


















# 2023 Ghidul ESC pentru managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat

## Elaborat de grupul de lucru pentru managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autori/membrii ai grupului de lucru: Nikolaus Marx \*, (Președinte) (Germania), Massimo Federici \*, (Președinte) (Italia), Katharina Schütt , (Coordonator grup de lucru) (Germania), Dirk Müller-Wieland , (Coordonator grup de lucru) (Germania), Ramzi A. Ajjan  (Marea Britanie), Manuel J. Antunes  (Portugalia), Ruxandra M. Christodorescu (Romania), Carolyn Crawford (Marea Britanie), Emanuele Di Angelantonio  (Marea Britanie /Italia), Björn Eliasson  (Suedia), Christine Espinola-Klein (Germania), Laurent Fauchier (Franta), Martin Halle  (Germania), William G. Herrington  (Marea Britanie), Alexandra Kautzky-Willer  (Austria), Ekaterini Lambrinou  (Cipru), Maciej Lesiak  (Polonia), Maddalena Lettino  (Italia), Darren K. McGuire  (Statele Unite ale Americii), Wilfried Mullens (Belgia), Bianca Rocca  (Italia), Naveed Sattar  (Marea Britanie), și Grupul de documentare științifică ESC

\* Autori corespondenți: Nikolaus Marx, Departamentul de Medicină Internă I, Cardiologie, Universitatea RWTH Aachen, Aachen, Germania. Tel: +49 241 80-89300, E-mail: [nmarx@ukaachen.de](mailto:nmarx@ukaachen.de); și Massimo Federici, Departamentul de medicină sistemică, Universitatea din Roma Tor Vergata, Roma, Italia, și Centrul de ateroscleroză, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia. Tel: +39 06 20902085, E-mail: [federicm@uniroma2.it](mailto:federicm@uniroma2.it)

† Cei doi președinți au contribuit în mod egal la elaborarea documentului și sunt autori corespondenți în comun.

‡ Cei doi coordonatori ai grupului de lucru au contribuit în mod egal la elaborarea documentului. **Afilierile autorilor/membrilor grupului de lucru sunt enumerate în informațiile despre autor.**

**Comitetul ESC pentru ghiduri de practică clinică (GPC): enumerate în anexă.**

**Comunitățile de subspecialitate ESC care au participat la elaborarea acestui document:**

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

**Consilii:** Consiliul pentru practica Cardiologică, Consiliul pentru Hipertensiune Arterială.

**Grupuri de lucru:** Aorta și Boli vasculare periferice, Farmacoterapie Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Tromboză.

### Forumul pacienților

Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte a Ghidurilor Europene nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisivitatea poate fi obținută prin depunerea unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul *European Heart Journal*, și partea autorizată să se ocupe de astfel de permisiuni în numele ESC ([journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)).

**Disclaimer.** Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul publicării lor. ESC nu este responsabilă în cazul oricărei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări sau orientări oficiale emise de autoritățile de sănătate publică relevante, în special în ceea ce privește buna utilizare a asistenței medicale sau a strategiilor terapeutice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină seama pe deplin de ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, ghidurile ESC nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, ținând seama de starea de sănătate a fiecărui pacient și fără a se consulta cu pacientul respectiv și, dacă este cazul și/sau necesar, cu persoana care îl îngrijește. Ghidurile ESC nu îi exonerează nici pe profesioniștii din domeniul sănătății de a lua în considerare în mod complet și atent recomandările sau orientările oficiale actualizate relevante emise de autoritățile de sănătate publică competente, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în lumina datelor acceptate științific, în conformitate cu obligațiile lor etice și profesionale respective. Profesioniștii din domeniul sănătății au, de asemenea, responsabilitatea de a verifica normele și reglementările aplicabile privind medicamentele și dispozitivele medicale în momentul prescrierii.

© Societatea Europeană de Cardiologie 2023. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți un e-mail la: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

**Recenzori ai documentelor:** Eva Prescott, (coordonator al revizuirii ghidurilor de practică clinică) (Danemarca), Francesco Cosentino, (coordonator al revizuirii ghidurilor de practică clinică) (Suedia), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Sotiris Antoniou (Regatul Unit), Riccardo Asteggiano (Italia), Iris Baumgartner (Elveția), Sergio Buccheri (Suedia), Hector Bueno (Spania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Alaide Chieffo (Italia), Christina Christersson (Suedia), Andrew Coats (Regatul Unit), Bernard Cosyns (Belgia), Martin Czerny (Germania), Christi Deaton (Marea Britanie), Volkmar Falk (Germania), Brian A. Ference (Marea Britanie), Gerasimos Filippatos (Grecia), Miles Fisher (Regatul Unit), Heikki Huikuri (Finlanda), Borja Ibanez (Spania), Tiny Jaarsma (Suedia), Stefan James (Suedia), Kamlesh Khunti (Marea Britanie), Lars Køber (Danemarca), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Basil S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Marea Britanie), Richard Mindham (Marea Britanie), Lis Neubeck (Marea Britanie), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Gianfranco Parati (Italia), Agnes A. Pasquet (Belgia), Carlo Patrono (Italia), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Amina Rakisheva (Kazahstan), Xavier Rossello (Spania), Peter Rossing (Danemarca), Lars Rydén (Suedia), Eberhard Standl (Germania), Lale Tokgozoglu (Turcia), Rhian M. Touyz (Canada/ Marea Britanie), Frank Visseren (Țările de Jos), Massimo Volpe (Italia), Christiaan Vrints (Belgia) și Adam Witkowski (Polonia).

**Toți experții implicați în elaborarea acestor ghiduri au depus declarații de interese. Acestea au fost compilate într-un raport și publicate simultan într-un document suplimentar la liniile directoare. Raportul este, de asemenea, disponibil pe site-ul web al ESC [www.escardio.org/Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines).**

**Consultați *European Heart Journal* online pentru documente suplimentare care includ informații de fond și tabele cu dovezi.**

**Traducere:** Diana Mihalcea, Alexandru Cotoban, Ruxandra Dăneț, Miruna Ștefan, Georgiana Saftiuc, Codruț Florea, Răzvan Petre, Ovidiu Mitu, Roxana Rimbaș, Dragoș Vinereanu (coordonatori)

**Cuvinte cheie:** Ghiduri - Boli arteriale aortice și periferice - Aritmii - Fibrilație atrială - Boli cardiovasculare - Evaluarea riscului cardiovascular - Boala cronică de rinichi - Boala coronariană - Diabet zaharat - Insuficiență cardiacă - Îngrijire centrată pe pacient - Tratament farmacologic - Prevenție - Factori de risc

## Cuprins

### 1. Preambul

### 2. Introducere

#### 2.1. Figura centrală

#### 2.2. Ce este nou

### 3. Diagnosticul diabetului

#### 3.1. Criterii de laborator pentru diagnosticarea diabetului și a

##### prediabetului

##### 3.1.1. Glicemie a jeun

##### 3.1.2. Testul de toleranță la glucoză orală de două ore și testul

##### aleatoriu de toleranță la glucoză

##### 3.1.3. Hemoglobina glicozilată

#### 3.2. Clasificarea diabetului

##### 3.2.1. Diabet de tip 1

##### 3.2.2. Diabet de tip 2

##### 3.2.3. Diabetul monogenic

##### 3.2.4. Diabetul secundar și hiperglicemia de stres

##### 3.2.5. Diabetul gestațional

##### 3.2.6. Clasificare suplimentară pe subgrupuri a diabetului de

##### tip 2

#### 3.3. Depistarea diabetului

### 4. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

#### 4.1. Evaluarea riscului cardiovascular în diabetul de tip 2

##### 4.1.1. Categoriile de risc cardiovascular în diabetul de tip 2

##### 4.1.2. SCORE2-Diabetes: estimarea riscului cardiovascular la

##### 10 ani

### 5. Reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet: obiective și tratamente

#### 5.1. Stilul de viață și diabetul

##### 5.1.1. Reducerea greutateii

##### 5.1.2. Schimbarea regimului alimentar sau a nutriției

##### 5.1.3. Creșterea activității fizice și a exercițiilor fizice

##### 5.1.4. Renunțarea la fumat

#### 5.2. Obiective glicemice

##### 5.2.1. Rolul hemoglobinei glicozilate

##### 5.2.2. Obiective glicemice suplimentare

##### 5.2.3. Controlul glicemiei după evenimentelor vasculare

#### 5.3. Reducerea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică prin

#### medicamente hipoglicemice în diabet

##### 5.3.1. Medicamente hipoglicemice cu eficacitate

##### cardiovasculară demonstrată în studii

##### 5.3.1.1. Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu glucoză

##### 5.3.1.2. Agoniști ai receptorilor peptidei-1 asemănătoare

##### glucagonului

##### 5.3.1.3. Pioglitazonă

##### 5.3.2. Medicamente hipoglicemice cu siguranță cardiovascu-

##### lară, dar fără eficacitate adițională demonstrată în cadrul studi-

##### ilor dedicate cu evenimente cardiovasculare

##### 5.3.2.1. Inhibitori de dipeptidil peptidază-4

##### 5.3.2.2. Lixisenatidă și exenatidă

##### 5.3.2.3. Insulină

##### 5.3.2.4. Glimepirida

##### 5.3.3. Considerații cardiovasculare ale medicamentelor hipogli-

##### cemice mai vechi care nu au fost testate în studii cardiovas-

##### culare dedicate

##### 5.3.3.1. Metformin

##### 5.3.3.2. Sulfoniluree

##### 5.3.4. Considerații speciale

##### 5.3.4.1. Hipoglicemie și risc cardiovascular

##### 5.3.4.2. Efecte asupra greutateii

##### 5.3.5. Implicații rezultatelor din studii cu evenimente cardiovas-

##### culare privind medicamentele care reduc glicemia

#### 5.4. Tensiunea arterială și diabetul zaharat

##### 5.4.1. Depistarea și diagnosticarea

##### 5.4.2. Obiective de tratament

##### 5.4.3. Managementul hipertensiunii arteriale

- 5.4.3.1. Efectele intervenției asupra stilului de viață și ale pierderii în greutate
  - 5.4.3.2. Tratamente farmacologice la pacienții cu diabet zaharat
    - 5.4.3.3. Modificări ale tensiunii arteriale prin agenți hipoglicemianți
  - 5.4.4. Aspecte specifice genului
  - 5.5. Lipidele și diabetul zaharat
    - 5.5.1. Obiective de tratament
    - 5.5.2. Agenți de reducere a nivelului lipidelor
      - 5.5.2.1. Statine
      - 5.5.2.2. Ezetimibe
      - 5.5.2.3. Inhibitorii proprotein convertazei subtilisin/kexin tip 9
      - 5.5.2.4. Fibratii și alte medicamente care scad trigliceridele
    - 5.5.3. Noi medicamente hipocolesterolemizante
      - 5.5.3.1. Inclisiran
      - 5.5.3.2. Acid bempedoic
  - 5.6. Terapia antitrombotică și diabetul zaharat
    - 5.6.1. Pacienți fără antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică simptomatică sau revascularizare
    - 5.6.2. Pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică și/sau revascularizare fără indicație pentru tratament anticoagulant oral pe termen lung
      - 5.6.2.1. Sindroame coronariene cronice
      - 5.6.2.2. Sindromul coronarian acut
        - 5.6.2.2.1. Managementul peri-procedural
        - 5.6.2.2.2. Managementul post-procedural
        - 5.6.2.2.3. Prelungirea DAPT post-SCA
        - 5.6.2.2.4. Scurtarea sau de-escaladarea DAPT post-SCA în diabetul zaharat
      - 5.6.3. Pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică și/sau revascularizare care necesită anticoagulare orală pe termen lung
      - 5.6.4. Prevenirea sângerărilor gastrointestinale
  - 5.7. Abordarea multifactorială a managementului factorilor de risc în diabet
- 6. Managementul bolii coronariene și al diabetului zaharat**
- 6.1. Sindroamele coronariene cronice și diabetul zaharat
    - 6.1.1. Prezentarea clinică
    - 6.1.2. Screening și diagnostic
    - 6.1.3. Management
      - 6.1.3.1. Farmacoterapia
        - 6.1.3.1.1. Medicația de scădere a glicemiei
        - 6.1.3.1.2. Alte medicamente
    - 6.2. Sindroamele coronariene acute și diabetul
      - 6.2.1. Prezentare clinică și diagnostic
      - 6.2.2. Management
        - 6.2.2.1. Farmacoterapie
          - 6.2.2.2. Controlul glicemiei la pacienți cu sindroame coronariene acute
          - 6.2.2.3. Strategii de reperfuție în infarctul miocardic cu supra denivelare ST
          - 6.2.2.4. Momentul optim al strategiei invazive în tratamentul sindroamelor coronariene acute non-T
      - 6.3. Ischemia fără boală coronariană obstructivă în diabetul zaharat
- 7. Insuficiența cardiacă și diabetul zaharat**
- 7.1. Definiție și fiziopatologie
  - 7.2. Epidemiologie și prognostic
  - 7.3. Depistarea și diagnosticarea
  - 7.4. Tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet
    - 7.4.1. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă
      - 7.4.1.1. Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză
      - 7.4.1.2. Inhibitori ai receptorului de angiotensină-inhibitor de neprilisină și Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
      - 7.4.1.3. Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi
      - 7.4.1.4. Beta-blocante
      - 7.4.1.5. Blocanți ai receptorilor de angiotensină-II
      - 7.4.1.6. Ivabradină
      - 7.4.1.7. Hidralazină și isosorbid dinitrat
      - 7.4.1.8. Digoxin
      - 7.4.1.9. Diuretice
      - 7.4.1.10. Terapia cu dispozitive și intervenții chirurgicale
    - 7.4.2. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție ușor redusă
      - 7.4.3. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată
- 8. Aritmii: fibrilația atrială, aritmiile ventriculare și moartea cardiacă subită și diabetul zaharat**
- 8.1. Fibrilația atrială și diabetul
    - 8.1.1. Epidemiologia fibrilației atriale și asocierea acesteia cu diabetul zaharat
    - 8.1.2. Depistarea și gestionarea fibrilației atriale la pacienții cu diabet zaharat
    - 8.1.3. Prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială și diabet zaharat
  - 8.2. Aritmiile ventriculare și riscul de moarte cardiacă subită și diabetul zaharat
- 9. Boala cronică de rinichi și diabetul zaharat**
- 9.1. Definiții, stadializare și screening pentru boala cronică de rinichi
  - 9.2. Managementul riscului de boală cardiovasculară și al insuficienței renale la pacienții cu boală cronică de rinichi și diabet zaharat
  - 9.3. Controlul tensiunii arteriale și al glicemiei la pacienții cu diabet și boală cronică de rinichi
    - 9.4. Rolul terapiei antitrombotice și al strategiilor invazive în managementul bolii cardiovasculare aterosclerotice la pacienții cu diabet și boală renală cronică
- 10. Bolile arteriale aortice și periferice și diabetul zaharat**
- 10.1. Impactul diabetului asupra aterosclerozei periferice
    - 10.1.1. Diabetul și boala arterială a extremităților inferioare
    - 10.1.2. Diabetul și boala arterelor carotide
  - 10.2. Diabetul și anevrismul aortic
- 11. Diabetul de tip 1 și bolile cardiovasculare**
- 11.1. Evaluarea riscului cardiovascular în diabetul de tip 1
  - 11.2. Gestionarea riscului cardiovascular
    - 11.2.1. Exercițiul fizic și stilul de viață
    - 11.2.2. Reducerea lipidelor
    - 11.2.3. Tensiunea arterială
    - 11.2.4. Terapia antiplachetară
  - 11.3. Agenți de scădere a glucozei în afara insulinei
  - 11.4. Protecția renală în diabetul de tip 1
- 12. Îngrijirea centrată pe persoană**
- 13. Îndrumări practice**
- 14. Mesaje-cheie**
- 15. Lacunele în ceea ce privește dovezile**
- 16. Diferențe între sexe**
- 17. Mesajele „Ce trebuie să faci” și „Ce nu trebuie să faci” din ghiduri**
- 18. Indicatori de calitate**
- 19. Date suplimentare**
- 20. Declarație privind disponibilitatea datelor**
- 21. Informații despre autor**
- 22. Apendix**
- 23. Recunoștințe**
- 24. Referințe**
- Tabele de recomandări**
- Tabelul de recomandări 1 - Recomandări pentru diagnosticarea diabetului zaharat
- Tabelul de recomandări 2 - Recomandări pentru evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2
- Tabelul de recomandări 3 - Recomandări pentru reducerea greutateii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară
- Tabelul de recomandări 4 - Recomandări pentru nutriție la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară
- Tabelul de recomandări 5 - Recomandări pentru activitatea fizică/exercițiul la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară

