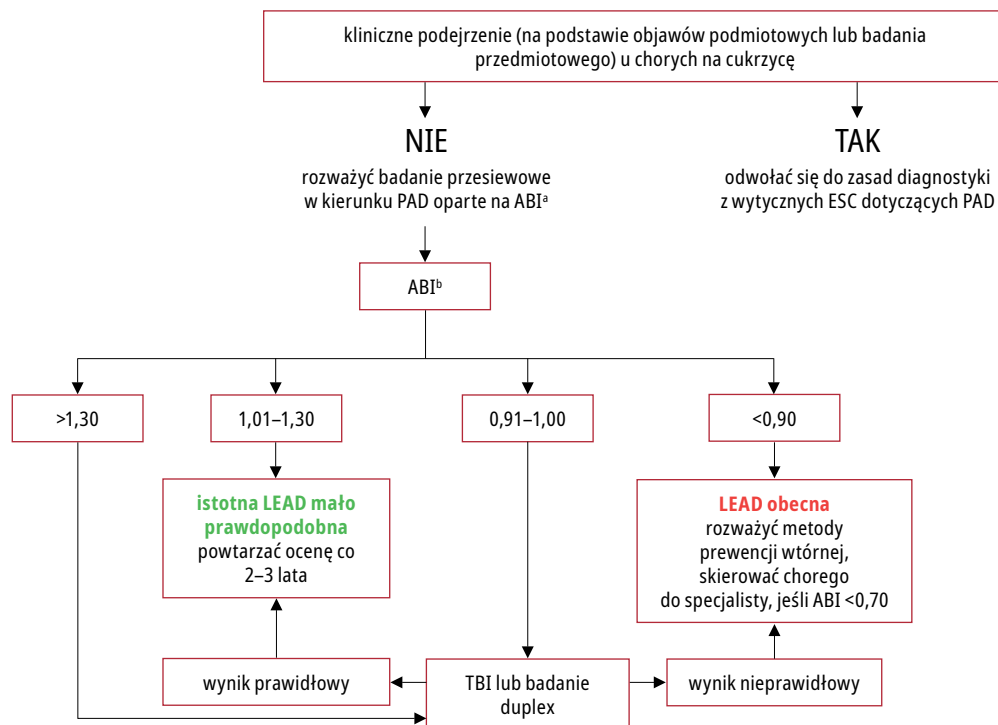
Znaczenie USG tętnic metodą duplex jako badania obrazowego pierwszego wyboru w potwierdzaniu LEAD, angiografii tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego w planowanej rewaskularyzacji oraz innych bardziej szczegółowych badań obrazowych opisano w wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych z 2017 roku.<sup>522</sup>

### 10.2.3. Postępowanie w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych w cukrzycy

Postępowanie zachowawcze w LEAD u chorych na DM nie różni się istotnie od zalecanego w ogólnej populacji chorych na CVD (ROZDZ. 5 i 6). Wyniki badania COMPASS wykazały korzyść ze stosowania (1) rywaroksabanu w dawce 2,5 mg

2 × dz. z ASA w dawce 100 mg 1 × dz. w porównaniu z (2) rywaroksabanem w dawce 5 mg 2 × dz. i (3) ASA 100 mg 1 × dz. u 27 395 chorych ze stabilną chorobą naczyniową na podłożu miażdżycy, wskazując na istotne zmniejszenie ryzyka występowania pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, udar mózgu lub MI, co doprowadziło do przedwczesnego zakończenia badania.<sup>342</sup> W podgrupie badanych obejmującej 7240 chorych z CAD lub LEAD (44% chorych na DM) obserwowanych średnio przez 23 miesiące, ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w obrębie kończyn, obejmujących amputacje, było istotnie mniejsze podczas stosowania terapii skojarzonej (HR 0,54; p = 0,0037).<sup>531</sup> Wspomnianej korzyści towarzyszyło zwiększenie ryzyka poważnego krwawienia (HR 1,61; p = 0,0089). Istotne zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych w obrębie kończyn we wspomnianej subanalizie badania COMPASS zwiększa prawdopodobieństwo, że u chorych obciążonych dużym ryzykiem, z chorobami naczyniowymi nowa terapia doprowadzi do złagodzenia powikłań LEAD.<sup>532,533</sup>





**RYCINA 5.** Badania przesiewowe w kierunku choroby tętnic kończyn dolnych u chorych na cukrzycę

- a Badanie przesiewowe oparte na pomiarze ABI należy przeprowadzić wtedy, gdy rozpozna się cukrzycę i następnie po 10 latach od rozpoznania, jeśli pierwsze badanie jest prawidłowe (można je rozważyć po 5 latach od rozpoznania, jeśli obecne są inne czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu). Chorych należy oceniać co roku pod kątem objawów podmiotowych i sprawdzać u nich tętno. Badanie przesiewowe w oparciu o ABI proponuje się, jeśli nie ma klinicznego podejrzenia PAD.
- b W przypadku wartości granicznych (np. 0,89) należy powtórzyć pomiar i wyliczyć wynik jako średnią, aby zwiększyć dokładność oszacowania wyniku. Jeśli jest dostępny TBI, można go wykonać razem z ABI.

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, DM – cukrzyca, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, LEAD – choroba tętnic kończyn dolnych, PAD – choroba tętnic obwodowych, TBI – wskaźnik paluch–ramię

Pacjenci z chromaniem przestankowym powinni uczestniczyć w programach treningowych (>30–45 min,  $\geq 3 \times$ /tydz.), ponieważ regularny intensywny wysiłek fizyczny poprawia dystans marszu, choć korzyści te są mniej wyraźne u chorych na DM.<sup>534</sup>

U chorych z CLTI ścisła kontrola glikemii wiąże się z lepszymi wynikami leczenia w obrębie kończyn.<sup>535,536</sup> Mimo to jeżeli to tylko możliwe, należy podjąć próbę rewaskularyzacji i jedynie w przypadku jej niepowodzenia rozważać amputację.<sup>522</sup> Rewaskularyzację powinno się rozważyć także w ciężkim oraz prowadzącym do niepełnosprawności chromaniu przestankowym. Kwestia wyboru metody rewaskularyzacji została poruszona w odpowiednich wytycznych.<sup>522</sup> Nie przeprowadzono specyficznego badania na temat strategii rewaskularyzacyjnej u chorych na DM, lecz przegląd 56 badań obejmujących tę grupę sugerował, że po rewaskularyzacji (78–85% po roku) udawało się uratować kończyny częściej niż przy leczeniu zachowawczym.<sup>537</sup>

### 10.3. Zwężenie tętnic szyjnych

Zator wtórny do zakrzepu w zwężeniu tętnic szyjnych odpowiada za 10–15% udarów mózgu. Podsumowując: u wszystkich pacjentów zgłaszających się z przemijającym atakiem niedokrwienym lub udarem mózgu trzeba niezwłocznie wykluczyć zwężenie tętnic szyjnych. Wobec braku danych świadczących o tym, by systematyczne badania przesiewowe przekładały się na poprawę wyników leczenia w populacji chorych na DM bez choroby naczyniowomózgowej w wywiadzie, badań tych się nie zaleca.

Bezobjawowe zwężenie tętnic szyjnych często leczy się zachowawczo, a w ramach badań kontrolnych wykonuje się USG tętnic metodą duplex. Rewaskularyzację tętnic szyjnych należy rozważyć u bezobjawowych chorych, u których występuje  $\geq 1$  wskaźnik zwiększonego ryzyka udaru mózgu (wcześniejszy przemijający atak niedokrwieny/udar mózgu, tożsronny niemny klinicznie udar mózgu, progresja zwężenia lub blaszka miażdżycowa dużego ryzyka) oraz jeżeli szacowane ryzyko wystąpienia okołozabiegowego udaru mózgu lub zgonu wynosi  $< 3\%$ , a przewidywany czas życia pacjenta jest  $> 5$  lat.<sup>522</sup>

## Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia choroby tętnic obwodowych u chorych na cukrzycę

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>zwężenie tętnic szyjnych</b>		
U chorych na DM ze zwężeniem tętnic szyjnych zaleca się stosować te same metody diagnostyczne i terapeutyczne (zachowawcze, chirurgiczne lub wewnątrznaczyniowe) co u chorych bez DM	I	C
<b>diagnostyka LEAD</b>		
Wskazany jest coroczny pomiar wskaźnika ABI i/lub ocena kliniczna w ramach badań przesiewowych w kierunku LEAD	I	C
Edukację dotyczącą właściwej kontroli i pielęgnacji stóp zaleca się u chorych na DM, szczególnie jeśli występuje u nich LEAD, nawet bezobjawowe. Wczesne rozpoznanie owrzodzeń i/lub zakażenia oraz skierowanie chorego pod opiekę wielozadaniowego zespołu <sup>c</sup> jest konieczne dla uratowania kończyny <sup>522</sup>	I	C
Wskaźnik ABI <0,90 stanowi podstawę rozpoznania LEAD, niezależnie od występowania objawów. W razie ich obecności wskazana jest dalsza ocena obejmująca USG tętnic metodą duplex	I	C
W razie zwiększonej wartości ABI (>1,40) wskazane jest przeprowadzenie innych nieinwazyjnych badań, obejmujących TBI lub USG tętnic metodą duplex	I	C
USG tętnic metodą duplex jest wskazana jako badanie obrazowe pierwszego wyboru w ocenie anatomii i statusu hemodynamicznego tętnic kończyn dolnych	I	C
Angiografia CT lub angiografia MRI są wskazane w przypadku LEAD, jeśli się rozważy wykonanie rewaskularyzacji	I	C
W przypadku obecności objawów sugerujących chromanie przestankowe przy prawidłowym ABI należy rozważyć badanie na bieżni oraz powysiłkowy pomiar ABI <sup>522</sup>	IIa	C
U chorych na DM z CLTI ze zmianami poniżej kolan należy rozważyć wykonanie angiografii, w tym stóp, przed rewaskularyzacją.	IIa	C
<b>leczenie LEAD</b>		
U chorych na DM i z objawowym LEAD zaleca się leczenie przeciwpłytkowe <sup>541</sup>	I	A
Jako że chorzy na DM i LEAD są obciążeni bardzo dużym ryzykiem CV, <sup>d</sup> zaleca się u nich dążenie do docelowego stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) lub zmniejszenie LDL-C o $\geq 50\%$ <sup>200,201,210</sup>	I	B
U chorych na DM i CLTI zaleca się przeprowadzenie oceny ryzyka amputacji; można się w niej posłużyć skalą Wifl <sup>e494,522</sup>	I	B
W CLTI rewaskularyzację zaleca się, o ile tylko jej wykonanie jest możliwe, w celu ratowania kończyny <sup>542</sup>	I	C
U chorych na DM ze współistniejącą CLTI należy rozważyć optymalną kontrolę glikemii w celu poprawy wyników leczenia w zakresie kończyn	IIa	C
U chorych na DM z przewlekłym objawowym LEAD bez dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć połączenie rywaroksabanu w małej dawce (2,5 mg 2 × dz.) z ASA (100 mg 1 × dz.) <sup>f531</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c w tym diabetolog oraz specjalista chorób naczyń

d zob. TAB. 7

e zob. TAB. 12

f krwotok mózgowy lub udar niedokrwienny mózgu w wywiadzie, inna patologia wewnątrzczaszkowa w wywiadzie, niedawne krwawienie do przewodu pokarmowego lub niedokrwistość wywołana prawdopodobną utratą krwi do przewodu pokarmowego, inna patologia w obrębie układu pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, niewydolność wątroby, skaza krwotoczna lub koagulopatia, skrajnie podeszły wiek lub zespół kruchości, lub niewydolność nerek wymagająca dializowania, lub eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, ASA – kwas acetylosalicylowy, CLTI – przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie, CT – tomografia komputerowa, DM – cukrzyca, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, LEAD – przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, PAD – choroba tętnic obwodowych, MRI – rezonans magnetyczny, TBI – wskaźnik paluch–ramię, Wifl – owrzodzenie, niedokrwienie i zakażenie w obrębie stopy