Tabelul de recomandări 6 - Recomandări pentru renunțarea la fumat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară

Tabelul de recomandări 7 - Recomandări pentru tratamentul glicemiei-obiective glicemice la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul de recomandări 8 - Recomandări pentru tratamentul hipoglicemiant pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică în vederea reducerii riscului cardiovascular

Tabelul de recomandări 9 - Recomandare pentru tratamentul hipoglicemiant pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără boală cardiovasculară aterosclerotică sau afectare severă a organelor-țintă pentru reducerea riscului cardiovascular

Tabelul 10 de recomandări - Recomandări privind tratamentul pentru gestionarea tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul 11 de recomandări - Recomandări pentru managementul dislipidemiei la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul de recomandări 12 - Recomandări pentru pacienții cu diabet zaharat fără antecedente de ateroscleroză simptomatică sau revascularizare

Tabelul de recomandări 13 - Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu diabet zaharat și sindrom coronarian acut sau cronic fără indicații pentru tratament anticoagulant oral pe termen lung

Tabelul de recomandări 14 - Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu diabet zaharat și sindrom coronarian acut sau cronic și/sau post-tratament intervențional coronarian care necesită anticoagulare orală pe termen lung

Tabelul de recomandări 15 - Recomandări pentru protecție gastrică la pacienții cu diabet care iau medicamente antitrombotice

Tabelul de recomandări 16 - Recomandări pentru o abordare multifactorială la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu și fără boală cardiovasculară

Tabelul de recomandări 17 - Recomandări pentru revascularizare la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul de recomandări 18 - Recomandări pentru control glicemic la pacienții cu diabet și sindrom coronarian acut

Tabelul de recomandări 19 - Recomandări pentru screening și diagnosticul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul de recomandări 20 - Recomandări pentru tratamentele insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă și diabet zaharat

Tabel de recomandări 21 - Recomandări pentru tratamentele insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat și fracție de ejecție ventriculară stângă de peste 40%

Tabelul de recomandări 22 - Recomandări pentru medicamente hipoglicemiant la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu și fără insuficiență cardiacă

Tabelul de recomandări 23 - Recomandări pentru fibrilație atrială la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul de recomandări 24 - Recomandări pentru pacienții cu boală cronică de rinichi și diabet zaharat

Tabelul de recomandări 25 - Recomandări pentru pacienții cu diabet zaharat boala arterială periferică și aortică la pacienții cu diabet zaharat

Tabelul de recomandări 26 - Recomandări pentru pacienții cu diabet de tip 1

Tabelul de recomandări 27 - Recomandări pentru îngrijire centrată pe persoană în diabet zaharat

## Lista de tabele

Tabelul 1 Clase de recomandări

Tabelul 2 Niveluri de evidență

Tabelul 3 Noi recomandări

Tabelul 4 Recomandări revizuite

Tabelul 5 Concepte revizuite Ghiduri 2023

Tabelul 6 Criterii biochimice de diagnostic pentru diabet și prediabet conform Organizației Mondiale a Sănătății și Asociației Americane pentru diabet

Tabelul 7 Categoriile de risc cardiovascular în diabetul de tip 2

Tabelul 8 Măsurarea tensiunii arteriale

Tabelul 9 Fenotipuri de insuficiență cardiacă în funcție de distribuția fracției de ejecție

Tabelul 10 Factori de risc pentru apariția insuficienței cardiace la pacienții cu diabet

Tabelul 11 Stadializarea KDIGO în funcție de rata de filtrare glomerulară și de raportul albumină-creatinină urinară cu diagramă colorată pentru riscul de inițiere a terapiei de substituție renală

Tabelul 12 „Ce trebuie să faci” și „Ce nu trebuie să faci”

## Lista de figuri

Figura 1 Managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: abordare clinică și recomandări cheie

Figura 2 Diagnosticarea diabetului și a prediabetului

Figura 3 Categoriile de risc cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Figura 4 Ghid simplu privind obiectivele glicemice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare

Figura 5 Meta-analiză a rezultatelor studiilor privind rezultatele cardiovasculare ale inhibitorilor co-transportorului de sodiu-glucoză-2 în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 cu sau la risc înalt de boală cardiovasculară aterosclerotică

Figura 6 Meta-analiză a studiilor privind rezultatele cardiovasculare cu agonisti ai receptorilor de peptidei-1 asemănătoare glucagonului (analiza de sensibilitate care elimină ELIXA). Riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore și componentele sale

Figura 7 Tratamentul de scădere a glucozei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pentru reducerea riscului cardiovascular pe baza prezenței bolii cardiovasculare aterosclerotice/afectare severă a organelor-țintă și estimarea riscului de boală cardiovasculară la 10 ani prin intermediul SCORE2-Diabetes

Figura 8 Tratamentul de scădere a glicemiei pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică pentru a reduce riscul cardiovascular

Figura 9 Depistarea și diagnosticarea hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet

Figura 10 Obiective recomandate pentru LDL -colesterol pe categorii de risc cardiovascular la pacienții cu diabet de tip 2

Figura 11 Mecanismele care contribuie la activarea plachetară alterată și aterotromboza la pacienții cu diabet zaharat

Figura 12 Recomandări pentru terapia antiplachetară la pacienții cu diabet zaharat cu sindrom coronarian acut sau cronic supuși unei intervenții coronariene percutane sau unui bypass coronarian fără indicații pentru anticoagulare orală pe termen lung

Figura 13 Evaluarea componentelor factorilor de risc din stilul de viață și recomandări etapizate privind stilul de viață la pacienții cu diabet zaharat

Figura 14 Algoritm de diagnostic pentru insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet zaharat

Figura 15 Reducerea absolută a riscului cu ajutorul inhibitorului co-transportorului 2 de sodiu-glucoză în raport cu riscul pacientului pe baza evenimentelor majore legate de insuficiența cardiacă în brațul placebo al studiilor respective

Figura 16 Tratamentul de scădere a glucozei la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet de tip 2

Figura 17 Depistarea fibrilației atriale la pacienții cu diabet zaharat

Figura 18 Managementul farmacologic pentru reducerea riscului cardiovascular sau de insuficiență renală la pacienții cu diabet de tip 2 și boală renală cronică

Figura 19 Beneficii și prejudicii absolute ale administrării inhibitorului co-transportorului-2 sodiu-glucoză la pacienții cu și fără diabet zaharat

Figura 20 Depistarea și gestionarea bolii arteriale de la nivelul membrelor inferioare la pacienții cu diabet zaharat

Figura 21 Abordarea îngrijirii centrată pe persoană pentru pacienții cu diabet zaharat cu sau fără boli cardiovasculare

## Abrevieri și acronime

2hPG	Glicemie plasmatică 2 h
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet)
ACO	Anticoagulant oral
ADA	Asociația Americană de Diabet
ADAPTABLE	Dozarea aspirinei: Un studiu centrat pe pacient care evaluează beneficiile și pe termen lung
ADDITION	Studiul anglo-danezo-olandez privind tratamentul intensiv la persoanele cu diabet depistat în asistența medicală primară
ADJUNCT ONE	Eficacitatea și siguranța liraglutidei ca terapie adjuvantă la insulină în tratamentul diabetului de tip 1
ADVANCE	Acțiune în diabet și boli vasculare: Preterax și Diamicron MR Evaluare controlată prin rezonanță magnetică
AF	Activitate fizică
ARNI	Inhibitor al receptorilor de angiotensină-nepriplină
ASA	Acid acetilsalicilic
ASCEND	Un studiu privind evenimentele cardiovasculare în diabet
BCVA	Boală cardiovasculară aterosclerotică
ATTACK	Aspirină pentru a ținti evenimentele arteriale în boala cronică de rinichi
B.I.D.	De două ori pe zi

B.P.M.	Bătăi pe minut		
BANTING	Evaluarea eficacității Evolocumab la adulții diabetici cu hipercolesterolemie/dislipidemie mixtă	DIGAMI	vietji Infuzie de insulină și glucoză pentru diabet zaharat în infarctul miocardic acut
BAP	Boli arteriale periferice	DIP	Date individuale ale participanților
BARC	Consortiul de cercetare academică pentru	DiRECT	Studiu clinic privind remisiunea diabetului
Sângerare		DPP-4	Dipeptidil peptidaza-4
BARI 2D	Bypass Angioplastie Revascularizare Investigarea diabetului zaharat 2	EACTS	Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică
BCA	Boală coronariană aterosclerotică	EASD	Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului
BCC	Blocant al canalelor de calciu	ECG	Electrocardiogramă
BCV	Boală cardiovasculară	EDC	Pittsburgh Epidemiologia complicațiilor diabetului
BERSON	Siguranța și eficacitatea Evolocumab în asociere cu terapie cu statine la adulții cu diabet și hipercolesterolemie sau dislipidemie mixtă	EDIC	Epidemiologia intervențiilor și complicațiilor diabetului
		ELIXA	Evaluarea lixisenatidei în sindromul coronarian acut
BNP	Peptidul natriuretic de tip B	EMMY	Impactul Empagliflozinei asupra funcției cardiace și a biomarkerilor de insuficiență cardiacă la pacienții cu infarct miocardic acut
BRA	Blocant al receptorilor de angiotensină-II		
BRC	Boală cronică de rinichi	EMPA-KIDNEY	Studiul privind protecția inimii și a rinichilor cu Empagliflozin
CABG	Bypass aortocoronarian		
CAC	Scorul de Calciu Coronarian	EMPA-REG OUTCOME	Studiul asupra Evenimentelor Cardiovasculare la Pacienții cu Diabet Mellitus de Tip 2 tratați cu empagliflozin
CANVAS	Studiu de evaluare cardiovasculară cu canagliflozin	EMPA-RESPONSE-	AHF Efectul Empagliflozin asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată
CARMELINA	Studiu privind rezultatele cardiovasculare și microvasculare renale cu linagliptină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2	EMPEROR-preserved	Studiu clinic al evenimentelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție conservată tratați cu empagliflozin
CAROLINA	Studiu privind rezultatele cardiovasculare ale linagliptinei față de glicemipiridă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2	EMPEROR-reduced	Studiu clinic al evenimentelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă tratați cu empagliflozin
CHA2DS2-VASc	Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 de ani (2 puncte), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (2 puncte), Boală vasculară, Vârsta 65-74 de ani, Sexcategorie (feminin)	EMPULSE	Un studiu pentru testarea efectului Empagliflozin în pacienții care sunt internați în spital pentru insuficiență cardiacă acută
CHAP	Hipertensiunea cronică și sarcina	EORP	Programul de cercetare observațională
CHD	Boală coronariană	EP	Eliberare prelungită
CI	Cardiopatie ischemică	eRFG	Rata estimată de filtrare glomerulară
CKD-EPI	Epidemiologia bolii cronice de rinichi/CKD	ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
CKD-MBD	Boala cronică de rinichi - tulburare osoasă minerală	ESH	Societatea Europeană de Hipertensiune
CLEAR	Reducerea colesterolului prin acidul bempedoic, un regim care inhibă ACL	EXAMINE	Studiu privind rezultatele cardiovasculare ale Alogliptinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și sindrom coronarian acut
CLTI	Ischemia cronică critica		
COMPASS	Rezultate cardiovasculare pentru persoanele care utilizează strategii de anticoagulare	EXSCEL	Studiul Exenatide de reducere a evenimentelor cardiovasculare
CREDENCE	Canagliflozin și evenimentele renale în diabetul zaharat cu Nefropatie manifestă. Evaluare clinică	FIA	Fibrilația atrială
CRT	Terapia de resincronizare cardiacă	FEVS	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
CRT-D	Terapia de resincronizare cardiacă cu un defibrilator implantabil	FIDELIO-DKD	Eficacitatea și siguranța Finerenonei la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală diabetică
CRT-P	Terapie de resincronizare cardiacă cu stimulator cardiac	FIGARO-DKD	Eficacitatea și siguranța Finerenonei la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și diagnosticul clinic de boală renală diabetică
CT	Tomografie computerizată		
CTA	Angiografie tomografică computerizată	FLOW	Efectul Semaglutidei versus Placebo asupra progresiei insuficienței renale la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cronică de rinichi
CURRENT- OASIS	Utilizarea dozei de încărcare optimă de clopidogrel pentru reducerea recurenței evenimentelor/ Strategia antiplachetară optimă pentru intervenții	FOURIER	Continuarea cercetării rezultatelor cardiovasculare cu inhibitorii PCSK9 la subiecții cu risc crescut
CV	Cardiovascular	GDM	Diabet zaharat gestațional
CVOT	Studii de evenimente cardiovasculare	GLOBAL-LEADERS	Un studiu clinic care compară două forme de terapie antiplachetară după implantarea unui stent
DAPA-CKD	Dapagliflozin și prevenirea efectelor adverse ale bolii renale cronice	GLP-1 RA	Agonistul receptorului peptidei-1 de tip glucagon-like
DAPA-HF	Dapagliflozin și prevenirea efectelor adverse în insuficiența cardiacă	GPC	Ghiduri de practică clinică
DAPT	Terapie antiplachetară dublă	GPJ	Glicemie plasmatică a jeun
DAT	Terapie dublă antitrombotică	GRACE	Registrul global al evenimentelor coronariene acute
DCCT	Studiu privind controlul și complicațiile diabetului	HARMONY OUTCOMES	Efectul Albiglutide, atunci când este adăugat la terapiile standard de scădere a glicemiei, asupra evenimentelor cardiovasculare majore la subiecții cu diabet zaharat de tip 2
DD	Diabet dublu		
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Efectul Dapagliflozin asupra evenimentelor cardiovasculare- Tromboliza în infarctul miocardic 58	HAS-BLED	Hipertensiune arterială, Funcție renală/ hepatică anormală, Accident vascular cerebral, Antecedente sau predispoziție la sângerare, Raport internațional normalizat labil, Vârștnici (>65 ani), Droguri/alcool în mod concomitent
DELIVER	Evaluarea Dapagliflozin pentru a îmbunătăți viețile pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată		
DES	Stent activ farmacologic	HbA1c	Hemoglobina glicozilată
DEVOTE	Studiu comparativ privind siguranța cardiovasculară a Insulin Degludec vs. Insulin Glargine la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 la risc ridicat de evenimente cardiovasculare	HDL-C	Colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate
		IC	Insuficiență cardiacă
DIAL	Predicție prospectivă a diabetului pe tot parcursul	ICFEur	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor

	redușă		
ICFEP	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată		
ICFER	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă		
HR	Raport de risc i.v. Intravenos		
IC	Interval de încredere		
ICD	Defibrilator implantabil		
IECA	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei		
IFG	Glicemie a jeun alterată		
IGB	Indicele gleznă-braț		
IGT	Toleranță alterată la glucoză		
IM	Infarct miocardic		
IMC	Indicele de masă corporală		
IMPROVE-IT	Îmbunătățirea Reducerii Rezultatelor: Studiu Internațional de Eficiență Vytorin		
INR	Raport internațional normalizat		
ISAR-REACT 5	Stentare Intracoronariană și Regim Antitrombotic: Acțiune Rapidă Timpurie pentru Tratamentul Coronarian		
ISCHEMIA	Studiu internațional privind eficacitatea comparativă a sănătății prin abordări medicale și invazive		
ISCHEMIA-CKD	Studiul internațional de comparare a eficacității în domeniul sănătății cu medicamente și metode invazive abordărilor invazive - Boala cronică de rinichi		
ISTH	Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază		
J-DOIT3	Japan Tratamentul integrat optimizat al diabetului în Japonia. Studiu pentru 3 factori de risc majori ai bolilor cardiovasculare		
KDIGO	Îmbunătățirea rezultatelor globale în boala renală cronică		
KRT	Terapie de înlocuire a rinichiului		
LDL-C	Lipoproteine-colesterol cu densitate scăzută		
LEAD	Boala arterială a extremităților inferioare		
LEADER	Efectul și acțiunea liraglutidei în diabet: Evaluarea rezultatelor cardiovasculare		
LIBERATES	Îmbunătățirea controlului glucozei la pacienții cu diabet zaharat după infarctul miocardic: Rolul unei noi strategii de monitorizare a glicemiei		
LOMHTA	Leziuni ale organelor mediate de hipertensiune arterială		
Look AHEAD	Acțiune pentru sănătate în diabet		
LOT	Leziuni ale organelor-țintă		
MACE	Evenimente cardiovasculare adverse majore		
MATA	Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale		
MCG	Monitorizarea continuă a glucozei		
MDTA	Monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale		
MRA	Antagonist al receptorilor mineralocorticoizi		
MSC	Moarte cardiacă subită		
NNH	Număr necesar pentru a produce efecte nocive		
NNT	Numărul necesar pentru a trata		
NO	Oxid nitric		
NOAC	Anticoagulant oral care nu este un antagonist al vitaminei K		
NT-proBNP	Segmentul N-terminal a peptidei natriuretice de tip pro-B		
NYHA	Asociația cardiacă din New York		
o.d.	O dată pe zi		
OARS	Întrebări deschise, Afirmație, Ascultare reflexivă și Rezumare		
ODYSSEY DM-DISLIPIDEMIA	Eficacitatea și siguranța Alirocumab față de tratamentul obișnuit în completarea tratamentului cu statine maxim tolerat la pacienții cu diabet de tip 2 și dislipidemie mixtă		
ODYSSEY OUTCOMES	Evaluarea rezultatelor cardiovasculare după un sindrom coronarian acut în timpul tratamentului cu Alirocumab		
OMS	Organizația Mondială a Sănătății		
OMT	Terapia medicală optimă		
OR	Odds ratio – raportul șanselor		
ORIGIN	Ameliorarea rezultatelor cu intervenție inițială cu Glargina		
ORION	Inclisiran pentru participanții cu boală cardiovasculară aterosclerotică și nivel ridicat al colesterolului bogat în lipoproteine cu densitate scăzută		
PARAGON-HF	Eficacitatea și siguranța LCZ696 în comparație cu Valsartan, asupra morbidității și mortalității la		
			pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată
		PCI	Intervenție coronariană percutană
		PCSK9	Proprotein convertază subtilizină/kexină de tip 9
		PDS	Profesionist din domeniul sănătății
		PEGASUS-TIMI 54	Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic anterior folosind Ticagrelor în comparație cu placebo pe un fond de tratament cu aspirină
		PIONEER 6	Studiul care investighează siguranța cardiovasculară a Semaglutide pe cale orală la subiecții cu diabet de tip 2
		PROactive	Studiu clinic prospectiv pioglitazona în cazul evenimentelor cardiovasculare
		QI	Indicator de calitate
		QTc	Interval QT corectat
		RACU	Raportul albumină-creatinină în urină
		RCT	Studiu controlat randomizat
		REDUCE-IT	Reducerea evenimentelor cardiovasculare cu Icosapent Ethyl
		REWIND	Cercetarea Evenimentelor Cardiovasculare cu un Incretin Săptămânal în Diabet
		RFG	Rata de filtrare glomerulară
		ROS	Specii reactive de oxigen
		RPG	Glicemie plasmatică aleatorie
		RR	Risc relativ
		RRA	Reducerea riscului absolut
		s.c.	Subcutanat
		SAPT	Terapie antiplachetară unică
		SAVOR-TIMI 53	Evaluarea rezultatelor vasculare cu saxagliptină înregistrate la pacienții cu diabet zaharat -tromboliza în infarctul miocardic 53
		SCA	Sindromul coronarian acut
		SCA-NST	Sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST
		SCC	Sindrom coronarian cronic
		SCORE2-Diabetes	Scorul de risc de boli cardiovasculare pe 10 ani specific diabetului de tip 2
		SCORE2-OP	SCORE2-persoane în vârstă
		SCORED	Efectul Sotagliflozinei asupra afecțiunilor cardiovasculare și evenimente renale la participanții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată care prezintă risc cardiovascular
		SGLT2	Co-transportator-2 de sodiu-glucoză
		SMART	Specific, măsurabil, realizabil, realist, oportun
		SOLOIST-WHF	Efectul Sotagliflozinei asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 după agravarea insuficienței cardiace
		SRA	Sistemul renină-angiotensină
		STEMI	Infarctul miocardic cu supradenivelare ST
		STRONG-HF	Siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului rapid optimizare, cu ajutorul testului NT-proBNP, a terapiilor pentru insuficiență cardiacă
		SUSTAIN 6	Studiul de evaluare a efectelor cardiovasculare și de altă natură pe termen lung prin tratament cu Semaglutidă la subiecții cu diabet zaharat de tip 2
		T1DM	Diabet zaharat de tip 1
		T2DM	Diabet zaharat de tip 2
		TA	Tensiunea arterială
		TAD	Tensiunea arterială diastolică
		TAS	Tensiune arterială sistolică
		TAT	Terapie antitrombotică triplă
		TBI	Indicele deget-brahial
		TcPO2	Presiunea transcutanată a oxigenului
		TECOS	Studiul de evaluare a rezultatelor cardiovasculare cu Sitagliptin
		TG	Trigliceride
		THEMIS	Studiul de intervenție privind efectul ticagrelor asupra rezultatelor în materie de sănătate la pacienții cu diabet zaharat
		TIMI	Tromboliza în infarctul miocardic
		TRACK	Tratamentul bolilor cardiovasculare cu Rivaroxaban în doză mică la pacienții cu insuficiență renală cronică avansată
		TRL	Triglyceride-rich lipoprotein (lipoproteine bogate în trigliceride)

TROPICAL-ACS	(Testarea Rezistenței la Inhibiția Plachetară în Tratamentul Antiplachetar Cronice pentru Sindroame Coronariene Acute)
TSAT	Saturația de transferină
TTGO	Test de toleranță orală la glucoză
TZD	Tiazolidindionă
UKPDS	Studiul prospectiv privind diabetul din Regatul Unit
VADT	Studiu al Diabetului în cadrul Departamentului pentru Veterani
VALUE	Evaluarea Utilizării pe Termen Lung a Valsartanului în Hipertensiune
VERTIS CV	Evaluarea Eficienței și Siguranței Ertuglifozinului în Rezultatele Cardiovasculare
VKA	Antagonistul vitaminei K
VS	Ventriculul stâng
Wifl	Rană, ischemie, infecție a piciorului

## 1. Preambul

Ghidurile evaluează și rezumă dovezile disponibile, cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cea mai bună abordare diagnostică sau terapeutică pentru un pacient individual, cu o anumită afecțiune. Ghidurile sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății, iar Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) pune la dispoziție în mod gratuit ghidurile sale.

Ghidurile ESC nu anulează responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, luând în considerare starea de sănătate a fiecărui pacient și consultându-se cu pacientul respectiv sau cu îngrijitorul acestuia, dacă este cazul și/sau necesar. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice normele și reglementările aplicabile în fiecare țară medicamentelor și dispozitivelor în momentul prescrierii și, dacă este cazul, să respecte normele etice ale profesiei lor.

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC cu privire la un anumit subiect și sunt actualizate periodic. Politicile și procedurile ESC pentru formularea și publicarea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul web al ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de către ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Procedura de selecție a urmărit să includă membri din întreaga regiune ESC și din comunitățile de subspecialitate ESC relevante. S-a luat în considerare diversitatea și incluziunea, în special în ceea ce privește sexul și țara de origine. Grupul operativ a efectuat o evaluare critică a abordărilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Puterea fiecărei recomandări și nivelul dovezilor care le susțineau au fost cântărite și punctate în conformitate cu scalele predefinite, așa cum sunt prezentate mai jos. Grupul operativ a urmat procedurile de vot ESC, iar toate recomandările aprobate au fost supuse la vot și au obținut un acord de cel puțin 75% dintre membrii cu drept de vot.

Experții din grupurile de redactare și de revizuire au furnizat formulare de declarație de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Declarațiile de interese ale acestora au fost analizate în conformitate cu regulile de declarare a intereselor ale ESC și pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>), și au fost compilate într-un raport publicat într-un document suplimentar la ghiduri. Grupul operativ a primit sprijin financiar integral de la ESC, fără nicio implicare din partea industriei de sănătate.

Comitetul ESC pentru ghiduri de practică clinică (Clinical Practice Guidelines - CPG) supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri și este responsabil de procesul de aprobare. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuirii extinse de către Comitetul CPG și de către experți externi, inclusiv membri din întreaga regiune ESC și din comunitățile de subspecialitate ESC relevante și din societățile naționale de cardiologie. După revizuirii corespunzătoare, ghidurile sunt semnate de toți experții implicați în grupul operativ. Documentul finalizat este semnat de către Comitetul CPG în vederea publicării în *European Heart Journal*. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul redactării lor. Sunt incluse tabele de dovezii care rezumă rezultatele studiilor care au stat la baza elaborării ghidurilor. ESC avertizează cititorii că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și își declină orice responsabilitate în acest sens.

Utilizarea off-label a medicamentelor poate fi prezentată în ghidurile actuale dacă un nivel suficient de dovezii arată că poate fi considerată

adecvată din punct de vedere medical pentru o anumită afecțiune. Cu toate acestea, deciziile finale privind un pacient individual trebuie să fie luate de către profesionistul responsabil din domeniul sănătății, acordând o atenție specială:

- Situația specifică a pacientului. Cu excepția cazului în care reglementările naționale prevăd altfel, utilizarea off-label a medicamentelor ar trebui să se limiteze la situațiile în care este în interesul pacientului în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea îngrijirii și numai după ce pacientul a fost informat și și-a dat consimțământul.

- Reglementările sanitare specifice fiecărei țări, indicațiile agențiilor guvernamentale de reglementare a medicamentelor și regulile etice la care sunt supuși profesioniștii din domeniul sănătății, dacă este cazul.

## 2. Introducere

Pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare (BCV) cu manifestările sale de boală coronariană (BCC), insuficiență cardiacă (IC), fibrilație atrială (FA) și accident vascular cerebral, precum și boli ale arterelor aortice și periferice. În plus, diabetul este un factor de risc major pentru apariția bolii cronice de rinichi (BRC), care la rândul ei este asociată cu apariția bolilor cardiovasculare.

**Tabelul 1 Clase de recomandări**

	Definiția	Formulare de utilizat	
Clase de recomandări	<b>Clasa I</b>	Dovada și/sau acordul general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă	Este recomandat sau este indicat
	<b>Clasa II</b>	Dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinie cu privire la utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii respective.	
	<b>Clasa IIa</b>	Ponderea dovezilor / opiniilor este în favoarea utilității /eficienței / Ar trebui luat în considerare	Ar trebui luat în considerare
	<b>Clasa IIb</b>	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
	<b>Clasa III</b>	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura respectivă nu este util/eficace, iar în unele cazuri poate fi dăunător.	Nu este recomandat

**Tabelul 2 Nivele de evidență**

Nivel de evidență A	Date derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii non-randomizate de mari dimensiuni.
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

Combinția dintre diabet și aceste comorbidități cardio-renale sporește riscul nu numai pentru evenimentele cardiovasculare (CV), ci și pentru mortalitatea CV și mortalitatea din toate cauzele. Ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie (ESC) privind managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat este conceput pentru a ghida prevenirea și managementul manifestărilor de boli cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat, pe baza datelor publicate până la sfârșitul lunii ianuarie 2023. În ultimul deceniu, rezultatele diverselor studii de amploare privind rezultatele cardiovasculare (CVOT) la pacienții cu diabet zaharat cu risc CV ridicat cu noi agenți de scădere a glucozei, cum ar fi inhibitorii de co-transportor-2 sodiu-glucoza (SGLT2) și receptorii de peptidă asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1) (RA), dar și noi antagoniști nesteroidieni ai receptorilor mineralocorticoizi (ARM), cum ar fi finerenona, au extins substanțial opțiunile terapeutice disponibile, ceea ce a condus la numeroase recomandări bazate pe dovezi pentru gestionarea acestei populații de pacienți.

Orientările actuale, spre deosebire de orientările anterioare ale ESC din 2019 privind diabetul, prediabetul și bolile cardiovasculare, se concentrează doar pe CCV și diabet și, având în vedere lipsa unor dovezi clare, lasă deoparte aspectul prediabetului. În plus, această versiune a ghidului oferă recomandări privind stratificarea riscului CV, precum și privind depistarea, diagnosticarea și tratamentul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet. Pentru toate celelalte aspecte referitoare la managementul pacienților cu diabet, ne referim la recomandările asociațiilor de diabet, de exemplu, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) sau Asociația Americană de Diabet (ADA)<sup>1</sup>