U chorych objawowych rewaskularyzacja tętnic szyjnych jest wskazana przy zwężeniu >70%, a powinno się ją rozważyć przy zwężeniu >50%, jeżeli szacowane ryzyko wystąpienia okołozabiegowego udaru mózgu lub zgonu wynosi <6%.<sup>522</sup>

RCT porównujące endarterektomię tętnic szyjnych ze stentowaniem tętnic szyjnych w okresie okołozabiegowym wykazało zwiększenie liczby niewielkich udarów mózgu przy stentowaniu tętnic szyjnych, a podczas stosowania endarterektomii – większą liczbę epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego i pora-

żeń nerwów czaszkowych. Po zabiegu obie formy leczenia zapewniały podobną ochronę przed ponownym udarem mózgu oraz podobnie często wiązały się z koniecznością powtórnych zabiegów.<sup>528</sup> Endarterektomia tętnic szyjnych pozostaje standardem opieki, podczas gdy stentowanie można rozważyć jako alternatywę u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem związanym z endarterektomią.<sup>522</sup>

Wpływ DM na rewaskularyzację tętnic szyjnych oceniono w metaanalizie 14 badań obserwacyjnych obejmującej 16 264 chorych. Wyka-

zała ona, że wśród chorych na DM obserwuje się większe ryzyko udaru mózgu i zgonu okołoooperacyjnego.<sup>539</sup> Badanie CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) pozostaje jedynym badaniem porównującym endarterektomię ze stentowaniem tętnic szyjnych, do którego włączono wystarczającą liczbę chorych na DM (n = 759) do przeprowadzenia analizy w podgrupach. Chociaż częstość restenoz była mała po 2 latach od stentowania (6,0%) i endarterektomii (6,3%), w przypadku obu technik DM była czynnikiem predykcyjnym restenozy.<sup>540</sup>

### Luki w danych naukowych

- Zasady prowadzenia (częstość i metoda) badań przesiewowych w kierunku chorób naczyniowych u chorych na DM nie zostały wystarczająco zbadane.
- Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w różnych stadiach klinicznych chorób naczyniowych nie zostało adekwatnie ocenione.
- Konieczne jest przeprowadzenie badań, które zapewniłyby klinicyście wsparcie w doborze różnych strategii farmakologicznych w zależności od współwystępowania PAD.

## 11. Przewlekła choroba nerek w cukrzycy

### Najważniejsze informacje:

- CKD wiąże się z powszechnym występowaniem CVD i powinno się ją brać pod uwagę w grupie obciążonej najwyższym ryzykiem w celu optymalizacji czynników ryzyka.
- Badanie przesiewowe w kierunku CKD u chorych na DM wymaga oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy (w celu obliczenia eGFR) oraz badania moczu (w celu oznaczenia wydalania albumin).
- Optymalizacja kontroli glikemii i BP może spowodować pogorszenie się czynności nerek.
- ACEI i ARB są preferowanymi lekami hipotensyjnymi u chorych z albuminurią.
- Terapeutyczne zmniejszenie albuminurii działa nefroprotekcją.
- Dane z poprzednich CVOT sugerują, że inhibitory SGLT-2 oraz GLP-1 RA mają działanie nefroprotekcją.
- W badaniu CREDENCE kanagliflozyna redukowała ryzyko względne pierwszorzędnego nerkowego punktu końcowego o 30% w porównaniu z placebo.

CKD rozwijająca się na podłożu DM stanowi istotny problem zdrowotny i wiąże się z największym ryzykiem CVD,<sup>23</sup> dlatego wymaga wdrożenia odpowiedniego postępowania. CKD definiuje się jako zmniejszenie eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i/lub utrzymywanie się białkomoczu (wskaźnik albu-

mina/kreatynina >3 mg/mmol) ≥90 dni. Najczęściej stosowany system klasyfikacji, stworzony przez Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), dzieli chorych na podstawie GFR (stadium „G”) oraz wydalania albuminy z moczem (stadium „A”) – zob. TABELA 13.<sup>543</sup> Monitorowanie DM powinno obejmować ocenę czynności nerek za pomocą badań krwi i moczu, by określić eGFR oraz wskaźnik albumina/kreatynina. U około 30% chorych z T1DM oraz 40% z T2DM rozwinię się CKD.<sup>544</sup> Spadek eGFR sprawia, że kontrola glikemii staje się większym wyzwaniem oraz zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków, takich jak hipoglikemia.<sup>545</sup>

### 11.1. Postępowanie

#### 11.1.1. Kontrola glikemii

Zmniejszenie glikemii może zmniejszać ryzyko progresji nefropatii,<sup>546</sup> lecz w cukrzycowej chorobie nerek jest trudniejsze, ponieważ spadek eGFR ogranicza możliwość stosowania kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych. Przykładowo: chociaż metformina jest użyteczna i prawdopodobnie przynosi korzyści w CKD w stadiach 1–3, badanie obserwacyjne z Tajwanu wykazało 35% zwiększenie ryzyka zgonu u stosujących metforminę chorych w 5. stadium CKD. Podobnych obserwacji nie potwierdzono w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych. Metforminę powinno się zatem stosować ostrożnie, gdy eGFR zmniejsza się do wartości około 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Akumulacja wydzielanych w nerkach pochodnych sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko hipoglikemii.<sup>547</sup> W miarę pogarszania się czynności nerek zastąpienie leków doustnych insuliną może pomóc w uzyskaniu lepszej kontroli glikemii, szczególnie wśród chorych bliskich konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej. Agoniści receptora GLP-1 – liraglutyd, dulaglutyd oraz semaglutyd – mogą być podawane nawet przy eGFR >15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### 11.1.2. Nowe metody nefroprotekcji

Dane dotyczące złożonych nerkowych punktów końcowych pochodzące z niedawnych CVOT sugerują, że niektóre z nowych doustnych leków przeciwcukrzycowych wykazują działanie nefroprotekcją. Zaobserwowano je w 2 CVOT dotyczących agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd<sup>176</sup> oraz semaglutyd)<sup>299</sup> oraz 3 dotyczących inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna,<sup>548</sup> kanagliflozyna,<sup>309</sup> dapagliflozyna)<sup>311</sup>. Badania te nie obejmowały chorych z zaawansowaną CKD, a nefroprotekcja nie stanowiła pierwszorzędnego punktu końcowego. W odpowiedzi na te wstępne wyniki rozpoczęto kilka badań mających na celu ocenę nerkowych punktów końcowych: DAPA-CKD (clinicaltrials.gov ID: NCT03 036 150), EMPA-Kidney<sup>549</sup> i Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE).<sup>550</sup> W badaniu

**TABELA 13. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek na podstawie oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego i albuminurii<sup>543</sup>**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Kategoria albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina)			
	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3–30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)	
G1 (≥90)	brak CKD	G1 A2	G1 A3	zwiększenie ryzyka ↓
G2 (60–89)	brak CKD	G2 A2	G2 A3	
G3a (45–59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30–44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15–29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
zwiększenie ryzyka →				

zielony – ryzyko małe, żółty – ryzyko umiarkowane, pomarańczowy – ryzyko duże, czerwony – ryzyko bardzo duże

Skróty: CKD – przewlekła choroba nerek, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

### Zalecenia dotyczące prewencji i leczenia przewlekłej choroby nerek u chorych na cukrzycę

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się coroczne badanie przesiewowe chorych na DM w kierunku CKD przez oznaczenie eGFR oraz wskaźnika albumina/kreatynina w moczu <sup>543</sup>	I	A
Ścisłą kontrolę glikemii z docelową wartością HbA1c <7,0% lub <53 mmol/mol zaleca się w celu redukcji powikłań mikronaczyniowych u chorych na DM <sup>145-149</sup>	I	A
Zaleca się, by chorzy z nadciśnieniem tętniczym i DM byli leczeni w sposób zindywidualizowany. Celem terapeutycznym jest utrzymanie SBP na poziomie 130 mm Hg lub <130 mm Hg (pod warunkiem dobrej tolerancji), lecz nie <120 mm Hg. U starszych chorych (>65. rż.) docelową wartość SBP mieści się w zakresie 130–139 mm Hg <sup>155,159,160,181-183</sup>	I	A
Blokery RAAS (ACEI lub ARB) zaleca się w leczeniu nadciśnienia u chorych na DM, szczególnie jeśli występują białkomocz, mikroalbuminuria lub przerost LV <sup>167-170</sup>	I	A
Leczenie z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i zaleca się je przy eGFR mieszczącej się w zakresie 30–90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>306,311,313,496</sup>	I	B
Leczenie z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć przy eGFR >30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>176,299</sup>	Ila	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensyny, BP – ciśnienie tętnicze krwi, CKD – przewlekła choroba nerek, DM – cukrzyca, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, LV – lewa komora, RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2

nie wcześniej, niż planowano, ponieważ wyniki analizy pośredniej wykazały wyższość interwencji. W grupie 4401 chorych obserwowanych przez 2,6 roku względne ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (łącznie schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV) zmniejszyło się o 30% (43,2 vs 61,2/1000 pacjentolat, p = 0,00 001). Drugorzędowe punkty końcowe – obejmujące połączenie zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF; połączenie zgonu z przyczyn CV, MI lub udaru mózgu, a także analiza samej hospitalizacji z powodu HF – wykazały istotne korzyści płynące ze stosowania kanagliflozyny. Obserwacje poczynione w populacji chorych dużego ryzyka z T2DM oraz zaburzeniami czynności nerek potwierdzają wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych otrzymane w CVOT i potwierdzają znaczenie inhibitorów SGLT-2 w leczeniu DM, CKD oraz powiązanych CVD. Badanie CREDENCE wykazało także, że inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna) można stosować z korzyścią u chorych z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Luki w danych naukowych

- Nie ma badań oceniających nerkowe punkty końcowe z wykorzystaniem GLP-1 RA u chorych na DM.
- Konieczne jest określenie, czy działanie nefroprotekcjne wykazane w badaniu CREDENCE jest wspólne dla wszystkich inhibitorów SGLT-2, czy specyficzne dla kanagliflozyny.

CREDENCE<sup>313</sup> chorych z T2DM oraz eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wskaźnik albumina/kreatynina 33,9–565 mg/mmol) przyporzadkowany do grupy stosującej kanagliflozynę w dawce 100 mg/d lub do grupy placebo. Komitet do spraw bezpieczeństwa przerwał bada-

## Zalecenia dotyczące opieki skoncentrowanej na pacjencie u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zorganizowane programy edukacji grupowej zaleca się u chorych na DM w celu pogłębienia wiedzy na temat DM, kontroli glikemii, kontroli choroby oraz wzmocnienia pozycji pacjenta <sup>560-562</sup>	I	A
Opiekę skoncentrowaną na pacjencie zaleca się, ponieważ sprzyja ona współdziałaniu chorego w kontrolowaniu choroby oraz podejmowaniu decyzji dostosowanych do jego celów i priorytetów <sup>553,554,573</sup>	I	C
Zapewnienie indywidualnych strategii wzmocnienia pozycji pacjenta należy rozważyć u chorych na DM, aby wspierać ich samowystarczalność, umiejętność dbania o siebie oraz motywację <sup>564,574-579</sup>	Ila	B

## 12. Opieka skoncentrowana na pacjencie

### Najważniejsze informacje

- Programy edukacji grupowej prowadzone wśród chorych na DM przyczyniają się do lepszego rozumienia choroby, poprawy kontroli glikemii, usprawnienia leczenia, a także do wzmocnienia roli pacjenta w tym procesie.

### 12.1. Aspekty ogólne

Wspieranie chorych we wdrażaniu i utrzymywaniu zmian w stylu życia w sposób indywidualny, z wykorzystaniem zdefiniowanych celów terapeutycznych, pozostaje wyzwaniem.<sup>551</sup> Przykładowo: 33–49% chorych na DM nie jest w stanie osiągnąć docelowych wartości glikemii, stężenia cholesterolu lub prawidłowej kontroli BP, a jeszcze mniej osiąga wartości docelowe w zakresie wszystkich wspomnianych wskaźników.<sup>552</sup> Podczas gdy w licznych badaniach udokumentowano wpływ edukacji dotyczącej samokontroli DM oraz programów wsparcia na efekty leczenia u chorych na DM oraz u badanych osobno chorych na CVD, dane wskazujące na najlepszą metodę interwencji edukacyjnych oraz samokontroli DM u chorych ze współwystępującymi DM i CVD są ograniczone. Uważa się, że podejście skoncentrowane na pacjencie w istotny sposób wzmacnia u chorego umiejętność samokontroli choroby i powinno stanowić podstawę relacji między lekarzem a chorym, u którego współwystępują DM i CVD.<sup>553</sup>

Opieka skoncentrowana na pacjencie jest podejściem, które ułatwia lekarzowi i pacjentowi wspólne kontrolowanie choroby i wspólne podejmowanie decyzji. Skupia się ona na całej osobie wraz z jej doświadczeniem choroby ujmowanym w kontekście społecznym, a nie na pojedynczej chorobie, układzie czy narządach, buduje ponadto relację terapeutyczną między pacjentem a lekarzem.<sup>554</sup> Jest to także strategia, w której istotną rolę odgrywają szacunek i reagowa-

nie na indywidualne wybory, potrzeby i wartości pacjenta, a chorego stawia się w centrum opieki jako aktywnie działającego przy wsparciu pracowników ochrony zdrowia.<sup>555</sup> Istnieją różne podejścia do tego, w jaki sposób wprowadzać opiekę skoncentrowaną na pacjencie do praktyki klinicznej. Jedno z nich skupia się na sześciu oddziałujących na siebie aspektach: 1) ocenie doświadczeń pacjenta; 2) uwzględnieniu szerszego kontekstu doświadczenia choroby; 3) budowania wzajemnego zrozumienia pomiędzy personelem medycznym a pacjentem; 4) udziale w promocji zdrowia; 5) partnerskim podejściu w relacji pacjent–personel medyczny oraz 6) racjonalnym wyznaczaniu celów leczenia.<sup>556</sup> Trzeba też wziąć pod uwagę, że osoby o niskim statusie socjoekonomicznym są narażone na większe ryzyko DM<sup>557</sup> i CVD.<sup>558</sup> Ograniczona znajomość fachowego języka medycznego stanowi poważną barierę, która utrudnia prewencję, zaburza proces leczenia oraz pogarsza jego wyniki. Uwzględnianie możliwości zrozumienia języka medycznego odgrywa zatem w relacji między lekarzem a pacjentem z DM i CVD istotną rolę.

Wpływ edukacji oraz strategii samokontroli choroby oceniano zarówno w kontekście cukrzycowych punktów końcowych, jak i CVRF. Przegląd systematyczny obejmujący chorych na DM wykazał, że zorganizowane grupowe programy edukacyjne prowadziły do istotnej klinicznie poprawy w zakresie kontroli glikemii, wiedzy na temat DM, stężenia triglicerydów, BP, ograniczenia liczby stosowanych leków oraz samokontroli choroby w okresie 12–14 miesięcy. Kiedy zajęcia grupowe odbywały się corocznie, korzyści, w tym dotyczące retinopatii cukrzycowej, utrzymywały się przez 2–4 lata.<sup>560</sup> Przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że zorganizowane grupowe programy edukacyjne dotyczące samokontroli choroby prowadziły do zmniejszenia wartości HbA1c, FPG oraz masy ciała oraz poszerzały wiedzę na temat DM, doskonalily umiejętność samokontroli choroby oraz wzmacniały pozycję pacjenta.<sup>561</sup> W kolejnym badaniu porównywano zorganizowane interwencje grupowe ze spersonalizowanymi interwencjami lub standardową opieką pod względem skuteczności u chorych na DM. W grupie uczestników zorganizowanych grupowych programów edukacyjnych osiągnięto korzystniejsze niż w grupie kontrolnej wartości HbA1c.<sup>562</sup> Analiza programów edukacyjnych dotyczących samokontroli choroby wykazała, że są one efektywne kosztowo w długiej obserwacji.<sup>563</sup>

W 11 badaniach oceniono strategie wzmocnienia pozycji pacjenta, które obejmowały: konsultacje indywidualne, porady telefoniczne, spotkania online oraz wykorzystanie broszur. Jako punkty końcowe przyjęto: wartość HbA1c, samowystarczalność, poziom wiedzy na temat DM oraz jakość życia. Ponadto w części badań oceniono drugorzędowe punkty końcowe obejmujące

jące czynniki ryzyka CVD. Badania prowadzono zarówno u chorych na T1DM, jak i u chorych na T2DM w opiece pierwotnej i wtórnej. Zaobserwowano, że wdrażanie indywidualnych strategii wzmacniania pozycji pacjenta wpływa na jego samowystarczalność, poziom wiedzy na temat DM oraz jakość życia. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej poprawy w zakresie wartości HbA1c.<sup>564</sup>

Pacjenci z pre-DM odnoszą ze zorganizowanych interwencji ukierunkowanych na wzmacnianie pozycji pacjenta oraz edukację dotyczącą stylu życia korzyść w postaci opóźnienia progresji do DM,<sup>565-567</sup> donoszono ponadto o pozytywnym wpływie interwencji takiego rodzaju na czynniki ryzyka CV, takie jak BP czy stężenie cholesterolu całkowitego.<sup>82,568</sup> Diabetes Prevention Program dostarcza najsilniejszych danych na temat zapobiegania DM u pacjentów z pre-DM.<sup>569</sup>

Dokonano przeglądu systematycznego 4 RCT, do których włączono chorych na DM po ACS, aby ocenić skuteczność zorganizowanych interwencji w zakresie samokontroli cukrzycy połączonych z intensywnym, kompleksowym programem rehabilitacji kardiologicznej. W przeglądzie wykazano, że nie ma danych potwierdzających skuteczność połączonych interwencji dotyczących promocji samokontroli cukrzycy w odniesieniu do klinicznych, psychologicznych oraz behawioralnych efektów terapii.<sup>570</sup> W retrospektywnej ocenie pacjentów poddawanych PCI stwierdzono, że chorzy na DM odnosili z rehabilitacji kardiologicznej korzyść w zakresie redukcji ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w stopniu podobnym do pacjentów bez DM.<sup>571</sup> W innych badaniach donoszono jednak, że chorzy na DM rzadko korzystają z rehabilitacji kardiologicznej.<sup>571,572</sup>

#### Luki w danych naukowych

- Konieczne są dalsze badania oceniające wpływ zorganizowanych programów edukacyjnych – zarówno grupowych, jak i indywidualnych – na czynniki ryzyka CVD.
- Skutki interwencji skoncentrowanych na pacjencie na powikłania mikro- i makronaczyniowe pozostają nieznanne.
- Do opracowania skutecznych skojarzonych interwencji w zakresie samokontroli choroby potrzebne są dalsze badania, obejmujące ocenę opłacalności połączonych interwencji ukierunkowanych na leczenie DM i CVD. Powinno się w nich porównać różne zindywidualizowane strategie wzmacniania pozycji pacjenta.
- U chorych na CVD ze współistniejącą DM należy ocenić przeszkody w podejmowaniu rehabilitacji kardiologicznej, a dalsze badania prospektywne powinny oceniać korzyść z programów takiej rehabilitacji.
- Trzeba ocenić zakres wykorzystania programów wzmacniania pozycji pacjenta w różnych grupach etnicznych.

- Oceny wymagają możliwe różnice pomiędzy mężczyznami a kobietami w zakresie optymalnego dostępu do opieki skoncentrowanej na pacjencie, zorganizowanej edukacji oraz programów samokontroli choroby.

### 13. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych

Zob. s. 61–64

### 14. Załącznik

#### Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej:

**Victor Aboyans**, Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, Francja; **Clifford J. Bailey**, Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, Wielka Brytania; **Antonio Ceriello**, Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS MultiMedica, Milan, Włochy; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia; **Massimo Federici**, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Włochy; **Gerasimos Filippatos**, University of Athens, Athens, Greece and University of Cyprus, Nicosia, Cypr; **Diederick E. Grobbee**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, Holandia; **Tina Birgitte Hansen**, Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense, Dania; **Heikki V. Huikuri**, Internal Medicine, University of Oulu, Oulu, Finlandia; **Isabelle Johansson**, Cardiology Unit, Department of Medicine K2, Karolinska Institute and Karolinska University Stockholm, Szwecja; **Peter Jüni**, Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Kanada; **Maddalena Lettino**, Cardiology, Cardiovascular Department, San Gerardo Hospital ASST Monza, Monza, Włochy; **Nikolaus Marx**, Internal Medicine I, RWTH Aachen University, Aachen, Niemcy; **Linda G. Mellbin**, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Stockholm, Szwecja; **Carl J. Östgren**, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Szwecja; **Bianca Rocca**, Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Włochy; **Marco Roffi**, Cardiology, University Hospitals, Geneva, Szwajcaria; **Naveed Sattar**, Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Wielka Brytania; **Petar M. Seferović**, Heart Failure Center, Belgrade University Medical Center, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia; **Miguel Sousa-Uva**, Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Carnaxide, Portugalia; **Paul Valensi**, Endocrinology Diabetology Nutrition, Jean Verdier Hospital, APHP, Paris Nord University, CINFO, CRNH-IdF,

## Co należy robić, a czego nie robić

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>rozpoznanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów</b>		
Zaleca się rozpoczęcie badań przesiewowych w kierunku T2DM u chorych na CVD od pomiaru HbA1c oraz FPG, a jeśli ich wyniki nie pozwalają ustalić rozpoznania, wykonać dodatkowo OGTT <sup>13-18</sup>	I	A
Zaleca się, by stosować OGTT w diagnostyce IGT <sup>2-4,16-22</sup>	I	A
Zaleca się, by rozpoznanie DM ustalać na podstawie wartości HbA1c i/lub FPG, a w razie wątpliwości – ewentualnie OGTT <sup>1-4,9,10,16-22</sup>	I	B
<b>badania laboratoryjne i obrazowe oraz EKG w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych chorych na DM</b>		
Rutynowa ocena mikroalbuminurii jest wskazana w celu identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem rozwoju dysfunkcji nerek lub dużym ryzykiem rozwoju CVD w przyszłości <sup>27,38</sup>	I	B
Wykonanie spoczynkowego EKG jest wskazane u chorych na DM ze współwystępującym nadciśnieniem lub podejrzeniem CVD <sup>38,39</sup>	I	C
Nie zaleca się pomiaru grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych w ramach badania przesiewowego w celu określenia ryzyka CV <sup>62,73,78</sup>	III	A
Nie zaleca się rutynowej oceny krążących biomarkerów w ramach stratyfikacji ryzyka CV <sup>27,31,35-37</sup>	III	B
Nie zaleca się stosowania skal ryzyka opracowanych dla populacji ogólnej w ocenie ryzyka CV u chorych na DM	III	C
<b>modyfikacje stylu życia w DM i pre-DM</b>		
Zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu przy wsparciu zorganizowanego poradnictwa u wszystkich chorych na DM i z pre-DM <sup>27,117</sup>	I	A
Zaleca się interwencje dotyczące stylu życia w celu opóźnienia lub niedopuszczenia do progresji pre-DM, np. IGT, do T2DM <sup>85,86</sup>	I	A
Zaleca się ograniczenie kaloryczności diety w celu obniżenia nadmiernej masy ciała u osób z pre-DM i chorych na DM <sup>82,83,89,90</sup>	I	A
Zaleca się umiarkowany lub intensywny wysiłek fizyczny, szczególnie połączenie ćwiczeń aerobowych i oporowych, przez $\geq 150$ min/tydz. w celu prewencji i kontroli DM, chyba że występują przeciwwskazania, np. ciężkie choroby współistniejące lub ograniczony przewidywany czas życia <sup>d110-113,119</sup>	I	A
Nie zaleca się suplementowania witamin ani mikroelementów w celu redukcji ryzyka DM lub CVD u chorych na DM <sup>79,120</sup>	III	B
<b>kontrola glikemii w DM</b>		
Zaleca się wdrożenie ścisłej kontroli glikemii z docelową wartością HbA1c zbliżoną do granicy normy (<7,0% lub <53 mmol/mol) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych u chorych na DM <sup>145-149</sup>	I	A
Zaleca się, by docelową wartość HbA1c dobierać indywidualnie dla każdego chorego, uzależniając ją od czasu trwania DM, chorób towarzyszących oraz wieku <sup>122,150</sup>	I	C
Zaleca się unikanie hipoglikemii <sup>136,139,140,151</sup>	I	C
<b>leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na DM i z pre-DM</b>		
<b>cele terapeutyczne</b>		
Zaleca się leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u chorych na DM, jeśli BP w pomiarach gabinetowych wynosi >140/90 mm Hg <sup>155,178-180</sup>	I	A
Zaleca się, by chory z nadciśnieniem tętniczym ze współwystępującą DM był leczony w sposób zindywidualizowany. W zakresie BP przyjmuje się następujące cele terapeutyczne: docelowa wartość SBP – 130 mm Hg oraz <130 mm Hg, jeżeli jest tolerowane, lecz nie <120 mm Hg. U osób starszych (>65. rż.) docelowa wartość SBP mieści się w zakresie 130–139 mm Hg <sup>155,159,160,181-183</sup>	I	A
Zaleca się, by docelowa wartość DBP była <80 mm Hg, ale nie <70 mm Hg <sup>160</sup>	I	C
<b>leczenie i ocena</b>		
Zaleca się zmianę stylu życia (redukcję masy ciała w przypadku nadwagi, aktywność fizyczną, ograniczenie spożycia alkoholu i spożycia sodu oraz zwiększone spożycie owoców [np. 2–3 porcje] i warzyw [np. 2–3 porcje] oraz niskotłuszczowych produktów mlecznych) u chorych na DM oraz z pre-DM ze współwystępującym nadciśnieniem <sup>161-163,166</sup>	I	A
Zaleca się stosowanie blokera RAAS (ACEI lub ARB) w leczeniu nadciśnienia u chorych na DM, szczególnie w razie obecności mikroalbuminurii, albuminurii, białkomoczu lub przerostu LK <sup>167-170</sup>	I	A
Zaleca się, by rozpoczynać leczenie z zastosowaniem połączenia blokera RAAS z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym <sup>167-171</sup>	I	A