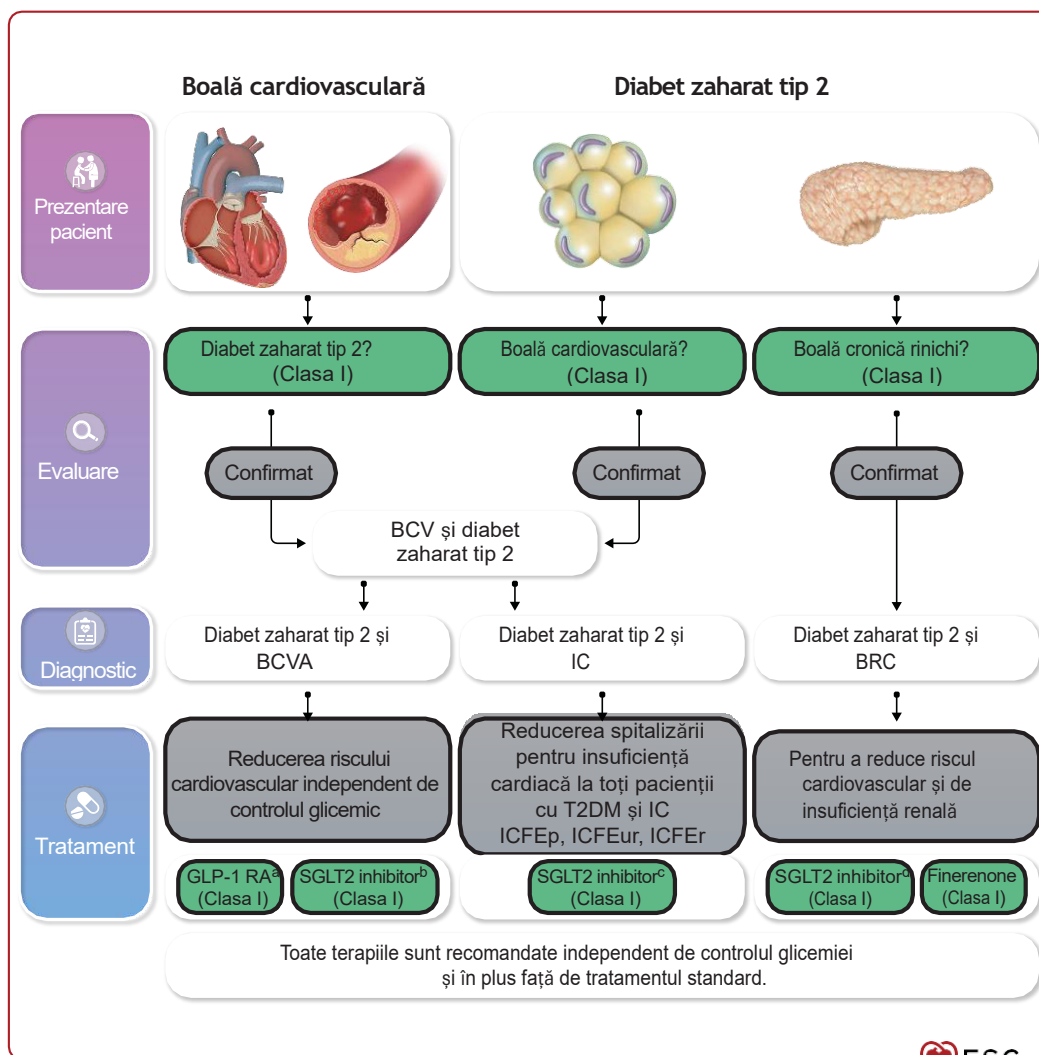
Aceste Ghiduri oferă recomandări bazate pe dovezi pentru gestionarea riscului CV la pacienții cu diabet și oferă îndrumări pentru tratamentul bolilor cardiovasculare aterosclerotice (BCVA) la pacienții cu diabet. Pentru a individualiza strategiile de tratament, actualele Ghiduri introduc un nivel, dedicat, specific diabetului zaharat de tip 2 (T2DM), scor de risc de BCV pe 10 ani (SCORE2-Diabetes) pentru pacienții cu T2DM fără BCVA sau leziuni severe ale organelor-țintă (AOT). Acest scor, care extinde acum algoritmul stabilit de predicție SCORE2 pentru T2DM, oferă date privind riscul pe 10 ani de evenimente fatale și non-fatale de boli cardiovasculare (infarct miocardic [IM], accident vascular cerebral) pe baza caracteristicilor individuale ale pacienților. SCORE2-Diabetes servește drept ghid pentru luarea deciziilor clinice la pacienții cu T2DM cu risc scăzut, moderat, ridicat sau foarte ridicat, dar fără BCVA manifestă clinic sau AOT severă.

Având în vedere prevalența ridicată a diabetului nedetectat la pacienții cu boli cardiovasculare, precum și riscul ridicat și consecințele terapeutice

în cazul în care ambele morbidități coexistă, aceste orientări recomandă depistarea sistematică a diabetului la toți pacienții cu boli cardiovasculare. În plus, toți pacienții cu diabet trebuie să fie evaluați pentru riscul și prezența bolilor cardiovasculare și a BRC. Pe baza dovezilor obținute în urma unor CVOT-uri de mare amploare, actualele Ghiduri oferă recomandări clare cu privire la modul de tratare a pacienților cu diabet și manifestări clinice de boală cardiorenală. Ca atare, la pacienții cu diabet și BCVA, se recomandă tratamentul cu analogi de GLP-1 și/sau inhibitori SGLT2 pentru a reduce riscul CV, independent de controlul glicemiei și în plus față de tratamentul standard, de exemplu, tratamentul antiplachetar, antihipertensiv sau hipolipemiant. Un accent special al acestor Ghiduri este pus pe gestionarea IC în diabet, un domeniu care a fost subestimat ani de zile. Pe baza datelor din marile CVOT-uri, se recomandă tratarea pacienților cu diabet și IC cronică (independent de fracția de ejeție ventriculară stângă [FEVS]) cu inhibitori SGLT2 pentru a reduce spitalizarea pentru IC. În cele din urmă, la pacienții cu diabet și BRC, se recomandă tratarea cu un inhibitor SGLT2 și/sau cu finerenonă, deoarece acești agenți reduc riscul CV și de insuficiență renală pe lângă tratamentul standard (Figura 1).

Gestionarea pacienților cu diabet și BCV necesită o abordare interdisciplinară, care ar trebui să implice clinicieni din domeniul sănătății din diferite discipline și domenii de expertiză pentru a sprijini procesul decizional comun și pentru a pune în aplicare o strategie de tratament personalizată pentru a reduce povara bolii fiecărui pacient. În cele din urmă, obiectivul nostru comun în gestionarea bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet este de a îmbunătăți prognosticul pacienților și calitatea vieții legate de sănătate.

## 2.1. Figura centrală



**Figura 1** Managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: abordare clinică și recomandări cheie. BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; BRC, boală cronică de rinichi; CVD, boală cardiovasculară; GLP-1 RA, agonist al receptorului peptidei-1 asemănătoare glucagonului; IC, insuficiență cardiacă; ICFEur, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; s. c. subcutanat; SGLT2, co-transportator-2 sodiu-glucoză; T2DM, diabet zaharat de tip 2. <sup>a</sup>GLP-1 RA cu beneficii cardiovasculare dovedite: liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatidă. <sup>b</sup>Inhibitori ai SGLT2 cu beneficii cardiovasculare dovedite: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin. <sup>c</sup>Empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin în ICFEr; empagliflozin, dapagliflozin în ICFEur și ICFEur. <sup>d</sup>Canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin.



## 2.2. Ce este nou

**Tabelul 3** Noi recomandări

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Evaluarea riscului cardiovascular în diabet - Secțiunea 4</b>		
La pacienții cu DZ tip 2 fără BCVA simptomatic sau LOT severe, se recomandă estimarea riscul de BCV pe 10 ani prin intermediul SCORE2-Diabetes.	I	B
<b>Reducerea greutateii la pacienții cu diabet zaharat-Secțiunea 5.1.1</b>		
Se recomandă ca persoanele care trăiesc cu supraponderalitate sau obezitate să urmărească reducerea greutateii și creșterea exercițiului fizic pentru a îmbunătăți controlul metabolic și profilul general de risc de BCV.	I	A
Medicamentele hipoglicemice cu efecte asupra scăderii în greutate (de exemplu, GLP-1 RA) trebuie luate în considerare la pacienții cu exces de greutate sau obezitate pentru a reduce greutatea.	Ila	B
Chirurgia bariatrică trebuie luată în considerare pentru pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat cu IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> ( $\geq$ Clasa II) atunci când eforturile repetitive și structurate de schimbare a stilului de viață combinate cu medicamente pentru reducerea greutateii nu au ca rezultat menținerea pierderii în greutate.	Ila	B
<b>Creșterea activității fizice și a exercițiilor fizice la pacienții cu diabet zaharat-Secțiunea 5.1.3</b>		
Se recomandă adaptarea intervențiilor de exerciții fizice la comorbiditățile asociate DZ tip 2, de exemplu fragilitatea, neuropatia sau retinopatia.	I	B
Se recomandă introducerea unui antrenament structurat pentru exerciții fizice la pacienții cu DZ tip 2 și cu o boală cardiovasculară dovedită, de exemplu, BCI, ICFEP, HFurEF, ICFER sau FIA, pentru a îmbunătăți controlul metabolic, capacitatea de exercițiu și calitatea vieții, precum și pentru a reduce evenimentele CV.	I	B
Utilizarea intervențiilor bazate pe teoria comportamentală, cum ar fi stabilirea de obiective, reevaluarea obiectivelor, autocontrolul și feedback-ul, ar trebui să fie luate în considerare pentru a promova activitatea fizică.	Ila	B
Se poate lua în considerare utilizarea dispozitive portabile de urmărire a activității fizice pentru a crește activitatea fizică.	IIb	B
<b>Renunțarea la fumat la pacienții cu diabet zaharat-Secțiunea 5.1.4</b>		
Terapia de substituție a nicotinei, vareniclina și bupropionul, precum și consilierea individuală sau telefonică, ar trebui luate în considerare pentru a îmbunătăți rata de succes a renunțării la fumat.	Ila	B
<b>Obiective glicemice - secțiunea 5.2</b>		
Un control strict al glicemiei ar trebui luat în considerare pentru reducerea BCI pe termen lung, de preferință folosind agenți cu beneficii CV dovedite.	Ila	B
<b>Reducerea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică prin medicamente hipoglicemice în diabet-Secțiunea 5.3</b>		
Se recomandă să se acorde prioritate utilizării agenților hipoglicemici cu beneficii CV dovedite, urmați de agenții cu siguranță CV dovedită, în detrimentul agenților fără beneficii CV dovedite sau fără beneficii de siguranță	I	C
Dacă este necesar un control suplimentar al glucozei, metformin trebuie luat în considerare la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA.	Ila	C
Dacă este necesar un control suplimentar al glucozei, pioglitazonă poate fi luată în considerare la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA fără IC.	IIb	C
<b>Tensiunea arterială și diabetul - secțiunea 5.4</b>		
Măsurătorile regulate ale TA sunt recomandate la toți pacienții cu diabet pentru a detecta și trata hipertensiunea pentru a reduce riscul CV.	I	A
<b>Lipidele și diabetul-Secțiunea 5.5</b>		
Un inhibitor PCSK9 este recomandat la pacienții cu risc CV foarte ridicat, cu niveluri persistente ridicate de LDL-C peste țintă în ciuda tratamentului cu o doză maximă tolerată de statine, în asociere cu ezetimibe, sau la pacienții cu intoleranță la statine.	I	A

În cazul în care un regim pe bază de statine nu este tolerat în nicio doză (chiar și după o nouă încercare), un inhibitor PCSK9 adăugat la ezetimibe trebuie luat în considerare.	Ila	B
Dacă un regim pe bază de statine nu este tolerat la nicio doză (chiar și după re-încercare), ezetimibe trebuie să fie luat în considerare.	Ila	C
Doza mare de icosapent etil (2 g b.i.d.) poate fi luată în considerare în asociere cu o statină la pacienții cu hipertrigliceridemie.	IIb	B
<b>Terapia antitrombotică la pacienții cu diabet zaharat-Secțiunea 5.6</b>		
Clopidogrelul 75 mg o.d. după o încărcare adecvată (de exemplu 600 mg sau cel puțin 5 zile deja în tratament de întreținere) este recomandat în plus față de ASA timp de 6 luni după stentare coronariană la pacienții cu SCC, indiferent de tipul de stent, cu excepția cazului în care este indicată o durată mai scurtă din cauza riscului sau a apariției sângerărilor care pun viața în pericol.	I	A
La pacienții cu diabet zaharat și SCA tratați cu DAPT care sunt supuși unui CABG și nu necesită tratament cu ACO pe termen lung, reluarea unui inhibitor al receptorilor P2Y12 imediat ce se consideră sigur după operație și continuarea acestuia până la 12 luni este recomandată.	I	C
Adăugarea de rivaroxaban în doze foarte mici la AAS în doze mici pentru prevenirea pe termen lung a evenimentelor vasculare grave trebuie luată în considerare la pacienții cu diabet și SCC sau BAP simptomatică fără risc ridicat de sângerare.	Ila	B
În cazul pacienților cu SCA sau SCC și diabet ce beneficiază de implantare de stent coronarian și au indicație de anticoagulare, prelungirea individualizată a triplei asocieri dintre aspirină în doză redusă, clopidogrel și un ACO până la 1 lună ar trebui luată în considerare dacă riscul ischemic depășește riscul hemoragic.	Ila	C
În cazul pacienților cu SCA sau SCC și diabet ce beneficiază de implantare de stent coronarian și au indicație de anticoagulare, prelungirea individualizată a triplei asocieri dintre aspirină în doză redusă, clopidogrel și un ACO până la 3 luni poate fi luată în considerare dacă riscul ischemic depășește riscul hemoragic.	IIb	C
În cazul utilizării clopidogrelului, nu se recomandă asocierea cu tratament de protecție gastrică cu omeprazol sau esomeprazol.	III	B
<b>Abordarea multifactorială a pacienților cu diabet - Secțiunea 5.7</b>		
Este recomandată identificarea și tratamentul precoce al factorilor de risc și al comorbidităților.	I	A
Sunt recomandate abordările comportamentale multidisciplinare ce combină cunoștințele și aptitudinile a multipli profesioniști în domeniul sănătății.	I	C
Pentru inducerea unor modificări comportamentale este recomandată utilizarea principiilor interviurilor motivaționale.	Ila	C
Pentru ameliorarea profilului de risc poate fi luată în considerare utilizarea telemedicinii.	IIb	B
<b>Managementul pacienților cu boală coronariană aterosclerotică și diabet - Secțiunea 6</b>		
Revascularizarea miocardică în SCC este recomandată pacienților la care simptomele anginoase persistă în ciuda medicației antianginoase sau la cei cu obiectivarea unei arii ischemice de dimensiuni mari (peste 10% din VS).	I	A
În cazul pacienților cu STEMI fără șoc cardiogen și boală coronariană multivasculară este recomandată revascularizarea completă.	I	A
Evaluarea statusului glicemic este recomandată la evaluarea inițială a tuturor pacienților cu SCA.	I	B
În cazul pacienților cu SCA non-ST fără șoc cardiogen și boală coronariană multivasculară ar trebui luată în considerare revascularizarea completă.	Ila	C
Terapia de reducere a nivelurilor glicemiei ar trebui luată în considerare la pacienții cu SCA și hiperglicemie persistentă, cu evitarea episoadelor de hipoglicemie.	Ila	C
Revascularizarea imediată de rutină a leziunilor neresponsabile de infarct miocardic la pacienții cu IM, boală coronariană multivasculară și șoc cardiogen nu este recomandată.	III	B

<b>Insuficiența cardiacă și diabetul – Secțiunea 7</b>		
<b>Evaluarea insuficienței cardiace la pacientul diabetic</b>		
Măsurarea BNP/NTproBNP este recomandată în cazul suspiciunii prezenței insuficienței cardiace.	I	B
Investigarea sistematică a prezenței semnelor și/sau simptomelor de IC este recomandată la fiecare evaluare clinică a pacientului diabetic.	I	C
<b>Teste diagnostice aplicabile tuturor pacienților cu suspiciune de insuficiență cardiacă</b>		
Este recomandată efectuarea ECG cu 12 derivații.	I	C
Este recomandată efectuarea ecocardiografiei transtoracice.	I	C
Este recomandată efectuarea radiografiei cardio-pulmonare.	I	C
Sunt recomandate analize de sânge de rutină pentru identificarea comorbordităților, incluzând hemoleucograma, ureea, creatinina, electroliții, funcția tiroidiană, profilul lipidic și statusul sideremic (ferritină și CST).	I	C
<b>Clase de medicamente recomandate pacienților cu ICFEr (clasa NYHA II-IV) și diabet</b>		
Inhibitorii de SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin, sau sotagliflozin) sunt recomandați tuturor pacienților cu ICFEr și DZ de tip 2 pentru reducerea ratelor de spitalizare pentru IC și a mortalității de cauză CV.	I	A
Pentru reducerea ratelor de reinternare și mortalitate este recomandată utilizarea unei strategii intensive de inițiere precoce a medicației cu viză prognostică dovedită (inhibitori de SGLT2, ARNI / IECA, betablocante, și ARM), cu up-titrare rapidă a dozelor până la țintele definite în trialuri, din timpul internării, urmată de vizite frecvente de evaluare în primele 6 săptămâni după o spitalizare pentru IC.	I	B
<b>Alte clase de medicamente recomandate la pacienți selecționați cu ICFEr (clasa NYHA II-IV)</b>		
Hidralazina și isosorbid dinitratul ar trebui luate în considerare la pacienți de culoare cu diabet și FEVS ≤35%, sau cu FEVS ≤45% asociind dilatare de VS, în clasă III-IV în ciuda tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant, ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.	Ila	B
Digoxinul poate fi luat în considerare la pacienții cu ICFEr în ritm sinusal simptomatici în ciuda tratamentului cu sacubitril/valsartan sau IECA, betablocant, și ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare.	IIb	B
<b>Clase de medicamente recomandate pacienților cu IC cu FEVS &gt;40% și diabet</b>		
Empagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandate pacienților cu DZ de tip 2 și FEVS >40% (ICFEur și ICFEp) pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC sau mortalității CV.	I	A
<b>Conșiderații particulare pentru clase de medicamente cu rol de control glicemic la pacienți cu diabet de tip 2 cu sau fără IC</b>		
Este recomandată înlocuirea medicației pentru control glicemic fără dovezi de beneficiu CV sau siguranță dovedită cu clase de medicamente cu beneficiu CV dovedit.	I	C
<b>Fibrilația atrială și diabetul – Secțiunea 8.1</b>		
Este recomandat screening-ul oportunist pentru FiA prin palparea pulsului sau ECG în cazul pacienților cu diabet și vârstă <65 de ani (în special când sunt asociați și alți factori de risc) deoarece pacienții cu diabet prezintă o rată mai mare de FiA la vârste precoce.	I	C
Screening-ul sistematic pentru detecția FiA pe baza ECG ar trebui luat în considerare la pacienții ≥75 de ani, sau în cazul pacienților la risc crescut de AVC.	Ila	B