## Co należy robić, a czego nie robić, cd.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>leczenie dyslipidemii za pomocą leków hipolipemizujących</b>		
<b>wartości docelowe</b>		
U chorych na T2DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV <sup>e</sup> zaleca się docelowe stężenie LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) <sup>210-212</sup>	I	A
U chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem CV <sup>e</sup> zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) i zmniejszenie LDL-C o $\geq 50\%$ <sup>210-212</sup>	I	A
U pacjentów na T2DM obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV <sup>e</sup> zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dl) i zmniejszenie LDL-C o $\geq 50\%$ <sup>200,201,210</sup>	I	B
U chorych na T2DM jako drugorzędny cel zaleca się uzyskanie stężenia nie-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) u osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV, a <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) u osób obciążonych dużym ryzykiem <sup>213,214</sup>	I	B
<b>leczenie</b>		
Zaleca się statyny jako leki hipolipemizujące pierwszego wyboru u chorych na DM ze zwiększonym stężeniem LDL-C; ich stosowanie uzależnia się od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego chorego <sup>e</sup> oraz zalecanych docelowych wartości LDL-C (lub nie-HDL-C) <sup>187</sup>	I	A
Leczenie skojarzone z zastosowaniem ezetymibu zaleca się, jeżeli nie udaje się osiągnąć docelowych wartości LDL-C <sup>200,201</sup>	I	B
U chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których zwiększone stężenie LDL-C utrzymuje się pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w połączeniu z ezetymibem, a także u chorych nietolerujących statyn zaleca się stosowanie inhibitorów PCSK9 <sup>203-206</sup>	I	A
Nie zaleca się stosowania statyn u kobiet w wieku rozrodczym <sup>189,190</sup>	III	A
<b>leki przeciwplatekcyjne w prewencji pierwotnej w DM</b>		
Nie zaleca się stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej u chorych na DM obciążonych umiarkowanym ryzykiem CV <sup>e</sup>	III	B
<b>leczenie hipoglikemizujące w DM</b>		
<b>inhibitory SGLT-2</b>		
Empagliflozynę, kanagliflozynę i dapagliflozynę zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV <sup>e</sup> w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV <sup>306,308,309,311</sup>	I	A
Empagliflozynę zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD w celu redukcji ryzyka zgonu <sup>306</sup>	I	B
<b>agoniści receptora GLP-1</b>		
Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV <sup>e</sup> w celu redukcji zdarzeń CV <sup>176,299,300,302,303</sup>	I	A
Liraglutyd zaleca się u chorych na T2DM ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem CV <sup>e</sup> w celu redukcji ryzyka zgonu <sup>176</sup>	I	B
<b>tiazolidynediony</b>		
Nie zaleca się tiazolidynedionów u chorych z HF	III	A
<b>inhibitory DPP-4</b>		
Nie zaleca się saksagliptyny u chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem HF <sup>291</sup>	III	B
<b>postępowanie u chorych na DM ze współistniejącym ACS lub CCS</b>		
ACEI lub ARB są wskazane u chorych na DM ze współwystępującą CAD w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV <sup>326,345-347</sup>	I	A
Statyny zaleca się u chorych na DM ze współwystępującą CAD w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV <sup>211,348</sup>	I	A
ASA w dawce 75–160 mg/d zaleca się jako prewencję wtórną u chorych na DM <sup>349</sup>	I	A
Leczenie blokerem receptora P2Y <sub>12</sub> , tikagrelomem lub prasugrelomem zaleca się u chorych na DM ze współwystępującym ACS przez rok w połączeniu z ASA, a także u chorych poddawanych PCI lub CABG <sup>350,351</sup>	I	A
Dołączenie inhibitora pompy protonowej zaleca się u chorych otrzymujących DAPT lub monoterapię doustnym antykoagulantem, jeśli są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego <sup>253,336,352</sup>	I	A
Klopidogrel zaleca się jako alternatywną terapię przeciwplatekową w przypadku nietolerancji ASA <sup>353</sup>	I	B
<b>rewaskularyzacja wieńcowa u chorych na DM</b>		
Zaleca się, by zarówno u chorych na DM, jak i bez DM korzystać z tych samych metod rewaskularyzacji (np. stosowanie DES oraz dostępu promieniowego w PCI oraz użycie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej jako pomostu w CABG) <sup>344</sup>	I	A
Zaleca się, by kontrolować czynność nerek, jeżeli chory stosował metforminę bezpośrednio przed angiografią, oraz wstrzymać podawanie metforminy w razie pogorszenia czynności nerek	I	C



## Co należy robić, a czego nie robić, cd.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>leczenie HF u chorych na cukrzycę</b>		
ACEI i β-blokery są wskazane u objawowych chorych z HFrEF ze współwystępującą DM w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka zgonu <sup>458,461,473-476,497</sup>	I	A
MRA są wskazane u chorych z HFrEF ze współwystępującą DM, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania ACEI i β-blokerów, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka zgonu <sup>465,466</sup>	I	A
Terapię z wykorzystaniem ICD, CRT lub CRT-D zaleca się u chorych na DM podobnie jak u ogólnej populacji chorych z HF <sup>479-481</sup>	I	A
ARB są wskazane u objawowych chorych z HFrEF ze współwystępującą DM, którzy nie tolerują ACEI, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka zgonu <sup>457,459,460</sup>	I	B
Sakubitryl/walsartan jest wskazany, zamiast ACEI, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka zgonu u chorych z HFrEF ze współwystępującą DM, u których objawy utrzymują się pomimo leczenia z zastosowaniem ACEI, β-blokerów i MRA <sup>421,471</sup>	I	B
Diuretyki zaleca się u chorych z HFpEF, HFmrEF oraz HFrEF, u których występują podmiotowe i przedmiotowe objawy retencji płynów, w celu redukcji tych objawów <sup>478</sup>	I	B
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego z wykorzystaniem CABG wykazuje podobne korzyści w zakresie redukcji długoterminowego ryzyka zgonu u chorych z HFrEF zarówno ze współwystępującą DM, jak i bez DM i zaleca się ją u chorych z dwu- i trójnaczyniową CAD, w tym z istotnym zwężeniem LAD <sup>482</sup>	I	B
Nie zaleca się aliskirenu (bezpośredniego inhibitora reniny) u chorych z HFrEF ze współwystępującą DM z powodu zwiększonego ryzyka hipotencji, pogorszenia czynności nerek, hiperkaliemii oraz udaru mózgu <sup>455</sup>	III	B
<b>leczenie T2DM zmniejszające ryzyko HF</b>		
Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna oraz dapagliflozyna) są zalecane u chorych na DM w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF <sup>306,311,496</sup>	I	A
Tiazolidynediony (pioglitazon i rozyglitazon) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nowo rozpoznanej HF u chorych na DM i dlatego nie zaleca się ich w leczeniu DM u chorych obciążonych ryzykiem HF (lub z rozpoznaną wcześniej HF) <sup>279,491-493</sup>	III	A
Inhibitor DPP-4 (saksagliptyna) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i dlatego się go nie zaleca w leczeniu DM u chorych obciążonych ryzykiem HF (lub z rozpoznaną wcześniej HF) <sup>291</sup>	III	B
<b>leczenie arytmii u chorych na DM</b>		
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe, raczej z zastosowaniem NOAC niż VKA, zaleca się u chorych na DM w wieku >65 lat z AF oraz CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2, pod warunkiem braku przeciwwskazań <sup>503</sup>	I	A
Terapię ICD zaleca się u chorych na DM z objawową HF (klasa New York Heart Association II lub III) oraz LVEF ≤35% po 3 mies. optymalnego leczenia zachowawczego, jeśli ich przewidywany czas przeżycia w dobrym stanie funkcjonalnym wynosi ≥1 rok.	I	A
Terapię ICD zaleca się u chorych na DM z udokumentowanym migotaniem komór lub niestabilnym hemodynamicznym VT w przypadku braku odwracalnych przyczyn i nie w ciągu 48 h po MI <sup>506</sup>	I	A
β-blokery zaleca się u chorych na DM ze współwystępującą HF oraz po ostrym MI z LVEF <40% w celu zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu <sup>512</sup>	I	A
<b>diagnostyka i leczenie PAD u chorych na DM</b>		
<b>zwężenie tętnic szyjnych</b>		
U chorych na DM ze zwężeniem tętnic szyjnych zaleca się stosowanie tych samych metod diagnostycznych i terapeutycznych (zachowawcze, chirurgiczne lub wewnątrznaczyniowe) co u chorych bez DM	I	C
<b>diagnostyka LEAD</b>		
Wskazane jest coroczne badanie przesiewowe w kierunku LEAD z wykorzystaniem oceny klinicznej i/lub pomiaru ABI	I	C
Edukację dotyczącą kontroli i pielęgnacji stóp zaleca się u chorych na DM, szczególnie jeśli występuje u nich LEAD, także bezobjawowy. Wczesne rozpoznanie owrzodzenia i/lub zakażenia oraz skierowanie chorego pod opiekę zespołu wielodyscyplinarnego <sup>9</sup> jest konieczne do uratowania kończyny <sup>522</sup>	I	C
Wskaźnik ABI <0,90 jest diagnostyczny dla LEAD, niezależnie od objawów. W razie ich wystąpienia wskazana jest dalsza ocena, obejmująca USG tętnic metodą duplex	I	C
W razie zwiększonego wskaźnika ABI (>1,40) wskazane są inne testy nieinwazyjne obejmujące TBI lub USG tętnic metodą duplex	I	C
USG tętnic metodą duplex jest wskazana jako metoda obrazowa pierwszego wyboru w ocenie anatomii oraz statusu hemodynamicznego tętnic kończyn dolnych	I	C
Angiografia CT lub angiografia MRI są wskazane w przypadku LEAD, jeśli się rozważa rewaskularyzację	I	C

## Co należy robić, a czego nie robić, cd.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>leczenie LEAD</b>		
U chorych na DM ze współwystępującą objawową LEAD zaleca się terapię przeciwpłytkową <sup>541</sup>	I	A
Jako że chorzy na DM ze współwystępującym LEAD są obciążeni bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym <sup>d</sup> , zaleca się u nich dążenie do docelowego stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) lub zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% <sup>e494,522</sup>	I	B
U chorych na DM ze współwystępującym CLTI zaleca się ocenę ryzyka amputacji; można się w niej posłużyć skalą Wifit <sup>h494,522</sup>	I	B
W przypadku CLTI zaleca się rewaskularyzację, o ile jej wykonanie jest możliwe, w celu ratowania kończyny <sup>542</sup>	I	C
<b>prewencja i leczenie CKD u chorych na DM</b>		
Zaleca się, by chorych na DM poddawać corocznym badaniom przesiewowym w kierunku choroby nerek przez oznaczenie eGFR oraz wskaźnika albumina/kreatynina w moczu <sup>543</sup>	I	A
U chorych na DM zaleca się ścisłą kontrolę glikemii, z docelową wartością HbA1c <7,0% (lub <53 mmol/mol), w celu redukcji powikłań mikronaczyniowych <sup>145-149</sup>	I	A
Zaleca się, by chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współwystępującą DM leczyć w sposób zindywidualizowany. Celem terapeutycznym jest utrzymanie SBP na poziomie 130 mm Hg lub <130 mm Hg (pod warunkiem dobrej tolerancji), lecz nie <120 mm Hg. U starszych chorych (>65. rż.) docelowa wartość SBP mieści się w zakresie 130–139 mm Hg <sup>155,159,160,181-183</sup>	I	A
Bloker RAAS (ACEI lub ARB) zaleca się w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na DM, szczególnie w przypadku występowania białkomoczu, mikroalbuminurii lub LVH <sup>167-170</sup>	I	A
Stosowanie inhibitora SGLT-2 (empagliflozyny, kanagliflozyny lub dapagliflozyny) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i się je zaleca, jeżeli eGFR wynosi 30–90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>306,311,313,496</sup>	I	B
<b>opieka skoncentrowana na pacjencie w DM</b>		
Zorganizowane programy edukacji grupowej zaleca się u chorych na DM w celu pogłębienia wiedzy na temat DM, kontroli glikemii, kontroli choroby oraz wzmocnienia pozycji pacjenta <sup>560-562</sup>	I	A
Opiekę skoncentrowaną na pacjencie zaleca się, ponieważ sprzyja ona współdziałowi chorego w kontrolowaniu choroby oraz podejmowaniu decyzji dostosowanych do jego celów i priorytetów <sup>553,554,573</sup>	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych naukowych

c Często wymienianym celem w leczeniu otyłych pacjentów na DM jest redukcja wyjściowej masy ciała o 5%.

d Zaleca się, by wszyscy pacjenci ograniczali czas spędzany w pozycji siedzącej przez stosowanie ≥10 min przerw przeznaczonych na umiarkowany lub intensywny wysiłek fizyczny (równoważnik ok. 1000 kroków).

e zob. TAB. 7

f Docelowe stężenia nie-HDL-C oraz apolipoproteiny B przedstawiono w wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia dyslipidemii z 2019 roku.

g obejmujące diabetologa i specjalistę chorób naczyń

h zob. TAB. 12

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, ARB – bloker receptora angiotensyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CAD – choroba niedokrwienna serca, CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (liczony podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską), CKD – przewlekła choroba nerek, CLTI – przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie, CRT – terapia resynchronizująca, CRT-D – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora, CT – tomografia komputerowa, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DAPT – podwójna terapia przeciwpłytkowa, DBP – ciśnienie rozkurczowe, DES – stent uwalniający lek, DM – cukrzyca, DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4, EAS – European Atherosclerosis Society, EKG – elektrokardiogram, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, FPG – glukoza w osoczu na czczo, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HAS-BLED – nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek/wątroby, udar mózgu, predyspozycja lub historia krwawienia, labilny wskaźnik INR, podeszły wiek (>65 lat), jednoczesne stosowanie leków/alkoholu, HbA1c – hemoglobina glikowana, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, HF – niewydolność serca, HFmrEF – niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, LAD – gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, LEAD – przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, LV – lewa komora serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVH – przerost lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego, MRA – antagonist receptorów mineralokortykoidowego, MRI – rezonans magnetyczny, NOAC – bezpośredni doustny antykoagulant, OGTT – test doustnej tolerancji glukozy, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa, PCSK9 – konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9, RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron, SBP – ciśnienie skurczowe, SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2, T2DM – cukrzyca typu 2, TBI – wskaźnik paluch–ramię, VKA – antagonisty witaminy K, VT – częstoskurcz komorowy, Wifit – owrzodzenie, niedokrwienie oraz zakażenie w obrębie stopy

Bondy, Francja; **David C. Wheeler**, Department of Renal Medicine, University College London, London, Wielka Brytania.

**Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG):** Stephan Windecker (przewodniczący) (**Szwajcaria**), Victor Aboyans (**Francja**), Colin Baigent (**Wielka Brytania**), Jean-Philippe Collet (**Francja**), Veronica Dean (**Francja**), Vic-

toria Delgado (**Holandia**), Donna Fitzsimons (**Wielka Brytania**), Chris P. Gale (**Wielka Brytania**), Diederick E. Grobbee (**Holandia**), Sigrun Halvorsen (**Norwegia**), Gerhard Hindricks (**Niemcy**), Bernard Jung (**Francja**), Peter Juni (**Kanada**), Hugo A. Katus (**Niemcy**), Ulf Landmesser (**Niemcy**), Christophe Leclercq (**Francja**), Maddalena Lettino (**Włochy**), Basil

S. Lewis (**Izrael**), Bela Merkely (**Węgry**), Christian Mueller (**Szwajcaria**), Steffen E. Petersen (**Wielka Brytania**), Anna Sonia Petronio (**Włochy**), Dimitrios J. Richter (**Grecja**), Marco Roffi (**Szwajcaria**), Evgeny Shlyakhto (**Rosja**), Iain A. Simpson (**Wielka Brytania**), Miguel Sousa-Uva (**Portugalia**), Rhian M. Touyz (**Wielka Brytania**).

**Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC** aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowanych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019)”.

**Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofig Jahangirov; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Bharati Shivalkar; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Nabil Naser; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivan Gruev; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Petros M. Petrou; **Czarnogóra:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Aleš Linhart; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Per Hildebrandt; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Seppo Lehto; **Francja:** French Society of Cardiology, Jacques Mansourati; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Ramaz Kurashvili; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Manuel F. Jiménez-Navarro; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, An Ho Liem; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Inga S. Thrainsdottir; **Izrael:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aigul Raissova; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Saamai Abilova; **Kosowo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Macedonia Północna:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Moldawia:** Moldavian Society of Cardiology, Lilia David;

**Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Gard Frodahl Tveitevaag Svingen; **Polska:** Polish Cardiac Society, Marianna Janion; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Marina Deljanin Ilic; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Lubomira Fabryova; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Anna Norhammar; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Csaba Lengyel; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, Tahseen Ahmad Chowdhury; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda

## PIŚMIENICTWO

- 1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (dostęp: 14.06.2019).
- 2 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37: S81-S90.
- 3 World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. <http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis-diabetes2006/en/> (dostęp: 14.06.2019).
- 4 World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. <http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c-2011.pdf> (dostęp: 14.06.2019).
- 5 American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42: S13-S28.
- 6 Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017; 356: i6538.
- 7 Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Banu I, Nguyen MT, Chiheb S, Ba H, Valensi P. A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/or HbA1c are measured in overweight or obese patients. *Diabetes Metab*. 2010; 36: 312–318.
- 8 Shahim B, Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 21.
- 9 Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359: 2140–2144.
- 10 Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons-Soler J, Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007; 93: 72–77.
- 11 Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV-a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1171–1177.
- 12 Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, Klinge A, Lodwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschöpe D, Spitzer SG, Stumpf J, Lohmann T, Schnell O. Oral glucose tolerance test and HbA1c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*. 2011; 54: 2923–2930.

- 13 Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation*. 2008; 117: 2172–2177.
- 14 Tenezar A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2770–2776.
- 15 Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K; Programme Development Group. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012; 345: e4624.
- 16 Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenezar A, Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12: 23–32.
- 17 Roberts S, Barry E, Craig D, Airoldi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open* 2017; 7: e017184.
- 18 Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1233–1240.
- 19 American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S13–S27.
- 20 de Boer JH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B, Diabetes C; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 1969–1977.
- 21 Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1365–1372.
- 22 Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, Price JF. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes study. *Atherosclerosis*. 2017; 264: 67–73.
- 23 Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Jay KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215–2222.
- 24 Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018; 392: 477–486.
- 25 Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1720–1732.
- 26 Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019; 139: 2228–2237.
- 27 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochan ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381.
- 28 Ritsinger V, Hero C, Svensson AM, Saleh N, Lagerqvist B, Eeg-Olofsson K, Norhammar A. Characteristics and prognosis in women and men with type 1 diabetes undergoing coronary angiography: a nationwide registry report. *Diabetes Care*. 2018; 41: 876–883.
- 29 Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 538–546.
- 30 Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimaki M, Tabak A, Jorgensen ME, Faerch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018; 41: 899–906.
- 31 Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmens L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. Reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1310–1320.
- 32 Hendriks SH, van Dijk PR, van Hateren KJ, van Pelt JL, Groenier KH, Bilo HJ, Bakker SJ, Landman GW, Kleefstra N. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am Heart J*. 2016; 174: 43–50.
- 33 Galsgaard J, Persson F, Hansen TW, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2017; 92: 1242–1248.
- 34 Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, Moertl D, Berger R, Prager R, Abrahamian H, Riedl M, Pacher R, Luger A, Clodi M. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2259–2264.
- 35 Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, Jardine M, Gallagher M, Turnbull F, Chalmers J, Craig J, Huxley R. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008; 5(10): e207.
- 36 Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353: 617–622.
- 37 Gaede P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; 59: 2298–2307.
- 38 Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104: 178–188.
- 39 Hadaegh F, Ehteshami-Afshar S, Hajeberahimi MA, Hajsheikholsami F, Azizi F. Silent coronary artery disease and incidence of cardiovascular and mortality events at different levels of glucose regulation; results of greater than a decade follow-up. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 334–339.
- 40 Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L; Euro Heart Survey Investigators. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2010; 31: 3040–3045.
- 41 Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, Christ ER, Teuscher A, Diem P. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia*. 2007; 50: 186–194.
- 42 Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*. 2002; 51: 3524–3531.
- 43 Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; ACCORD Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1578–1584.
- 44 Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, Cuocolo A. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 307–312.
- 45 Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 713–721.
- 46 Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 65–71.
- 47 Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954–1961.
- 48 Zellweger MJ, Maroun M, Osterhus HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, Pfister O, Burkard T, Eckstein F, von Felten S, Osswald S, Pfisterer M. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 1001–1010.
- 49 Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest*. 2001; 119: 1576–1581.
- 50 Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattan S, Ramadan A, Meddah D, Attali JR, Valensi P. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients

with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med.* 2004; 21: 342–348.

51 Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation.* 2001; 103: 2566–2571.

52 Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, Cosson E, Lormeau B, Attali JR, Marechaud R, Estour B, Halimi S. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2722–2727.

53 Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, Czibik G, Volpi C, Canoui-Poitrine F, Thibault H, Ternacle J, Moulin P, Marwick TH, Derumeaux G. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1704–1716.

54 From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 300–305.

55 Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, Martin J, Fenwick J, Marwick TH. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011; 4: 693–702.

56 Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1398–1401.