<b>Boala renală cronică și diabetul – Secțiunea 9</b>		
Este recomandată scăderea intensivă a LDL-C utilizând statine sau o combinație statină/ezetimibe.	I	A
Este recomandată utilizarea unui inhibitor de SGLT2 (cana-gliflozin, empagliflozin, sau dapagliflozin) în cazul pacienților cu DZ tip 2 și BRC cu eGFR ≥20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> pentru reducerea riscului de BCV și insuficiență renală.	I	A
Asocierea finerenonei la IECA sau BRA este recomandată la pacienți cu DZ tip 2 și eGFR >60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> și RACU ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g), sau eGFR 25-60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> și RACU ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) pentru reducerea ratei de evenimente CV și insuficiență renală.	I	A
Aspirina în doză redusă (75-100 mg o.d.) este recoman-dată pacienților cu BRC și BCVA.	I	A
Tratamentul medicamentos intensiv sau o abordare inițială invazivă este recomandată în cazul pacienților cu BRC, diabet, și boală coronariană aterosclerotică moderată sau severă, având în vedere rezultatele similare ale celor 2 strategii.	I	B
Consultarea unui specialist în boli renale poate fi luată în considerare pentru managementul nivelurilor crescute ale fosfatemiei, BRC-DMO, sau anemiei de cauză renală.	IIb	C
Nu este recomandată utilizarea combinației de BRA cu IECA.	III	B
<b>Boala aortică și arterială periferică și diabetul – Secțiunea 10</b>		
În cazul pacienților cu diabet și anevrism de aortă, se reco-mandă implementarea aceluiași algoritme diagnostice și terapeutice (medical, chirurgical, sau endovascular) utilizate la pacienții non-diabetici.	I	C
<b>Diabetul de tip 1 și bolile cardiovasculare – Secțiunea 11</b>		
În cazul pacienților cu DZ tip 1 se recomandă ca ajustarea medicației de control glicemic să urmărească principiile de gestiune proprie a pacientului sub ghidajul unei echipe multidisciplinare de îngrijire a pacientului diabetic.	I	C
Este recomandată evitarea episoadelor de hipoglicemie, în special în cazul pacienților cu BCV constituită.	I	C
Utilizarea statinelor pentru reducerea LDL-C ar trebui luată în considerare în cazul pacienților >40 de ani cu DZ tip 1 fără istoric de BCV pentru reducerea riscului CV	Ila	B
Utilizarea statinelor ar trebui luată în considerare în cazul pacienților cu DZ tip 1 <40 de ani care prezintă alți factori de risc pentru BCV sau afectare microvasculară de organ țintă sau risc CV estimat la 10 ani ≥10% pentru reducerea riscului BCV.	Ila	B
Utilizarea modelului Scoțian / Suedez de predicție a riscului poate fi luat în considerare pentru estimarea riscului de BCV la 10 ani în cazul pacienților cu DZ tip 1.	IIb	B

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; SCA, sindrom coronarian acut; FiA, fibrilație atrială; BRA, blocant de receptor de angiotensină; ARNI, inhibitor de receptor de angiotensină/neprilizină; ASA, acid acetilsalicilic; BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; b.i.d., de două ori pe zi; IMC, indice de masă corporală; BNP, peptid natriuretic de tip B; TA, tensiunea arterială; CABG, bypass aorto-coronarian; BCA, boală coronariană aterosclerotică; SCC, sindrom coronarian cronic; BRC-DMO, deficite minerale osoase asociate bolii renale cronice; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; DAPT, dublă antiagregare plachetară; ECG, electrocardiogramă; eGFR, rată estimată a filtrării glomerulare; GLP-1 RA, agonist de receptor al peptidului glucagon-like 1; IC, insuficiență cardiacă; ICFEur, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; LDL-C, lipoproteină cu densitate mică a colesterolului; VS, ventricul stâng; FEVS, fracție de ejeție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; ARM – antagonist de receptor de mineralocorticoizi; SCA non-ST, sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; NT-proBNP, peptid natriuretic de tip brain N-terminal; NYHA, New York Heart Association; ACO, anticoagulare orală; o.d., o dată pe zi; BAP, boală arterială periferică; PCSK9, proprotein convertazei subtilisin/kexin de tip 9; DZ tip 1, diabet zaharat de tip 1; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2; AOT – afectare de organ țintă; CST, coeficientul de saturare al transferinei; SCORE2-Diabetes, scor de estimare a riscului CV la 10 ani specific pentru pacientul diabetic; SGLT2, co-transportor 2 sodiu-glucoză; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; RACU, raport albumină-creatinină urinar.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare.

<sup>b</sup>Nivel de evidentă

Tabelul 4 Recomandări revizuite

2019	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	2023	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Modificări ale dietei și nutriției în cazul pacienților cu diabet – Secțiunea 5.1.2</b>					
O dietă mediteraneană, bogată în grăsimi polinesaturate și mononesaturate, ar trebui luată în considerare pentru reducerea evenimentelor CV.	Ila	B	Este recomandată adoptarea unei diete mediteraneene sau bazată pe plante cu un conținut ridicat de grăsimi nesaturate pentru reducerea riscului CV	I	A
<b>Reducerea riscului de boala cardiovasculară aterosclerotică utilizând medicația cu rol de control glicemic în diabet – Secțiunea 5.3</b>					
Empagliflozin, canagliflozin, sau dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA, sau la risc CV înalt/foarte înalt pentru a reduce riscul de evenimente CV.	I	A	Inhibitorii de SGLT2 cu beneficiu CV dovedit sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA pentru reducerea evenimentelor CV, independent de nivelul de bază sau țintă al HbA1c și independent de medicația concomitentă cu rol de control glicemic.	I	A
			În cazul pacienților cu DZ tip 2 fără BCVA sau LOT severă, dar cu risc CV la 10 ani calculat $\geq 10\%$ , tratamentul cu un inhibitor de SGLT2 sau GLP-1 RA ar putea fi luat în considerare pentru reducerea riscului CV.	IIb	C
Liraglutida, semaglutida, sau dulaglutida sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA, sau la risc CV înalt/foarte înalt a reducerii riscului de evenimente CV.	I	A	GLP-1 RA cu beneficiu CV dovedit sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA pentru reducerea evenimentelor CV, independent de nivelul de bază sau țintă al HbA1c și independent de medicația concomitentă cu rol de control glicemic.	I	A
			În cazul pacienților cu DZ tip 2 fără BCVA sau LOT severă, dar cu risc CV la 10 ani calculat $\geq 10\%$ , tratamentul cu un inhibitor de SGLT2 sau GLP-1 RA poate fi luat în considerare pentru reducerea riscului CV.	IIb	C
<b>Medicația antitrombotică la pacientul cu diabet – Secțiunea 5.6</b>					
În cazul utilizării aspirinei în doză redusă, un inhibitor de pompă de protoni ar trebui asociat pentru prevenția hemoragiei gastrointestinale.	IIa	A	În cazul utilizării combinației de medicamente antitrombotice, este recomandată utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni pentru prevenția hemoragiei gastrointestinale.	I	A
			În cazul utilizării unui singur antiagregant plachetar sau anticoagulant în monoterapie, ar trebui luată în considerare utilizarea individualizată a unui inhibitor de pompă de protoni, în funcție de riscul hemoragic estimat.	IIa	A
<b>Abordarea multifactorială a managementului factorilor de risc la pacientul cu diabet – Secțiunea 5.7</b>					
O abordare multifactorială a managementului pacientului diabetic, utilizând ținte terapeutice, ar trebui luată în considerare la pacienții cu diabet și BCVA.	IIa	B	O abordare multifactorială a managementului DZ tip 2 utilizând ținte terapeutice este recomandată.	I	B
<b>Insuficiența cardiacă și diabetul – Secțiunea 7</b>					
GLP-1 RA (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida) au un efect neutru pe spitalizările pentru IC, și pot fi luate în considerare pentru managementul diabetului la pacienții cu IC.	IIb	A	GLP-1 RA (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida ER, dulaglutida, efpeglenatida) au efect neutru pe riscul de spitalizare pentru IC, și ar trebui luate în considerare pentru control glicemic la pacienții cu DZ tip 2 la risc de sau cu diagnosticul de IC.	IIa	A
Insulina poate fi luată în considerare la pacienții cu ICFER sistolică avansată.	IIb	C	Preparatele de insulină bazală (glargin sau degludec) au un efect neutru pe riscul de spitalizare pentru IC, și ar trebui luate în considerare pentru controlul glicemic la pacienții cu DZ tip 2 la risc de sau cu diagnostic de IC.	IIa	B
<b>Fibrilația atrială și diabetul – Secțiunea 8.1</b>					
Screening-ul pentru FiA prin palparea pulsului ar trebui luat în considerare la pacienții $>65$ de ani cu diabet, urmat de confirmare ECG, în cazul oricărei suspiciuni de FiA, deoarece FiA în cazul pacienților diabetici crește morbi-mortalitatea.	IIa	C	Screening-ul pentru FiA prin palparea pulsului sau ECG este recomandat la pacienții $\geq 65$ de ani.	I	B
<b>Boala renală cronică și diabetul – Secțiunea 9</b>					
Tratamentul cu GLP-1 RA (liraglutida și semaglutida) este asociat cu un risc mai mic legat de obiectivele renale și ar trebui luat în considerare pentru tratamentul diabetului dacă eGFR $>30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> .	IIa	B	Tratamentul cu un GLP-1 RA este recomandat la un eGFR $>15 >30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> pentru atingerea unui control glicemic adecvat, datorită riscului redus de hipoglicemie și efectelor benefice pe greutate, risc CV, și albuminurie.	I	A

FiA, fibrilația atrială; BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; CV, cardiovascular; BCVA, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; eGFR, rată estimată de filtrare glomerulară; ER, eliberare prelungită; GLP-1 RA, agonist de receptor al peptidului-1 glucagon-like; HbA1c, hemoglobină glicozilată; IC, insuficiență cardiacă; ICFER, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; SGLT2, co-transportor-2 sodiu-glucoză; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2; AOT, afectare de organ țintă.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare.

<sup>b</sup>Nivel de evidență

**Tabelul 5** Concepte revizuite în ghidul 2023

<b>Concentrarea ghidului pe prevenția și managementul bolilor cardiovasculare la pacientul diabetic</b>
Noțiunea de pre-diabet nu mai este abordată de ghidul actual.
<b>Evaluarea riscului cardiovascular la pacientul diabetic</b>
Pentru pacienții fără BCVA sau LOT severă, a fost introdus un nou scor de risc, specific pentru DZ tip 2 (SCORE2-Diabetes).
Categoriile de risc CV la pacienții cu DZ tip 2 sunt definite actual pe baza prezenței BCVA sau a LOT severe sau a riscului CV la 10 ani calculat pe baza scorului SCORE2-Diabetes.
<b>Reducerea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică pe baza medicației dedicate controlului glicemic</b>
Pe baza a multiple metanalize ce au inclus date pentru TOCV cu inhibitori de SGLT2 și GLP-1 RA, ghidul actual oferă recomandări distincte pentru pacienții cu sau fără BCVAS / AOT severă.
O atenție specială a fost acordată aspectelor legate de beneficiile CV dovedite și/sau siguranței medicației de control glicemic.
<b>Insuficiența cardiacă și diabetul</b>
Sunt enunțate recomandări detaliate legate de screening-ul și diagnosticul IC la pacientul diabetic.
Pe baza datelor din trialuri ce au inclus pacienți cu IC (ICFEr, ICFEur, ICFEp) cu sau fără diabet, ghidul actual oferă recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și diabet de pe tot spectrul fracției de ejejecție ventriculului stâng.
Sunt enunțate recomandări detaliate legate de utilizarea medicației de control glicemic la pacienții cu IC și diabet.
<b>Aritmiile și diabetul</b>
Având în vedere faptul că pacienții cu diabet prezintă o rată mai crescută a FiA de la o vârstă mai precoce, a fost introdus conceptul de screening oportun pentru FiA prin palparea pulsului sau ECG la pacienți cu diabet <65 ani (în special la cei ce asociază și alți factori de risc).
<b>Boala renală cronică și diabetul</b>
A fost introdusă o secțiune dedicată managementului riscului CV la pacienții cu BRC și diabet, ce abordează aspecte legate de screening (inclusiv screening regulat prin eGFR și RACU) și tratament.

FIA, fibrilație atrială; BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; BRC, boală renală cronică; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; TOCV, trial cu obiective cardiovasculare; ECG, electrocardiogramă; eGFR, rată estimată a filtrării glomerulare; GLP-1 RA, agonist de receptor al peptidului-1 glucagon-like; IC, insuficiență cardiacă; ICFEur, insuficiență cardiacă cu fracție de ejejecție ușor redusă; ICFEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejejecție prezervată; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejejecție redusă; SCORE2-Diabetes, scor de risc CV la 10 ani specific pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2; SGLT2, co-transportor-2 sodiu-glucoză; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2; RACU, raport albumină-creatinină urinar.

### 3. Diagnosticul diabetului

Diabetul zaharat, o patologie metabolică frecventă, afecta 537 de milioane de indivizi la nivel global în 2021 (prevalență de 10.5%), fiind așteptată o creștere la 783 de milioane de cazuri până în 2024 (12.2% prevalență)<sup>2</sup>.

Suspiciunea de diabet se ridică în prezența unor simptome specifice, ce includ poliuria, polidipsia, fatigabilitatea, vederea încețoșată, scăderea ponderală, vindecarea dificilă a rănilor, și infecțiile recurente. Pe de altă parte, prezența bolii poate fi asimptomatică, cu o rată de sub diagnosticare de 40% la nivelul populației adulte globale (rate între 24% și 75% în funcție de regiune).<sup>3</sup> Anomaliile metabolismului glicemic au fost împărțite în două categorii: diabet și pre-diabet, pe baza unor definiții biochimice (discutate mai jos).

#### 3.1 Criterii de laborator pentru diagnosticul de diabet și pre-diabet

Multiple teste biochimice sunt utilizate pentru diagnosticul diabetului, incluzând glicemia *a jeun*, glicemia la 2 ore (în timpul testului de toleranță la glucoză orală), glicemia aleatorie, și hemoglobina glicozilată (HbA1c).<sup>4,7</sup>

#### 3.1.1 Glicemia *a jeun*

Valori ale glicemiei *a jeun*  $\geq 7.0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dl) sunt diagnostice pentru diabet, deși în mod uzual sunt recomandate două determinări pentru un diagnostic pozitiv în absența simptomelor legate de hiperglicemie. În cazul pacienților cu simptome tipice, o singură determinare este suficientă, fiind important de menționat faptul că noțiunea de *a jeun* este definită ca absența unui aport caloric cu cel puțin 8 ore anterior recoltării probei.

În timp ce ghidurile internaționale sunt în acord în privința unei valori limită pentru diagnosticul diabetului, există un dezacord în privința diagnosticului pre-diabetului. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește pre-diabetul pe baza unor valori a glicemiei *a jeun* între 6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL), considerând valorile  $< 6.1$  mmol/L ( $< 110$  mg/dL) ca fiind normale.<sup>5</sup> Pe de altă parte, criteriile ADA sunt mai stricte, valori ale glicemiei *a jeun* între 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) fiind diagnostice pentru pre-diabet, numai valorile  $< 5.6$  mmol/L ( $< 100$  mg/dL) fiind clasificate ca normale.<sup>7,8</sup>

#### 3.1.2 Testul de toleranță la glucoză orală la 2 ore și glicemia aleatorie

După administrarea unei doze de încărcare echivalentă cu 75 g glucoză, o glicemie la 2 ore  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) este diagnostică pentru diabet. Glicemia la 2 ore între 7.8-11.0 mmol/L (140-199 mg/dl) indică o toleranță alterată la glucoză, pacientul fiind diagnosticat cu pre-diabet. Pe de altă parte, testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) nu este efectuat de rutină, fiind consumator de timp și incomod, fiind rezervat cazurilor neclare. De notat, TTGO ar trebui efectuat în condiții de repaus, deoarece activitatea fizică în timpul testului poate invalida rezultatele.

De asemenea, o glicemie recoltată aleatoriu  $\geq 11.0$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) este diagnostică pentru diabet în prezența simptomelor. În absența simptomelor, două determinări aleatorii ale glicemiei cu valori  $\geq 11.0$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) sunt necesare pentru diagnostic. O valoare a TTGO la 1 oră  $\geq 8.6$  mmol/L ( $\geq 155$  mg/dL) a fost sugerată ca fiind un marker diagnostic superior pentru diagnosticul de diabet comparativ cu glicemia la 2 ore  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL), fiind asociată cu rate crescute de complicații vasculare și mortalitate.<sup>9</sup> Totuși, aceasta valoare limită necesită validare suplimentară înaintea adoptării pe scară largă.

#### 3.1.3 Hemoglobina glicozilată

În urma studiilor epidemiologice de înaltă calitate, a fost sugerat faptul că HbA1c poate fi utilizată pentru diagnosticul diabetului, această recomandare fiind ulterior susținută de ghidurile internaționale.<sup>10</sup> Trebuie menționat că studiile epidemiologice au inclus populație adultă, deși actual HbA1c este utilizată ca test diagnostic și în cazul pacienților tineri.<sup>11</sup> Avantajele HbA1c includ ușurința determinării, variabilitatea redusă intra-individuală, și facilitatea determinării în orice moment, fără necesar de post alimentar sau de respectare a protocolului relativ dificil al TTGO.

Pe de altă parte, valoarea HbA1c este imprecisă în anumite grupuri specifice, unde relația dintre HbA1c și glicemie este alterată ([Supliment de date online, Tabel S1](#)).<sup>12,13</sup> Mai mult decât atât, în cazul diabetului zaharat cu durată mai scurtă (ex. DZ tip 1 instalat precoce) sau în injuria pancreatică acută, HbA1c poate conduce la rezultate fals-negative. O altă limitare practică este legată de indisponibilitatea testului în anumite regiuni de pe Glob din motive financiare.

Ghidurile sunt în acord în privința valorii HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol ( $\geq 6.5\%$ ) ca fiind diagnostică pentru diabet, în timp ce diagnosticul de pre-diabet utilizează două valori limită diferite. Criteriile OMS definesc pre-diabetul ca HbA1c între 42-47 mmol/mol (6.0-6.4%), în timp ce ADA recomandă un interval mai larg, de 39-47 mmol/mol (5.7-6.4%). Notabil, combinația de HbA1c și glicemie *a jeun* cu valori peste limita pentru diabet pentru ambele determinări este diagnostică, nefiind necesare teste suplimentare, chiar dacă pacientul este asimptomatic. Pe de altă parte, dacă valorile sunt discordante, determinarea cu valoare diagnostică pentru diabet ar trebui repetată sau, preferabil, un TTGO ar trebui efectuat, metodă ce rămâne standardul de aur pentru diagnosticul diabetului în cazurile neclare. Criteriile utilizate pentru diagnosticarea diabetului și pre-diabetului sunt enumerate în [Tabelul 6](#). Ar trebui menționat faptul că datele analizate, din 73 de studii ce au inclus 294.998 subiecți fără diabet cunoscut, sugerează că HbA1c este un predictor cu o valoare cel puțin similară sau superioară glicemiei *a jeun*, aleatorii, sau TTGO pentru predicția riscului CV.<sup>14</sup> Un algoritm de diagnostic al diabetului este reprezentat în [Figura 2](#).

**Tabelul 6 Criterii biochimice de diagnostic pentru diabet și pre-diabet conform Organizației Mondiale a Sănătății și Asociației Americane pentru Diabet**

Marker glicemic	Criteriile OMS (2011, 2019) <sup>5,6</sup>	Criteriile ADA (2021) <sup>7</sup>
	Diabet zaharat	
Glicemie a jeun	≥7.0 mmol/L (≥126 mg/dL)	
Glicemie la 2h (TTGO)	≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)	
HbA1c	≥6.5% (≥48 mmol/mol)	
GA	≥11.1 mmol/l (≥200 mg/dL)	
Pre-diabet		
Glicemie a jeun	6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)
Glicemie la 2h (TTGO)	7.8-11.0 (140-199 mg/dL)	
HbA1c	6.0-6.4% (42-47 mmol/mol)	5.78-6.4% (39-47 mmol/mol)

ADA, Asociația Americană pentru Diabet; HbA1c, hemoglobină glicozilată; GA, glicemie aleatorie; TTGO, test de toleranță la glucoză orală; OMS, Organizația Mondială a Sănătății.

### 3.2 Clasificarea diabetului

După diagnosticarea anomaliei metabolismului glucidic, următorul pas este stabilirea tipului de diabet în vederea inițierii terapiei corespunzătoare (Supliment de date online, Tabel S2).

#### 3.2.1 Diabetul de tip 1

Diabetul de tip 1 reprezintă 5-10% din cazurile de diabet și apare secundar distrugerii celulelor pancreatice de tip β în urma unui proces autoimun, având drept consecință deficitul de insulină. Au fost publicate recent ghiduri de diagnostic pentru DZ tip 1.<sup>13</sup>

Pe scurt, pacienții <35 de ani ce se prezintă cu diabet ar trebui să fie suspecți de DZ tip 1, deși această patologie poate apărea la orice vâr-

stă. Un istoric recent de simptome tipice însoțite de scădere ponderală și valori glicemice crescute la un pacient tânăr este înalt sugestiv pentru DZ tip 1. Dozarea de anticorpi poate ajuta la confirmarea diagnosticului, deși aceasta poate fi negativă la 5-10% din pacienții cu DZ tip 1, în timp ce dozarea peptidului C poate contribui la evaluarea producției de insulină endogenă în cazurile ambigue (Supliment de date online, Tabel S2).

Funcția celulelor β pancreatice se poate recupera parțial după diagnosticarea DZ tip 1, cu funcție recuperată ce se poate menține pe durata a mai mulți ani, perioadă denumită deseori ca "lună de miere". Totuși, dacă această perioadă persistă peste 5 ani, ar trebui luat în considerare ca diagnostic un tip alternativ de diabet.<sup>15</sup> Important, combinația dintre DZ tip 1 și rezistența la insulină, ce poate fi supranumit ca diabet dublu (DD), crește riscul de complicații vasculare, deși definiția exactă a DD nu a fost încă stabilită.<sup>16</sup>

#### 3.2.2 Diabetul de tip 2

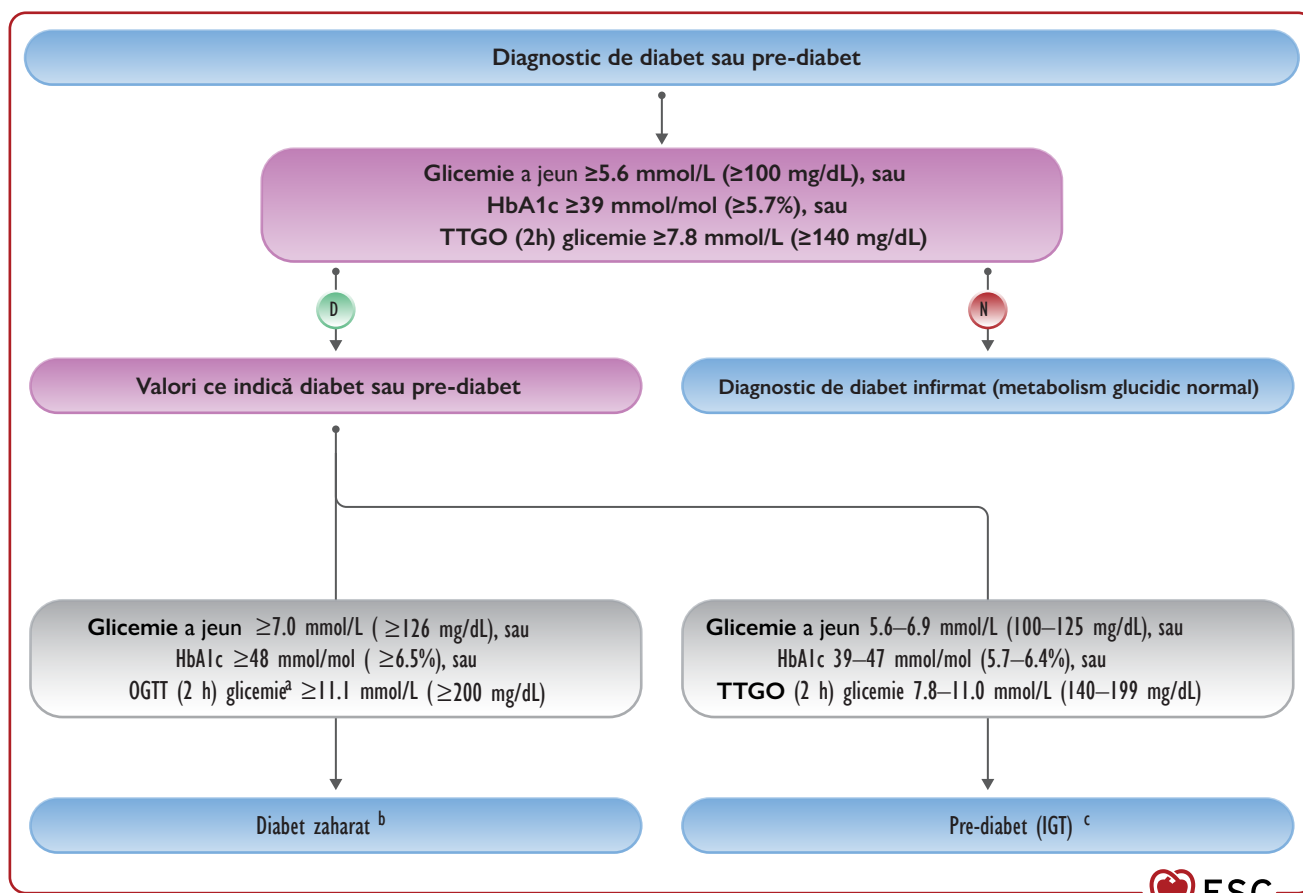
Diabetul de tip 2 reprezintă cea mai frecventă cauză de diabet (90% din totalul cazurilor de diabet) și este cel mai frecvent determinat de rezistența la insulină asociată unui deficit "relativ" de insulină, ce rezultă în niveluri crescute ale glicemiei. Pacienții cu DZ tip 2 pot fi asimptomatici sau pot fi diagnosticați după dezvoltarea complicațiilor CV (Supliment de date online, Tabel S2). Așadar, este obligatoriu screening-ul pentru diabet al tuturor pacienților cu BCV.

#### 3.2.3. Diabetul monogenic

Există numeroase mutații ce determină hiperglicemie. Descrierea *in extenso* a acestora este disponibilă în alte publicații.<sup>17</sup> Pe scurt, diabetul monogenic ar trebui suspectat în prezența unei agregări familiale puternice a alterărilor metabolismului glucidic într-un mod autozomal dominant (ex. generații consecutive cu diagnostic de diabet la vârstă tânără).<sup>17</sup> Pacienții diagnosticați cu diabet înaintea vârstei de 6 luni și cei în afara profilurilor clasice pentru DZ tip 1 și 2 ar trebui suspecți de DZ tip 1.

#### 3.2.4. Diabetul secundar și hiperglicemia de stres

Diabetul poate apărea ca secundar la numeroase patologii și terapii (Supliment de date online, Tabel S2). Hiperglicemia de stres este frecventă în cazul pacienților spitalizați, și poate apărea la cei cu sindroame coronariene acute (SCA) sau IC.<sup>18</sup> Hiperglicemia de stres în absența diabetului



**Figura 2** Diagnosticul diabetului și pre-diabetului. HbA1c hemoglobină glicozilată; TAG, toleranță alterată la glucoză; TTGO, test de toleranță la glucoză orală. <sup>a</sup> Este necesară excluderea hiperglicemiei induse de stres (se manifestă deseori ca hiperglicemie cu valoare HbA1c normală). <sup>b</sup> În prezența simptomelor, un singur test este suficient pentru diagnostic; în absența simptomelor, două determinări anormale sunt necesare pentru diagnostic. <sup>c</sup> Criteriile Asociației Americane pentru Diabet sunt utilizate în acest algoritm pentru diagnosticul pre-diabetului.

este asociată cu evenimente adverse crescute pe parcursul spitalizării, și ar trebui suspectată la pacienții cu glicemie crescută pe parcursul internării și cu HbA1c normală.<sup>19</sup> În astfel de cazuri este recomandată efectuarea unui TTGO la câteva săptămâni după externare pentru excluderea diabetului sau toleranței alterate la glucoză. Unele studii sugerează efectuarea TTGO înaintea externării, dar nu există momentan date solide care să susțină această abordare.<sup>20,21</sup>

### 3.2.5 Diabetul gestațional

Diabetul zaharat gestațional (DZG) este definit ca diabet diagnosticat în trimestrul doi sau trei de sarcină, în absența simptomelor evidente anterioare sarcinii.<sup>7</sup> În timp ce nu există un consens la nivel internațional legat de strategia optimă de testare, un test unic TTGO cu 75g glucoză, recomandat inclusiv de OMS, este preferat în majoritatea țărilor.<sup>22</sup> La pacientul cu DZG, repetarea testării este necesară postpartum pentru excluderea persistenței alterării metabolismului glucidic. Pacientele cu DZG vor necesita screening anual pentru diabet având în vedere riscul crescut de dezvoltare a diabetului.<sup>23-25</sup> De asemenea, datele existente sugerează că paciențele cu istoric de DZG prezintă risc CV crescut, inclusiv în cazurile cu valori glicemice normale postpartum. Având în vedere că DZG este un precursor important pentru dezvoltarea unor complicații cardiometabolice ulterioare, paciențele cu istoric de DZG ar trebui să beneficieze de screening nu numai pentru diabet, dar și în privința sănătății CV.<sup>26-29</sup>

### 3.2.6 Clasificarea suplimentară pe subgrupuri a diabetului de tip 2

Pentru informații legate de clasificarea suplimentară pe subgrupuri a DZ tip 2, vezi [Suplimentul de date online, Secțiunea 1.1.1](#).