57 Nguyen MT, Cosson E, Valensi P, Poignard P, Nitenberg A, Pham I. Transthoracic echocardiographic abnormalities in asymptomatic diabetic patients: association with microalbuminuria and silent coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2011; 37: 343–350.

58 Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Hooi Ewe S, Siebelink HM, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2010; 122: 2538–2544.

59 Ng ACT, Auger D, Delgado V, van Elderen SGC, Bertini M, Siebelink HM, van der Geest RJ, Bonetti C, van der Velde ET, de Roos A, Smit JWA, Leung DY, Bax JJ, Lamb HJ. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T-1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 51–59.

60 Katakami N, Mita T, Goshu M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, Matsuoka TA, Osonoi T, Watada H, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 1053–1066.

61 Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316: 2126–2134.

62 Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichtart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG, PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012; 379: 2053–2062.

63 Valenti V, Hartaigh BO, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, Truong QA, Shaw LJ, Knapper J, Kelkar AA, Sciarretta S, Chang HJ, Callister TQ, Min JK. Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9: e003528.

64 Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovide M, DYNAMIT investigators. 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.

65 Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, Giannopoulos AA, Buechel RR, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; 19: 838–846.

66 Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1313–1314.

67 Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Townner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2234–2243.

68 Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 1547–1555.

69 Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, Roberto M, Alberto M. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown

asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J.* 2005; 149: e1–e6.

70 Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messora R, Giovanardi P, Magnavacchi P, Cappelli C, Evandri V, Zanasi A, Romano S, Cavani R, Ghidoni I, Tondi S, Bondi M. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med.* 2015; 26: 407–413.

71 Tandon S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Bansal S, Staib LH, Chyun DA, Davey JA, Young LH; DIAD Investigators. Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. *Diab Vasc Dis Res.* 2012; 9: 124–130.

72 Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferović P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrarini R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34: 3035–3087.

73 Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, Szklo M, Barr RG, Wong ND. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2285–2290.

74 Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, Sadasima E, Kawasaki T, Koga N. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016; 7: 396–403.

75 Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Nishio M, Kasami R, Sakamoto K, Umayahara Y, Sumitsuji S, Ueda Y, Kosugi K, Shimomura I. The utility of ultrasonic tissue characterization of carotid plaque in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2013; 230: 399–405.

76 Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1731–1735.

77 Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP, Guzzinati S, Mazzucato M, Volpi A, Coracina A, Avogaro A. Carotid plaque calcification predicts future cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1937–1944.

78 Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308: 796–803.

79 American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41: 538–550.

80 Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37: S120–S143.

81 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015; 58: 429–442.

82 Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 437–451.

83 MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet.* 2017; 117: 1637–1658.

84 Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care.* 2018; 41: 1526–1534.

85 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343–1350.

- 86 Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 474–480.
- 87 Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 452–461.
- 88 Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 866–875.
- 89 Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Shahar J, Kirpich A, Zrebiec J. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5: e000259.
- 90 Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115: 1447–1463.
- 91 Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Gazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jaccic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Rebuffon D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 145–154.
- 92 Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018; 391: 541–551.
- 93 Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 344–355.
- 94 Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683–2693.
- 95 Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connert JE, Bantle JP, Leslie DB, Wang Q, Inabnet WB III, Jeffery RW, Chong K, Chuang LM, Jensen MD, Vella A, Ahmed I, Belani K, Billington CJ. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA.* 2018; 319: 266–278.
- 96 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018; 378: e34.
- 97 Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5: e000354.
- 98 Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 491–500.
- 99 Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 136: e1–e23.
- 100 Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012; 35: 434–445.
- 101 ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 309–318.
- 102 ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1540–1550.
- 103 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380: 11–22.
- 104 Locke A, Schneiderhan J, Zick SM. Diets for health: goals and guidelines. *Am Fam Physician.* 2018; 97: 721–728.
- 105 Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quirros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamañaca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Griioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhainen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrarri P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018; 391: 1513–1523.
- 106 Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49: 2618–2626.
- 107 Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1432–1437.
- 108 Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 2053–2063.
- 109 Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monnikhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1285–1295.
- 110 Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidebuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Patten N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19: 1005–1033.
- 111 Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaun BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 1790–1799.
- 112 Church TS, Blair SN, Coreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304: 2253–2262.
- 113 Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016; 39: 2065–2079.
- 114 Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 2654–2664.
- 115 GBD. 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study. 2015. *Lancet.* 2017; 389: 1885–1906.
- 116 Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One.* 2015; 10: e0139907.
- 117 Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D; EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1411–1420.
- 118 Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2018; 121: 1105–1111.
- 119 Beulens JW, van der Schouw YT, Bergmann MM, Rohrmann S, Schulze MB, Buijsse B, Grobbee DE, Arriola L, Cauchi S, Tormo MJ, Allen NE, van der AD, Balkau B, Boeing H, Clavel-Chapelon F, de Lauzon-Guillan B, Franks P, Froguel P, Gonzales C, Halkjaer J, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Molina-Montes E,

- Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Ramon Quiros J, Rolandsson O, Romieu J, Romaguera D, Sacerdote C, Sanchez MJ, Spijkerman AM, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, Sharp S, Forouhi NG, Langenberg C, Feskens EJ, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size The EPIC-InterAct study. *J Intern Med.* 2012; 272: 358–370.
- 120 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. <http://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease.html> (dostep: 3.07.2018).
- 121 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009; 373: 1765–1772.
- 122 Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Niomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52: 2288–2298.
- 123 Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycaemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019; 42: 416–426.
- 124 The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet.* 1999; 354: 617–621.
- 125 Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J; Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 517–533.
- 126 Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, Reaven P; VADT Investigators. Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 2018; 41: 2187–2194.
- 127 Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozkov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycaemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care.* 2009; 32: 381–386.
- 128 Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battouci C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycaemia. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1511–1513.
- 129 Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Ryden L, Schroder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendera M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 877–886.
- 130 Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM, Chen W, Li TC. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2012; 125: 416 e9–e18.
- 131 Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycaemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2359–2365.
- 132 Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lektorf J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018; 61: 48–57.
- 133 Fysekidis M, Cosson E, Banu I, Duteil R, Cyrille C, Valensi P. Increased glycaemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycaemic continuum from normal glycaemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism.* 2014; 63: 1553–1561.
- 134 Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. HbA1c(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia.* 2011; 54: 69–72.
- 135 Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 221–230.
- 136 Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 413–430.
- 137 Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, Wedel H, Rydén L; DIGAMI Investigators. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart.* 2009; 95: 721–727.
- 138 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Mancia G, Liu L, Mogensen CE, Pan, N, Poulter, C, Rodgers, A, Williams, B, Bompont, S, de Galan, BE, Joshi, R, Travert, F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–2572.
- 139 ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3137–3144.
- 140 Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lektorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018; 61: 58–65.
- 141 Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycaemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2887–2894.
- 142 Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ III, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Sahoo B, Scharf M, Tamborlane WW, Weinzimer SA, Phillip M. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1631–1640.
- 143 Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388: 2254–2263.
- 144 Haak T, Hanair H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2017; 8: 55–73.
- 145 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837–853.
- 146 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: 854–865.
- 147 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes.* 2015; 64: 631–642.
- 148 Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the progression and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977–986.
- 149 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- 150 Doucet J, Verry C, Balkau B, Scheen AJ, Bauduceau B. Haemoglobin A1c and 5-year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: the GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab.* 2018; 44: 465–472.
- 151 ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycaemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care.* 2015; 38: 22–28.
- 152 Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, Lorenzi G, Zinman B; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes.* 2013; 62: 3976–3986.
- 153 Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116: 991–1006.
- 154 Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011; 123: 2799–2810, 9 p following 810.
- 155 Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313: 603–615.
- 156 Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Harrap S, Liu L, Neal B, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85: 1284–1285.
- 157 Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia.* 2018; 61: 517–525.
- 158 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1228–1239.
- 159 Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1392–1406.

- 160 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021–3104.
- 161 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001; 344: 3–10.
- 162 Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1299–1313.
- 163 Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J, Covas MI, Aros F, Gomez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventos RM, Saez G, Bullo M, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Sorli JV, Martinez-Gonzalez MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013; 11: 207.
- 164 Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhauserer D, Stettler C, Tonoli C, Greco E, Fagard R, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Pedretti R, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Beckers P, Bussotti M, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Reibis R, Spruit MA, Takken T, Vigorito C, Voller H, Doherty P, Dendale P. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. 2018; 48: 1781–1797.
- 165 Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 730–743.
- 166 Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1481–1486.
- 167 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 1004–1010.
- 168 Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001; 24: 2091–2096.
- 169 Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McCluskey GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008; 26: 2103–2111.
- 170 Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 77–85.
- 171 Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122: 290–300.
- 172 Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012; 59: 893–898.
- 173 Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Mancia G, Volpe M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 582–590.
- 174 DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1551–1562.
- 175 NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jensen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1477–1490.
- 176 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311–322.
- 177 Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e00407.
- 178 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016; 34: 613–622.
- 179 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017; 35: 922–944.
- 180 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014; 32: 2296–2304.
- 181 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1565–1576.
- 182 McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Leiter LA, Klarenbach SW, Manns BJ. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1296–1303.
- 183 Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 435–443.
- 184 McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarasenko L, Hobbs FDR; TASMINDH Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINDH): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 949–959.
- 185 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006; 47: 846–853.
- 186 Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep*. 2017; 17: 112.
- 187 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581–590.
- 188 Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 255–262.
- 189 Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10: 363–378.
- 190 Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, Desai RJ, Allen-Coleman C, Mogun H, Avorn J, Huybrechts KF. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h1035.
- 191 ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574.
- 192 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskiran MR, Tokgozlu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999–3058.
- 193 Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 198–204.
- 194 Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013; 166: 597–603.
- 195 Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 526–534.
- 196 Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 1580–1590.



- 197 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305: 2556–2564.
- 198 Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchionni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735–742.
- 199 Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, Ratner R, Barrett-Connor E, Temprom A. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5: e000438.
- 200 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387–2397.
- 201 Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137: 1571–1582.
- 202 Leiter LA, Cariou B, Muller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, Ray KK, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Mandel J, Samuel R, Henry RR. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 1781–1792.
- 203 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.
- 204 Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 941–950.
- 205 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Morysuef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiger AM; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
- 206 Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Morysuef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiger AM, Schwartz GG, Steg PG, Committees OO, Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 618–628.
- 207 Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 493–498.
- 208 Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010; 141: 157–166.
- 209 Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimet P; Residual Risk Reduction Initiative. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; 5: 319–335.
- 210 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397–1405.
- 211 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–1681.
- 212 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117–125.
- 213 Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*. 2009; 55: 473–480.
- 214 Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000759.
- 215 Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46: 760–765.
- 216 Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1769–1774.
- 217 Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost*. 2011; 105: S43–S54.
- 218 Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I, White S, Hill L, Oulhaj A, Coleman RL, Holman RR. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016; 33: 224–230.
- 219 Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattosio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 1220–1230.
- 220 Spectre P, Arnetz L, Ostenson CG, Brismar K, Li N, Hjemdahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 491–499.
- 221 Zaccardi F, Rocca B, Rizzi A, Ciminello A, Teofilii L, Ghirlanda G, De Stefano V, Pitocco D. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 902–909.
- 222 Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31: 402–410.
- 223 Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 802–807.
- 224 Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 34.
- 225 Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1760–1776.
- 226 Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Lorgeat D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012; 164: 600–606.e1.
- 227 Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860.
- 228 Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation*. 2017; 135: 659–670.
- 229 Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 306–313.
- 230 Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1036–1046.
- 231 ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1529–1539.
- 232 Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhalal N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanasa A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 231–241.
- 233 Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer

according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018; 392: 387–399.

**234** Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, Grove EL, Halvorsen S, Huber K, Morais J, Patrono C, Rubboli A, Seljeflot I, Sibbing D, Siegbahn A, Ten Berg J, Vilahur G, Verheugt FWA, Wallentin L, Weiss TW, Wojta J, Storey RF. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1672–1686f.

**235** Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012; 125: 375–380.

**236** Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, Ciuffardini F, Tanese L, Pagliaccia F, Cavalca V, Ciminello A, Habib A, Squellerio I, Rizzo P, Tremoli E, Rocca B, Pitocco D, Patrono C. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016; 65: 503–509.