## 3.3 Screening-ul pentru diabet

Criteriile pentru screening-ul pentru diabet variază foarte mult de la regiune la regiune, iar un program global de screening comprehensiv nu a fost elaborat până la acest moment. Totuși, acordul general susține că în cazul grupurilor cu risc înalt (supraponderali sau obezi, cu markeri de rezistență la insulină precum acanthosis nigricans sau ficat gras) ar trebui să beneficieze de screening regulat, în special după vârsta de 45 de ani. ADA a elaborat un sistem de scor relativ simplu, pe 7 puncte, bazat pe vârstă, sex, greutate, activitate fizică (AF), istoric de DZG, prezența hipertensiunii, și prezența antecedentelor heredo-colaterale de diabet; este recomandat ca pacienții cu un scor  $\geq 5$  să beneficieze de screening pentru diabet.<sup>7</sup>

Prevalența diabetului este crescută în cazul pacienților cu BCV, între 23-37% dintre pacienții cu SCA și 10-47% din cei cu IC fiind diagnosticați cu diabet. De asemenea, acești pacienți asociază prognostic mai grav comparativ cu cei cu metabolism glucidic normal.<sup>30-33</sup> Astfel, pacienții cu BCVAS și/sau IC și/sau FiA, în special cei internați în spital pentru un eveniment acut, ar trebui testați pentru prezența diabetului; cei suspecți cu hiperglicemie de stres (niveluri crescute ale glicemiei pe parcursul spitalizării cu HbA1c normală) ar trebui să beneficieze de testări ale profilului glicemic după externare, preferabil TTGO, pentru excluderea unei alterări persistente a metabolismului glucidic.

Deși efectuarea TTGO a fost susținută în trecut pentru pacienții cu BCV, detalii logistice și reproductibilitatea redusă limitează utilizarea sa pe scară largă.<sup>34,35</sup> Important, datele indică faptul că HbA1c, sau glicemia *a jeun*, reprezintă predictorii mai puternici ale complicațiilor vasculare comparativ cu TTGO la 2h, fiind recomandată implementarea acestor măsuri simple pentru screening-ul general, în special datorită reproductibilității lor ridicate.<sup>35-38</sup>

**Tabel 1 de recomandări – Recomandări pentru diagnosticul diabetului**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Screening-ul pentru diabet este recomandat tuturor pacienților cu BCV, <sup>c</sup> utilizând glicemia <i>a jeun</i> și/sau HbA1c. <sup>5-7, 36,37,39</sup>	I	A
Este recomandat ca diagnosticul de diabet să se bazeze pe HbA1c și/sau glicemia <i>a jeun</i> , sau pe TTGO în cazurile ambigue. <sup>d 5-8,10,11</sup>	I	B

BCV, boală cardiovasculară; HbA1c, hemoglobină glicozilată; TTGO, test de toleranță la glucoză orală.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

<sup>c</sup> Bolile cardiovasculare includ boala cardiovasculară aterosclerotică, fibrilația atrială, și insuficiența cardiacă.

<sup>d</sup> Hiperglicemia de stres ar trebui suspectată la pacienții cu niveluri crescute ale glicemiei și HbA1c normală (vezi textul pentru detalii).

## 4. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Pacienții cu DZ tip 2 prezintă un risc de 2 până la 4 ori mai mare de dezvoltare a BCV pe durata vieții și a manifestărilor sale precum BCA, AVC, IC, și FiA, precum și boala arterială periferică (BAP).<sup>40,41</sup> În plus, numeroși pacienți cu BCV prezintă diabet nedagnosticat. Având în vedere că asocierea diabetului cu BCV, în special la vârstă tânără, are un impact prognostic major, este de maximă importanță screening-ul pacienților cu BCV pentru diabet și evaluarea riscului CV la cei cu diabet, împreună cu evaluarea pentru prezența BCV și a bolii renale.<sup>42</sup>

### 4.1 Evaluarea riscului cardiovascular în diabetul de tip 2

Pentru evaluarea riscului CV la pacienții cu DZ tip 2, este importantă luarea în considerare a istoricului medical personal și familial, a simptomelor, examenului obiectiv, analizelor de laborator și a altor teste diagnostice, pentru a identifica prezența BCVAS sau a AOT severe. Momentan, nu există suficiente dovezi robuste care să susțină că evaluarea scorului de calcii coronarian (CAC) sau a grosimii intimă-medie sunt utile în reclassificarea riscului CV la pacienții cu DZ tip 2. AOT severă este definită ca:

- Rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR)  $<45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> indiferent de nivelul albuminuriei, sau
- eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> și microalbuminurie (raport albumină-creatinină urinară [RACU] 30-300 mg/g; stadiul A2), sau
- Proteinurie (RACU  $>300$  mg/g; stadiul A3), sau
- Prezența afectării microvasculare în cel puțin trei teritorii diferite (ex. microalbuminurie (stadiul A2) plus retinopatie plus neuropatie; vezi [Secțiunea 9.1](#) pentru screening-ul pentru BRC).<sup>43-45</sup>

#### 4.1.1 Categoriile de risc cardiovascular în diabetul de tip 2

Pacienții cu DZ tip 2 ar trebui încadrați în diferite categorii de risc CV în funcție de criteriile următoare ([Tabel 7](#)):

**Tabel 7 Categoriile de risc cardiovascular în diabetul de tip 2**

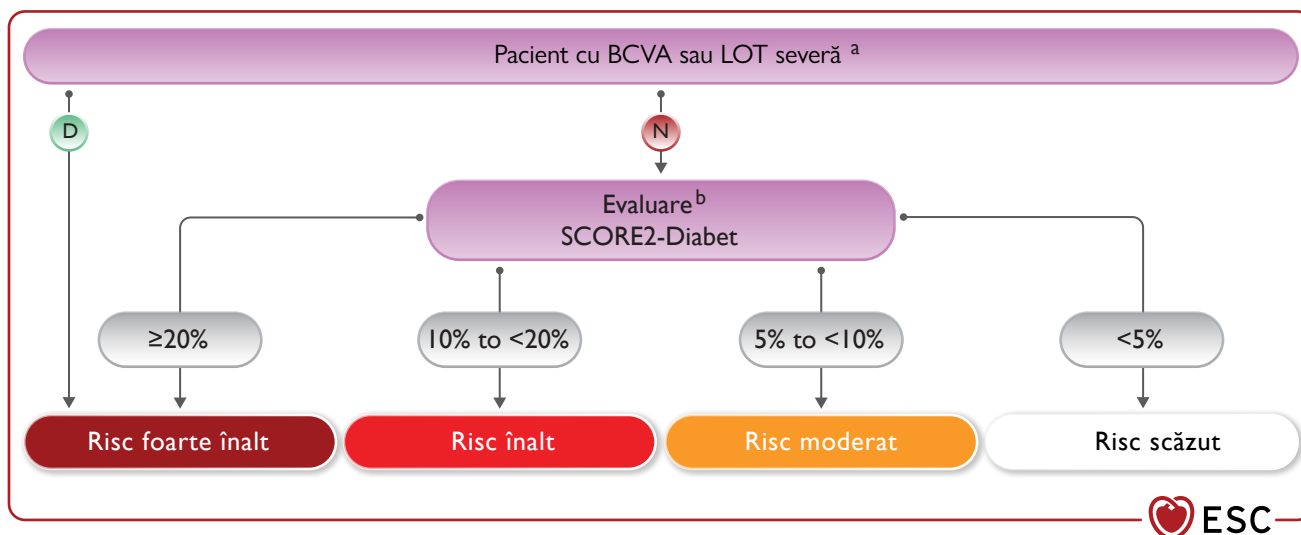
<b>Risc CV foarte înalt</b>	Pacienții cu DZ tip 2 și: <ul style="list-style-type: none"> <li>BCVA constituită clinic sau</li> <li>LOT severă sau</li> <li>Risc CV la 10 ani <math>\geq 20\%</math> calculat utilizând scorul SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Risc CV înalt</b>	Pacienții cu DZ tip 2 ce nu îndeplinesc criteriile de risc foarte înalt și cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Risc CV la 10 ani între 10-20% calculat utilizând scorul SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Risc CV moderat</b>	Pacienții cu DZ tip 2 ce nu îndeplinesc criteriile de risc foarte înalt și cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Risc CV la 10 ani între 5-10% calculat utilizând scorul SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Risc CV scăzut</b>	Pacienții cu DZ tip 2 ce nu îndeplinesc criteriile de risc foarte înalt și cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Risc CV la 10 ani <math>&lt;5\%</math> calculat utilizând scorul SCORE2-Diabetes</li> </ul>

BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; eGFR, rată estimată a filtrării glomerulare; SCORE2-Diabetes, scor pentru estimarea riscului CV la 10 ani specific pentru pacienții cu DZ tip 2; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2; AOT, afectare de organ țintă; RACU, raport albumină-creatinină urinară.

LOT severă este definită ca eGFR  $<45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> indiferent de valoarea albuminuriei; sau eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> și microalbuminurie (RACU 30-300 mg/g; stadiul A2); sau proteinurie (RACU  $>300$  mg/g; stadiul A3); sau prezența afectării microvasculare în cel puțin trei teritorii diferite (ex. microalbuminurie (stadiul A2) plus retinopatie plus neuropatie).<sup>43-45</sup>

#### 4.1.2 Scorul SCORE2-Diabetes: estimarea riscului la 10 ani de boală cardiovasculară

În cazul pacienților cu vârstă  $\geq 40$  de ani cu DZ tip 2 fără BCVA sau LOT severă, este recomandată estimarea riscului CV la 10 ani utilizând algoritmul SCORE2-Diabetes ([Figura 3](#)). La acești pacienți, factorii de risc pentru BCVA ar trebui evaluați în mod personalizat. În ghidurile din 2021 pentru prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică, a fost sugerată utilizarea modelelor ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation) sau DIAL (Diabetes lifetime-perspective prediction) pentru estimarea riscului la pacienții cu diabet.<sup>46-48</sup> Totuși, aceste modele au o aplicabilitate limitată în Europa, deoarece nu integrează variațiile semnificative ale riscului între diferite țări, acest aspect având ca efect potențial estimarea eronată a riscului.



**Figura 3** Categoriile de risc cardiovascular la pacienții cu diabet de tip 2. BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; BCV, boală cardiovasculară; eGFR, rată estimată a filtrării glomerulare; LOT, afectare de organ țintă; RACU, raport albumină-creatinină urinar. AOT severă este definită ca eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> indiferent de valoarea albuminuriei; sau eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> și microalbuminurie (RACU 30-300 mg/g; stadiul A2); sau proteinurie (RACU >300 mg/g; stadiul A3); sau prezența afecțiunii microvasculare în cel puțin trei teritorii diferite (ex. microalbuminurie (stadiul A2) plus retinopatie plus neuropatie).<sup>43-45</sup> Pragurile sugerate pentru încadrarea într-o anumită categorie de risc la 10 ani nu sunt definitive, ci mai degrabă definite pentru facilitarea unor stabilirea de comun acord a unor decizii terapeutice prompte între medic și pacient în legătură cu intensitatea terapiei, precum și necesarul unor intervenții adiționale. SCORE2-Diabetes este aplicabil pacienților ≥40 de ani.

Mai mult decât atât, aceste modele au fost elaborate pe baza unui set limitat de studii și nu au fost "recalibrate" în mod sistematic (ex. adaptate / ajustate statistic) ținând cont de ratele actuale ale BCV, nefiind ideale utilizării în cadrul populațiilor europene contemporane. Pentru ameliorarea acestor limitări, ghidul actual recomandă utilizarea modelului SCORE2-Diabetes, ce extinde modelul SCORE2 la 10 ani recalibrat la nivel european, pentru a fi utilizat la pacienții cu DZ tip 2 cu vârstă între 40-69 ani fără BCVA sau LOT severă, cu estimarea ratei individuale de evenimente CV fatale și non-fatale la 10 ani (IM, AVC).<sup>49</sup>

SCORE2-Diabetes integrează informațiile factorilor de risc convenționali pentru BCV (ex. vârstă, statutul de fumător, tensiunea arterială sistolică (TAs), și valoare colesterolului total și a HDL-colesterol) cu date specifice pentru diabet (ex. vârsta la momentul diagnosticului, HbA1c, și eGFR).<sup>50</sup> Acest model este calibrat pentru 4 grupuri de țări (risc CV scăzut, moderat, înalt, și foarte înalt) utilizând o metodologie similară cu algoritmiul SCORE2 și SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP) (Supliment de date online, Secțiunea 2; Tabel S3).<sup>49,51</sup>

Aplicația ESC de calcul a riscului CV include SCORE2-Diabetes pentru a facilita estimarea riscului și comunicarea dintre profesioniștii în domeniul sănătății și pacienții cu DZ tip 2 (Supliment de date online, Tabele S4-6).

Scoruri de risc adiționale ce estimează riscul pe durata vieții pacientului cu diabet (precum modelul DIAL2 (Diabetes Lifetime), calibrat la datele a diferite țări europene) pot fi, de asemenea, utilizate pentru ajustarea deciziilor terapeutice.<sup>52</sup> Totuși, estimarea riscului pe durata vieții ar trebui adaptată, pe măsura apariției de noi metode de estimare a riscului în viitor.

Pragurile pentru încadrarea în diferite categorii de risc sunt enumerate în Tabelul 7 și Figura 3. În general, nu există un prag de risc general valabil, iar pragurile de risc sugerate în ghidul actual pentru utilizarea în cadrul SCORE2-Diabetes ar trebui să faciliteze ghidarea clinicienilor și pacienților în cadrul discuțiilor legate de deciziile terapeutice, pentru stabilirea intensității tratamentului și a intervențiilor adiționale pentru prevenția BCVA (precum terapia hipolipemiantă (Secțiunea 5.5) sau a inhibitorilor de SGLT2 și/sau GLP-1 RA (Secțiunea 5.3). Totuși, pragurile pentru încadrarea pacienților cu diabet într-o anumită categorie de risc la 10 ani ar trebui considerate strict pentru ghidaj, alte caracteristici ale pacientului pot conduce la decizii legate de implementarea sau abținerea de la anumite măsuri terapeutice, indiferent de pragurile menționate.

**Tabel 2 de recomandări – Recomandări pentru estimarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet de tip 2**

Recomandări pentru estimarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandat screening-ul pacienților cu diabet pentru prezența LOT severă. <sup>c 43,44</sup>	I	A
Este recomandată evaluarea istoricului medical și a prezenței simptomelor pentru BCVA la pacienții cu diabet. <sup>53-55</sup>	I	B
La pacienții cu DZ tip 2 fără BCVA simptomatică sau LOT severă, <sup>c</sup> se recomandă estimarea riscului CV la 10 ani prin intermediul scorului SCORE2-Diabetes. <sup>d,50</sup>	I	B

BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; eGFR, rată estimată a filtrării glomerulare; SCORE2-Diabetes, scor de estimare a riscului CV la 10 ani specific pentru diabet de tip 2; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2; LOT, leziune de organ țintă; RACU, raport albumină-creatinină urinară.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare

<sup>b</sup>Nivel de evidență.

<sup>c</sup>LOT severă este definită ca eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> indiferent de valoarea albuminuriei; sau eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> și microalbuminurie (RACU 30-300 mg/g; stadiul A2); sau proteinurie (RACU >300 mg/g; stadiul A3); sau prezența afecțiunii microvasculare în cel puțin trei teritorii diferite (ex. microalbuminurie (stadiul A2) plus retinopatie plus neuropatie).

<sup>d</sup>SCORE2-Diabetes se aplică pacienților ≥40 de ani. În cazul pacienților cu DZ tip 2 fără BCVA și/sau LOT severă, cu vârsta <40 de ani, factorii de risc pentru BCVA ar trebui evaluați în mod individualizat.