**237** Ng AC, Delgado V, Djaber R, Schuijff JD, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ, Bax JJ. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 2011; 36: 9–47.

**238** Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagno M, Stork S, Tokgozlu L, Vulich D; EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 133.

**239** Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 379: 633–644.

**240** Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract*. 2009; 59: 43–48.

**241** Sandbaek A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T, Davies MJ, Khunti K. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2015–2023.

**242** Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Lauritzen T, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Griffin SJ. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial. *Diabet Med*. 2012; 29: e409–e416.

**243** Black JA, Sharp SJ, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Griffin SJ, Simmons RK. Does early intensive multifactorial therapy reduce modelled cardiovascular risk in individuals with screen-detected diabetes? Results from the ADDITION-Europe cluster randomized trial. *Diabet Med*. 2014; 31: 647–656.

**244** Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int*. 2017; 91: 982–988.

**245** Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomized Steno-2 study. *Diabetologia*. 2018; 61: 1724–1733.

**246** Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadawaki T; J-DOIT Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 951–964.

**247** Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L; Euro Heart Survey Investigators. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15: 216–223.

**248** Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580–591.

**249** Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML; Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2969–2974.

**250** Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014; 168: 466–470.e1.

**251** Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1880–1890.

**252** Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC

Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39: 119–177.

**253** Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehlilij J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267–315.

**254** The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949–3003.

**255** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edwardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

**256** ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575–1585.

**257** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545–2559.

**258** Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129–139.

**259** Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC Jr, Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER; ACCORD Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010; 33: 983–990.

**260** Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 57–65.

**261** Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997; 314: 1512–1515.

**262** Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 627–633.

**263** Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005; 26: 650–661.

**264** Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX, Yang XC. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulinguucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2010; 96: 1622–1626.

**265** Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HW, Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM; TIMI Study Group. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 178–180.

**266** Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1255–1261.

**267** Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation*. 2008; 117: 2523–2533.

**268** Selker HP, Udelson JE, Massaro JM, Ruthazer R, D'Agostino RB, Griffith JL, Sheehan PR, Desvigne-Nickens P, Rosenberg Y, Tian X, Vickery EM, Atkins JM, Aufderheide TP, Sayah AJ, Pirralo RG, Levy MK, Richards ME, Braude DA, Doyle DD,

- Frascone RJ, Kosiak DJ, Leaming JM, Van Gelder CM, Walter GP, Wayne MA, Woolard RH, Beshansky JR. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am J Cardiol.* 2014; 113: 1599–1605.
- 269 Sousa-Uva M, Head SJ, Mijolevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53: 5–33.
- 270 Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 543–551.
- 271 Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Soppo G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation.* 2009; 120: 2529–2540.
- 272 Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 740–751.
- 273 Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013; 39: 179–190.
- 274 Bain S, Druys E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Sillman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 329–335.
- 275 Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013; 30: 1160–1171.
- 276 Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitao CB, Gross JL. Correction: the association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016; 13: e1002091.
- 277 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra B, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N, for the CAROLINA investigators: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 in press.
- 278 NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Janssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1463–1476.
- 279 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mookan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthner G, Schmitz O, Skirha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1279–1289.
- 280 Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1772–1780.
- 281 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007; 38: 865–873.
- 282 Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1321–1331.
- 283 Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* 2007; 30: 2773–2778.
- 284 Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivellese AA, Squatrito S, Giorda CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisano G, Sacco M, Signorini S, Cappellini F, Perriello G, Babini AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Jannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scaranna C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotta F, Di Benedetto A, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De Cosmo S, Zavaroni D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di Bartolo P, Fornengo P, Riccardi G; Thiazolidinediones Or Sulphonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 887–897.
- 285 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457–2471.
- 286 Hwang TJ, Franklin JM, Kesselheim AS. Effect of US Food and Drug Administration's cardiovascular safety guidance on diabetes drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102: 290–296.
- 287 Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green JB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2018; 41: 14–31.
- 288 Herbst R, Bolton W, Shariff A, Green JB. Cardiovascular outcome trial update in diabetes: new evidence, remaining questions. *Curr Diab Rep.* 2017; 17: 67.
- 289 ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 319–328.
- 290 Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pringle RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 723–732.
- 291 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1317–1326.
- 292 White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1327–1335.
- 293 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232–242.
- 294 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321: 69–79.
- 295 McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, Wanner C, Kahn SE, Toto RD, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, Marx N; CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation.* 2019; 139: 351–361.
- 296 Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederick R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130: 1579–1588.
- 297 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei L, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247–2257.
- 298 Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 839–848.
- 299 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834–1844.
- 300 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen J, Vilsboll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
- 301 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmund KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Abiluglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392: 1519–1529.

- 302** Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139: 2022–2031.
- 303** Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanasa F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Piragas V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 121–130.
- 304** Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017; 136: 849–870.
- 305** Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 102.
- 306** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–2128.
- 307** Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOMEVR trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOMEVR trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1526–1534.
- 308** Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erond N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 387–393.
- 309** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–657.
- 310** Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Paterno E. Fracture Risk after Initiation of Use of Canagliflozin. *Ann Intern Med*. 2019; 171: 80.
- 311** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–357.
- 312** Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393: 31–39.
- 313** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–2306.
- 314** Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3192–3200.
- 315** Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016; 59: 1333–1339.
- 316** Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017; 60: 215–225.
- 317** Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 939–940.
- 318** Bailey CJ, Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: insights from recent outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 3–14.
- 319** Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393: 3139.
- 320** Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012; 308: 1340–1349.
- 321** Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension*. 2017; 70: 103–110.
- 322** Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93: 409–418.
- 323** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Rusilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129–2200.
- 324** Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2227–2236.
- 325** Ozyildiz AG, Ergolu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016; 22: 65–70.
- 326** ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998; 97: 2202–2212.
- 327** Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Fonker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309–1321.
- 328** Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2038–2045.
- 329** Gilbert BW, Sherard M, Little L, Branstetter J, Meister A, Huffman J. Antihyperglycemic and metabolic effects of ranolazine in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 509–512.
- 330** Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloshi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003; 146: E18.
- 331** Li R, Tang X, Jing Q, Wang Q, Yang M, Han X, Zhao J, Yu X. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am J Emerg Med*. 2017; 35: 1657–1661.
- 332** Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994; 37: 279–288.
- 333** Meissterics Z, Konyi A, Hild G, Sarszegi Z, Gaszner B. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *J Comp Eff Res*. 2017; 6: 649–657.
- 334** European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document-library/Referrals-document/Trimetazidine-31/WC500129195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document-library/Referrals-document/Trimetazidine-31/WC500129195.pdf) (dostep: 14.06.2019).
- 335** Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Bohm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 1294–1301.
- 336** Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.
- 337** Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM, Dimas AP, Steg PG, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009; 103: 1359–1363.
- 338** Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008; 118: 1626–1636.
- 339** James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group.

Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 3006–3016.

**340** Bhatt DL, Bonaca MP, Bansal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2732–2740.

**341** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno S, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9–19.

**342** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfeld J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Bruno S, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–1330.

**343** Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook-Bruno S, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205–218.

**344** Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40: 87–165.

**345** SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293–302.

**346** Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327: 669–677.

**347** Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355: 1575–1581.

**348** Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1409–1415.

**349** Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994; 308: 81–106.

**350** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045–1057.

**351** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzillo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.

**352** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.

**353** CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329–1339.

**354** Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014; 129: 293–303.

**355** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2155–2166.

**356** Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and

Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791–1800.

**357** Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guermontprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1543–1550.

**358** BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuis SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503–2515.

**359** Schwartz L, Bertolet M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, Davidson CJ, Ikeno F, King SB III. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 166–173.

**360** Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1511–1520.

**361** O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfreddson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 106–111.

**362** Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017; 390: 737–746.

**363** Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, King S III, Colling C, Moritz T, Stroupe K, Reda D; VA CARDS Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 808–816.

**364** Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 432–440.

**365** Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansal S, King S III, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2375–2384.

**366** Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, Abizaid A, Buller CE, Devlin G, Rodriguez AE, Lansky AJ, Siami FS, Domanski M, Fuster V; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1189–1197.

**367** Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ; SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 43: 1006–1013.

**368** Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000354.

**369** Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamalesh M, Kim YH, Makikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik JF III, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018; 391: 939–948.

**370** Bavishi C, Baber U, Panwar S, Pirrotta S, Dangas GD, Moreno P, Tamis-Holland J, Kini AS, Sharma SK. Efficacy and safety of everolimus and zotarolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2017; 230: 310–318.

**371** Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Cohen DJ, Yeung AC, Hur SH, Seung KB, Ahn TH, Kwon HM, Lim DS, Rha SW, Jeong MH, Lee BK, Tresukosol D, Fu GS, Ong TK; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1204–1212.

**372** Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM III, Taggart DP, Banning A, Merklely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Unger J, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP; EXCEL Trial

Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2223–2235.

**373** Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2995–3006.

**374** Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 819–827.

**375** Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 853–872.

**376** Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Rajeswaran J, Riaz H, Bakaeen FG, Lincoff AM, Sabik JF III. Influence of diabetes on long-term coronary artery bypass graft patency. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 515–524.

**377** Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation*. 2014; 130: 539–545.

**378** Gaudino M, Di Franco A, Rahouma M, Tam DY, Iannaccone M, Deb S, D'Ascenzo F, Abouarab AA, Girardi LN, Taggart DP, Fremes SE. Unmeasured Confounders in Observational Studies Comparing Bilateral Versus Single Internal Thoracic Artery for Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(1).

**379** Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M; ART Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracicartery grafts. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2540–2549.

**380** Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gaudino M, Zamvar V, Bochenek A, Buxton B, Choong C, Clark S, Deja M, Desai J, Hasan R, Jasinski M, O'Keefe P, Moraes F, Pepper J, Seevanayagam S, Sudarshan C, Trivedi U, Wos S, Puskas J, Flather M; Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med*. 2019; 380: 437–446.

**381** Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, Angelini GD, Buxton B, Frati G, Hare DL, Hayward P, Nasso G, Moat N, Peric M, Yoo KJ, Speziale G, Girardi LN, Taggart DP; RADIAL Investigators. Radialartery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2069–2077.

**382** Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*. 2007; 334: 617.

**383** Blazej S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, de Waha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6: 20–26.

**384** Blazej S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Stiermaier T, Lurz P, Holzhey D, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 30–38.

**385** Hannan EL, Zhong Y, Walford G, Holmes DR Jr, Venditti FJ, Berger PB, Jacobs AK, Stamato NJ, Curtis JP, Sharma S, King SB III. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 2717–2726.

**386** Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*. 2009; 122: 152–161.

**387** Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008; 1: 483–491.

**388** Thiele H, Neumann-Schneiderwind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 2324–2331.

**389** Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344: 563–570.

**390** Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting:

a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*. 2001; 142: 119–126.

**391** Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 358: 331–341.

**392** Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1213–1222.

**393** Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8: e002626.

**394** Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR Jr, Feldman TE, Stahle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2821–2830.

**395** Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open*. 2015; 5: e010055.

**396** Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, Franzone A, Rat-Wirtzler J, Silber S, Serruys PW, Pilgrim T, Raber L, Heg D, Juni P, Windecker S. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9: e003255.

**397** Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013; 381: 629–38.

**398** Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 961–972.

**399** Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, Chang M, Park HW, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung C, Lee J, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2198–2206.

**400** Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation*. 2013; 127: 2177–2185.

**401** Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1426–1432.

**402** Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H, Tenekcioglu E, Zeng Y, Suwannasom P, Collet C, Albuquerque FN, Onuma Y, Park SJ, Serruys PW. Outcomes after percutaneous coronary intervention or bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 999–1009.

**403** Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, Schunkert H, Kastrati A, Byrne RA. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 1079–1088.

**404** Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014; 129: 2388–2394.

**405** Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of incidences of congestive heart failure in older African-Americans, Hispanics, and whites. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 611–612, A9.

**406** Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999; 106: 605–612.

**407** Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1628–1637.

**408** Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, Gaita F, McMurray JJ. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011; 162: 938–948.e2.

**409** Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55: 2154–2162.

- 410** Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1879–1884.
- 411** Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1614–1619.
- 412** Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, Selvin E. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010; 59: 2020–2026.
- 413** Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varrichio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*. 1997; 23: 213–218.
- 414** Egstrup M, Kistorp CN, Schou M, Hofsten DE, Moller JE, Tuxen CD, Gustafsson I. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14: 349–357.
- 415** Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol*. 2005; 100: 281–287.
- 416** Thrainsdóttir JS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28: 612–616.
- 417** Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 1574–1585.
- 418** Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15: 494–503.
- 419** Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336: 525–533.
- 420** McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362: 767–771.
- 421** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993–1004.
- 422** Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006; 114: 397–403.
- 423** Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Latini R, Cosmi F, Tavazzi L, Maggioni AP; GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005156.
- 424** Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1956–1964.
- 425** Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
- 426** Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017; 40: 671–678.
- 427** Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, Drozd J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro MG, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 54–65.
- 428** Demant MN, Gislason GH, Kober L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2014; 57: 1595–1600.
- 429** Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL; REACH REGISTRY Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015; 132: 923–931.
- 430** Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1404–1416.
- 431** Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Kober L, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV; CHARM Investigators and Committees. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31: 545–549.
- 432** MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1377–1385.
- 433** Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Kober L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, Komajda M, Gottdiener JS, Carson PE, McMurray JJ. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017; 135: 724–735.
- 434** Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003; 362: 777–781.
- 435** Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 744–758.
- 436** Pavlovic A, Polovina M, Ristic A, Seferovic JP, Veljic I, Simeunovic D, Milinkovic I, Krjanac G, Asanin M, Ostric-Pavlovic I, Seferovic PM. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 72–82.
- 437** Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavaliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 613–625.
- 438** Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1718–1727.
- 439** Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 412–419.
- 440** Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 699–703.
- 441** Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, Lindholm LH, Lyle PA, Snappin SM, Zhang Z, Edelman JM, Shahinfar S. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1530–1536.
- 442** Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rosignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, Gonzalez A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Rixsen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wannan C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018; 39: 4243–4254.
- 443** Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, Valensi P. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 743503.
- 444** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998; 41: 416–423.
- 445** Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, Hansen KF. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1186–1190.
- 446** Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 1146–1155.
- 447** Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1793–1799.

- 448 Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, Hamburg NM, Frame AA, Caiano TL, Kluge MA, Duess MA, Levit A, Kim B, Hartman ML, Joseph L, Shirihai OS, Vita JA. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2011; 124: 444–453.
- 449 Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 870–875.
- 450 Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Scheyer D, Scheffold T, Kramer F, Krahn T, Klein RM, Barroso MC, Futh R. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010; 9: 63.
- 451 Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005; 294: 334–341.
- 452 Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1943–1949.
- 453 Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kocksckemper A, Dungen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schonbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*. 2010; 53: 1331–1340.
- 454 Aguilard D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 373–377.
- 455 Gheorghiadu M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on post-discharge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1125–35.
- 456 Rosano GMC, Seferovic P, Farmakis D, Filippatos G. Renin inhibition in heart failure and diabetes: the real story. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 149–151.
- 457 Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olsson S, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772–776.
- 458 Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Trace Study Group*. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 83–89.
- 459 Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Gupta S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 374: 1840–1848.
- 460 Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1414–1421.
- 461 Moya LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D, Farnham DJ, Randall OS, Dinh H, Arnold JM, Kupersmith J, Hager D, Glasser SP, Biddle T, Hawkins CM, Braunwald E; SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study*. *Eur Heart J*. 1994; 15: 2–8; discussion 26–30.
- 462 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1529–1538.
- 463 Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1967–1978.
- 464 Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 821–826.
- 465 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–717.
- 466 Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11–21.
- 467 Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghiadu M, Kober L, Krum H, Maggioni AP, Ponikowski P, Voors AA, Zannad F, Kim SY, Nowack C, Palombo G, Kolkhof P, Kimmekamp-Kirschbaum N, Pieper A, Pitt B. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2105–2114.
- 468 Kolkhof P, Jaïsser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243: 271–305.
- 469 Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 573–579.
- 470 Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004; 88: 1135–1143, ix.
- 471 Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M, Investigators P-H, Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1).
- 472 Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 333–340.
- 473 Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, Tavazzi L, Maggioni AP; BRING-UP Investigators. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail*. 2003; 9: 192–202.
- 474 Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinler J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005; 149: 159–167.
- 475 Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 469–479.
- 476 Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002; 106: 2194–2199.
- 477 Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ; VICCTA-Heart Failure Collaborators. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol*. 2016; 209: 310–316.
- 478 Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD003838.
- 479 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2140–2150.
- 480 Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, Yong P, Galle EG, Leigh J, Ecklund FL, Bristow MR. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2007; 13: 769–773.
- 481 Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1221–1230.
- 482 MacDonald MR, She L, Doenst T, Binkley PF, Rouleau JL, Tan RS, Lee KL, Miller AB, Sopko G, Szalewska D, Waclawiw MA, Dabrowski R, Castelvichio S, Adlbrecht C, Michler RE, Oh JK, Velazquez EJ, Petrie MC. Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 725–734.
- 483 Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 699–704.
- 484 Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2345–2351.
- 485 Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005; 111: 583–590.
- 486 Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 395–402.
- 487 Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atrreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009; 46: 145–154.
- 488 Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RJ, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all



- cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009; 339: b4731.
- 489** Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nystrom T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 117: 39–47.
- 490** Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, Haffner SM, Levy D, Lachin JM, Berry RA, Heise MA, Jones NP, Freed MI. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1737–1743.
- 491** DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096–1105.
- 492** Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011; 11: 115–128.
- 493** Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373: 2125–2135.
- 494** American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S86–S104.
- 495** McMurray JVV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H; VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail*. 2018; 6: 8–17.
- 496** Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018; 137: 323–334.
- 497** Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR; BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 914–922.
- 498** Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 69–77.
- 499** Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316: 500–508.
- 500** Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005; 149: 168–174.
- 501** Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Prociada K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 621–627.
- 502** Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1128–1135.
- 503** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris J, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–2962.
- 504** Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huihuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman JK, Yamada T, Kirchhof P, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014; 16: 1257–1283.
- 505** Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2281–2329.
- 506** Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36: 2793–2867.
- 507** Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2142–2147.
- 508** Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation*. 1995; 91: 2591–2595.
- 509** Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol*. 2010; 47: 161–168.
- 510** Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998; 136: 205–212.
- 511** Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 1396–1403.
- 512** Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hilbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014; 63: 1738–1747.
- 513** Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840–844.
- 514** Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375.
- 515** Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995; 98: 476–484.
- 516** Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1851–1856.
- 517** Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; 96: 2455–2461.
- 518** Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 2169–2178.
- 519** Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015; 29: 1330–1336.
- 520** De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014; 47: 243–61.
- 521** Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2873–2926.
- 522** Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763–816.
- 523** Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116: 1509–1526.
- 524** Lamparter J, Raup P, Pfeiffer N, Peto T, Hohn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications*. 2014; 28: 482–487.

- 525** Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, Vainieri E, Simonetti G. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010; 33: 977–982.
- 526** Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation*. 2005; 112: 3501–3508.
- 527** Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med*. 2018; 23: 116–125.
- 528** Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooij JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 197–208.
- 529** Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126: 2890–2909.
- 530** Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008; 48: 1197–1203.
- 531** Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 219–229.
- 532** Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Sempke C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: a1840.
- 533** Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, Buck G, Collins R, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018; 198: 135–144.
- 534** Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016; 8: 363–377.
- 535** Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014; 19: 307–314.
- 536** Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuo TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2538–2542.
- 537** Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fittidge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32: 136–144.
- 538** Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B, Wang L. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017; 12: e0180804.
- 539** Hussain MA, Bin-Ayee SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg*. 2016; 63: 1099–1107.e4.
- 540** Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 755–763.
- 541** Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2: CD000535.
- 542** Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg*. 2010; 51: 325–325.
- 543** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1–150.
- 544** Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agoda LY, Anyanjan J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Chen JL, Cope E, Eggers PW, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, Hall YN, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hutton D, Jacobsen SJ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, Nguyen DV, O'Hare AM, Plattner B, Pisoni R, Port FK, Rao P, Rhee CM, Sakhuja A, Schaubel DE, Selwsky DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, White S, Woodside K, Hirth RA. US Renal Data System. 2015 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67: S711–S715.
- 545** Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, Salaun-Martin C. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Ther*. 2015; 32: 1029–1064.
- 546** Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016; 39: 694–700.
- 547** Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9: 529–550.
- 548** Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323–334.
- 549** Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018; 11: 749–761.
- 550** Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, Bull S, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Xie J, Zhang H, Zinman B, Desai M, Perkovic V; CREDEnce study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDEnce) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*. 2017; 46: 462–472.
- 551** Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374: 1677–1686.
- 552** Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1613–1624.
- 553** Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 3: CD010523.
- 554** Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD003267.
- 555** Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
- 556** Stewart M, Belle Brown J, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR. Patient-Centered Medicine – Transforming the Clinical Method. 2nd ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2003.
- 557** Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011; 40: 804–818.
- 558** Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*. 2018; 137: 2166–2178.
- 559** Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138: e48–e74.
- 560** Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2: CD003417.
- 561** Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with

type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12: 213.

**562** Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med.* 2017; 34: 1027–1039.

**563** Lian JX, McGhee SM, Chau J, Wong CKH, Lam CLK, Wong WCW. Systematic review on the cost-effectiveness of self-management education programme for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 127: 21–34.

**564** Aquino JA, Baldoni NR, Flor CR, Sanches C, Di Lorenzo Oliveira C, Alves GCS, Fabbro ALD, Baldoni AO. Effectiveness of individual strategies for the empowerment of patients with diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018; 12: 97–110.

**565** Chen MF, Hung SL, Chen SL. Empowerment program for people with prediabetes: a randomized controlled trial. *J Nurs Res.* 2017; 25: 99–111.

**566** Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine.* 2016; 53: 18–27.

**567** Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, Shaw I, Adams GG. The effectiveness of lifestyle adaptation for the prevention of prediabetes in adults: a systematic review. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 8493145.

**568** Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, Yang HZ. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism.* 2015; 64: 338–47.

**569** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393–403.

**570** Tanash MI, Fitzsimons D, Coates V, Deaton C. An evaluation of the effectiveness of self-management interventions for people with type 2 diabetes after an acute coronary syndrome: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2017; 26: 1458–1472.

**571** Jimenez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Perez-Belmonte LM, Lennon RJ, Diaz-Meleán C, Rodriguez-Escudero JP, Goel K, Crusan D, Prasad A, Squires RW, Thomas RJ. Benefits of Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10).

**572** Harrison AS, Doherty P, Phillips A. An analysis of barriers to entry of cardiac rehabilitation in patients with diabetes: using data from the National Audit of Cardiac Rehabilitation. *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15: 145–149.

**573** Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, Carlsson J, Dahlin-Ivanoff S, Johansson IL, Kjellgren K, Liden E, Ohlen J, Olsson LE, Rosen H, Rydmark M, Sunnerhagen KS. Person-centered care-ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2011; 10: 248–251.

**574** Cox DJ, Taylor AG, Singh H, Moncrief M, Diamond A, Yancy WS Jr, Hegde S, McCall AL. Glycemic load, exercise, and monitoring blood glucose (GEM): a paradigm shift in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 111: 28–35.

**575** Greenwood DA, Blozis SA, Young HM, Nesbitt TS, Quinn CC. Overcoming clinical inertia: a randomized clinical trial of a telehealth remote monitoring intervention using paired glucose testing in adults with type 2 diabetes. *J Med Internet Res.* 2015; 17: e178.

**576** Husted GR, Thorsteinsson B, Esbensen BA, Gluud C, Winkel P, Hommel E, Zoffmann V. Effect of guided self-determination youth intervention integrated into outpatient visits versus treatment as usual on glycemic control and life skills: a randomized clinical trial in adolescents with type 1 diabetes. *Trials.* 2014; 15: 321.

**577** McCarrier KP, Ralston JD, Hirsch IB, Lewis G, Martin DP, Zimmerman FJ, Goldberg HI. Web-based collaborative care for type 1 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11: 211–217.

**578** Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nurs.* 2009; 65: 2118–2130.

**579** Wu HC, Tan SE, Yeh CH, Wu SM. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Science J.* 2011; 8: 215–219.