## 5. Reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet: ținte și tratament

### 5.1. Stilul de viață și diabetul

Modificările stilului de viață sunt recomandate ca măsuri de bază pentru prevenția și managementul DZ tip 2.<sup>48</sup> Recomandările ar trebui enunțate printr-o abordare multifactorială, comunicarea fiind centrată pe pacient, și adaptată stării actuale de sănătate a pacientului, precum și cunoștințelor medicale a acestui (Secțiunea 5.7). În DZ tip 2, așa cum a fost investigat în trialul Action for Health in Diabetes (Look AHEAD); 5145 pacienți cu DZ tip 2, 59% de sex feminin, vârstă medie 58 de ani, indice de masă corporală (IMC) de 36 kg/m<sup>2</sup>-, intervenția asupra stilului de viață prin consiliere nutrițională, înlocuirea tipului de alimente, și exercițiu fizic au determinat o scădere medie în greutate de 8.6%, ce a fost asociată cu o reducere semnificativă a HbA1c și TA.<sup>56</sup> Efectele pe greutate și pe controlul factorilor de risc s-au diminuat după 5 ani la cei cu aderență scăzută la programul de modificare a stilului de viață.<sup>56</sup> La 10 ani, rata evenimentelor CV (ex. un obiectiv compozit între mortalitate de cauză

CV, IM non-fatal, AVC non-fatal, și spitalizare pentru angină pectorală) a fost similară cu cea din brațul cu management standard.<sup>56</sup> Pe de altă parte, complicațiile microvasculare (eg. apariția BRC) au fost semnificativ reduse în brațul de intervenție pe stilul de viață (hazard ratio (HR) 0.69; interval de confidență 95% (CI), 0.55-0.87; P = 0.002), cu un efect pozitiv asupra factorilor de risc CV.<sup>57</sup> Analize suplimentare la 16.7 ani de la inițierea studiului (intervenție timp de 9.6 ani, urmată de o perioadă de observație) au relevat faptul că pacienții care au scăzut în greutate  $\geq 10\%$  la 1 an de intervenție au prezentat o reducere cu 21% a mortalității (HR 0.79; 95% CI, 0.67-0.94; P = 0.007).<sup>58</sup> Reducerea indicelui de masă corporală a asociat semnificativ cu un risc mai mic de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER) și cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), în timp ce reducerea circumferinței taliei s-a asociat numai cu o reducere a riscului de ICFEP.<sup>59</sup> Adițional, capacitatea cardio-pulmonară bazală a fost asociată cu un risc redus de mortalitate și evenimente CV pe durata urmării de 9.2 ani.<sup>60</sup>

Trialul DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial) – un studiu open-label, randomizat pe grupe care a inclus pacienți cu DZ tip 2 – a alocat metode diferite de implementare a unor programe de management al greutății, incluzând exercițiul fizic (grupul intervențional) sau de practică optimă în concordanță cu ghidurile actuale (grupul control). La 12 luni, peste jumătate din pacienții din grupul intervențional au obținut remisia la un status non-diabetic, cu sistemele medicației de control glicemic.<sup>61</sup> Pe de altă parte, intervenția prin exercițiu fizic la domiciliu la pacienții cu BCA și DZ tip 2 (studiul ARTEMIS; trial randomizat control (TRC) finlandez; n=127; program de exercițiu fizic monitorizat timp de 2 ani la domiciliu vs. management standard) nu a arătat ameliorarea semnificativă a factorilor de risc CV în ciuda îmbunătățirii semnificative a capacității de efort fizic (P = 0.030).<sup>62</sup>

### 5.1.1 Scăderea în greutate

La pacienții cu DZ tip 2 și obezitate, scăderea în greutate reprezintă un element esențial al tratamentului.<sup>63</sup> O scădere în greutate  $>5\%$  ameliorează controlul glicemic, profilul lipidic, și TA la adulții supraponderali sau obezi cu DZ tip 2.<sup>64,65</sup> Aceste efecte pot fi obținute prin optimizarea balanței energetice și/sau introducerea de medicație pentru tratamentul obezității. Orlistat, naltrexonă/bupropion, și fentermină/topiramate sunt fiecare asociate cu obținerea unei scăderi în greutate  $>5\%$  la 52 de săptămâni de tratament comparativ cu placebo.<sup>66</sup> Pe de altă parte, medicația pentru control glicemic precum GLP-1 RA, agonistul dual tirzepatid, și inhibitorii de SGLT2 determină o scădere ponderală semnificativă.<sup>67,68</sup> Asocierea exercițiului fizic la GLP-1 RA (liraglutidă) a potențat efectul de scădere ponderală și menținerea acesteia.<sup>69</sup> Comparativ cu efectele pe scăderea ponderală ale inhibitorilor de SGLT2, cele ale GLP-1 RA par superioare. Având în vedere efectele benefice adiționale pe obiectivele CV în DZ tip 2 ale GLP-1 RA și inhibitorilor de SGLT2 (Secțiunea 5.3), aceste clase de medicamente ar trebui considerate de primă linie pentru controlul glicemic la pacienții cu BCV, DZ tip, supraponderali sau obezi, deoarece utilizarea medicației dedicate scăderii ponderale nu s-a asociat, până în acest moment, cu reducerea evenimentelor CV.<sup>70-72</sup>

În cazul în care managementul supragreutății nu este obținut în mod eficient prin intervenții asupra stilului de viață și medicație, în cazul pacienților cu DZ tip 2 și BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq$ clasa II; clasificare OMS) ar trebui luată în considerare chirurgia bariatrică pentru obținerea unei scăderi ponderale pe termen lung, reducerea nivelurilor glicemiei, și ameliorarea factorilor de risc CV. Datele din trialul Swedish Obesity Subjects (SOS) au arătat că după o perioadă de urmărire de 24 de ani, chirurgia bariatrică a fost asociată cu o durată mai lungă a vieții comparativ cu modificările de stil viață și tratamentul medical intensiv.<sup>73,74</sup> HR corespunzător a avut valoare de 0.70 (95% CI, 0.57-0.85) pentru mortalitate CV și 0.77 (95% CI, 0.61-0.96) pentru mortalitate secundară neoplaziei.<sup>75,76</sup> Datele au fost extinse și la pacienți cu BCV și obezitate, întrucât un studiu caz-control de dimensiuni mari (n=2638) a raportat asocierea chirurgiei bariatrice cu o incidență mai redusă a evenimentelor majore cardiovasculare (MACE).<sup>77</sup> Totuși, ar trebui luat în calcul și riscul de evenimente adverse potențiale după chirurgie bariatrică.<sup>78</sup>

**Tabel 3 de recomandări – Recomandări pentru scădere ponderală la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu sau fără boală cardiovasculară**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandat ca pacienții supraponderali sau obezi să aibă ca obiectiv scăderea ponderală și să își crească activitatea fizică pentru ameliorarea controlului metabolic și a profilului de risc BCV global. <sup>56,79</sup>	I	A
Medicația de control glicemic cu efect de scădere ponderală (ex. GLP-1 RA) ar trebui luată în considerare la pacienții supraponderali sau obezi pentru scăderea în greutate. <sup>67</sup>	Ila	B
Chirurgia bariatrică ar trebui luată în considerare pentru pacienții la risc înalt și foarte înalt cu IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> ( $\geq$ Clasa II <sup>c</sup> ) când eforturi repetate și structurate de modificare a stilului de viață combinate cu medicație pentru scădere ponderală nu determină o scădere ponderală persistentă. <sup>73-77</sup>	Ila	B

MC, indice de masă corporală; BCV, boală cardiovasculară; GLP-1 RA, agonist de receptor al peptidului-1 glucagon-like.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare

<sup>b</sup>Nivel de evidență

<sup>c</sup>Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății.

### 5.1.2 Modificări ale dietei și nutriției

În general, pacienții cu DZ tip 2 ar trebui să respecte recomandările legate de nutriție pentru scădere ponderală, în vederea ameliorării controlului metabolic și a obiectivelor urmărite.<sup>48</sup> Un stil nutrițional de tip mediteranean îmbunătățește controlul glicemic, profilul lipidic, și TA.<sup>81,82</sup> Dacă această dietă este suplimentată cu ulei de măsline sau nuci, similar cu strategia din trialul nerandomizat PREvencion con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) ce a inclus pacienți cu risc CV înalt (49% cu DZ tip 2), riscul de BCVAS poate fi redus cu 28-31%.<sup>82</sup> Date recente din trialul Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention (CORDIOPREV) a confirmat beneficiul dietei mediteraneene, demonstrând că pacienții de sex masculin cu BCA constituită au beneficiat mai mult de pe urma unei diete mediteraneene comparativ cu o dietă săracă în grăsimi, la 7 ani de urmărire. O schimbare de la o dietă bazată majoritar pe produse de origine animală la o dietă bazată pe plante poate, de asemenea, reduce riscul de BCVA.<sup>83-85</sup>

Datele din trialuri ce au investigat suplimentarea dietei cu grași n-3 nu susțin această recomandare pentru prevenția secundară a BCV în DZ tip 2.<sup>86,87</sup> Consumul de zaharuri, băuturi răcoritoare îndulcite cu zahăr, și sucuri de fructe ar trebui evitate.<sup>88,89</sup> Mai mult decât atât, consumul de alcool ar trebui să fie în cantități moderate, deoarece consumul oricărei cantități de alcool determină o creștere liniară a TA și IMC.<sup>90-92</sup> O dietă bogată în proteine (30% proteine, 40% carbohidrați, și 30% grăsimi) pare superioară comparativ cu o dietă cu un conținut standard de proteine (15% proteine, 55% carbohidrați, și 30% grăsimi) la pacienți supraponderali sau obezi (greutate mediu 107.8  $\pm$  20.8 kg) cu IC; ambele diete au redus greutatea în mod similar (3.6 vs. 2.9 kg) și circumferința taliei (1.9 vs. 1.3 cm), dar dieta bogată în proteine a fost asociată cu o reducere superioară a factorilor de risc CV, ex. HbA1c, colesterol, trigliceride, și TA.<sup>93</sup>

Pacienții cu BCV și DZ tip 2 sunt încurajați să reducă aportul de sodiu, deoarece aceasta poate scădea TA sistolică, în medie, cu 5.8 mmHg la pacienți hipertensivi și cu 1.9 mmHg la normotensivi.<sup>94,95</sup> Într-o metanaliză, ce a inclus pacienți hiper- și normotensivi, reducerea aportului de sare cu 2.5 g/zi a determinat o scădere de 20% a evenimentelor de tip BCVA.<sup>95</sup> În plus, înlocuirea sării cu preparate cu conținut scăzut de sodiu și ridicat de potasiu a demonstrat reducerea ratelor de AVC, BCV, și mortalitate de orice cauză la pacienții cu risc înalt.<sup>96</sup>

**Tabel de recomandări 4 – Recomandări pentru nutriție la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandată adoptarea unei diete mediteraneene sau pe bază de plante cu un conținut ridicat de grăsimi nesaturate pentru reducerea riscului cardiovascular. <sup>82,85</sup>	I	A

<sup>a</sup>Clasă de recomandare

<sup>b</sup>Nivel de evidență.



### 5.1.3 Creșterea gradului de activitate fizică și exercițiu

Activitatea fizică (AF) regulată de intensitate moderată până la vigoasă la pacienții cu DZ tip 2 are un efect favorabil asupra controlului metabolic și pe factorii de risc CV.<sup>97-100</sup> Programele dedicate de intervenție pot reduce HbA1c cu 0.6% la pacienții cu DZ tip 2, combinație între exerciții de anduranță cu cele de rezistență având efectul cel mai benefic.<sup>101</sup> Mai mult decât atât, comparativ cu un nivel cumulat scăzut al AF, un nivel cumulat crescut al AF este asociat cu un risc de mortalitate CV mai scăzut, precum și o reducere a mortalității de orice cauză (mortalitate de orice cauză: HR 0.60 (95% CI, 0.49-0.73), comparând un nivel cumulat scăzut vs. crescut pentru AF).<sup>97</sup>

De asemenea, este recomandată o intervenție structurată pentru exerciții fizice la pacienții cu DZ tip 2 și BCV constituită (ex. BCA, FiA, ICfEp, ICfEu, ICfEr).<sup>102-104</sup> Antrenamente prin exerciții de anduranță cu interval prestabilit cu intensitate crescută (ex. mers, cu intervale alternative de intensitate moderată și vigoasă) are efecte superioare comparativ cu activități de tip mers cu intensitate moderat-intensă constantă în privința scăderii ponderale, circumferinței taliei, și controlului glicemic.<sup>105</sup> Înaintea inițierii programului de exercițiu fizic structurat la pacienții cu DZ tip 2 și BCV constituită, ar trebui luată în considerare efectuarea unui test de efort maximal pentru evaluarea patologiilor CV. În plus, evaluarea pragurilor aerob și anaerob prin ergospirometrie este în mod particular utilă pentru prescrierea unui regim individualizat de exerciții de anduranță, inclusiv gradul de intensitate al exercițiilor.<sup>106-108</sup> Intensitatea optimă este determinată pe baza efortului maxim (de vârf) din timpul ergospirometriei, ex. procent din capacitatea cardiopulmonară (% din consumul maxim de oxigen), procent din alura ventriculară maximă (de vârf) (% AV<sub>max</sub>), sau gradul perceput de efort pe baza scalei Borg.<sup>107-109</sup> Se recomandă ca prescripția pentru exercițiu fizic să fie adaptată comorbidităților asociate DZ tip 2, ex. BCA, IC, FiA, neuropatie diabetică periferică, sau retinopatie, precum și în funcție de vârstă sau fragilitate.<sup>104,107,108</sup> Exercițiile de rezistență sunt recomandate cel puțin de două ori pe săptămână (intensitate maximă de 60-80% din maximul individual al unei singure determinări). Pentru pacienții mai în vârstă sau pentru cei deconșionați, sunt recomandate exerciții de intensitate și volum mai scăzute, în special în faza de inițiere din primele 3-6 săptămâni.<sup>106</sup>

Intervențiile bazate pe încurajarea gradului de AF, inclusiv în cantități mici s-au dovedit a avea efecte benefice; inclusiv un surplus de 1000 de pași pe zi este benefic și poate reprezenta o recomandare inițială bună pentru mulți pacienți.<sup>98,100</sup> Mai mult decât atât, este recomandată o creștere progresivă a gradului de activitate fizică. Un program de exerciții structurate ar trebui inclus încă de la început sau după creșterea inițială a gradului de activitate fizică. Pacienții ar trebui să efectueze ≥2 sesiuni pe săptămână de exerciții de anduranță și/sau rezistență. AF concentrată inclusiv în sesiune <10 minute este asociată cu rezultate favorabile, inclusiv cu reducerea mortalității.<sup>110,111</sup>

Intervențiile legate de creșterea nivelului AF sau reducerea comportamentelor sedentare includ intervenții bazate pe teoria comportamentală, precum stabilirea de ținte, reevaluarea scopurilor, auto-monitorizarea, și feedback-ul.<sup>112,113</sup> Utilizarea unui dispozitiv de monitorizare continuă a activității (ex. smartwatch) poate contribui la creșterea gradului de AF.<sup>114</sup> Cel mai important aspect este reprezentat de încurajarea unor activități agree de pacient sau facil de inclus în rutina zilnică, fiind astfel fezabile de implementat și menținut.

**Tabel 5 de recomandări – Recomandări legate de activitatea fizică/exercițiu fizic la pacienții cu DZ tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandată creșterea gradului de activitate fizică (ex. 10 minute de mers pe jos zilnic) pentru toți pacienții cu DZ tip 2 cu sau fără BCV. În mod optim, este recomandată o activitate fizică săptămânală cumulată de tip anduranță de 150 de minute cu intensitate moderată sau 75 de minute cu intensitate vigoasă. <sup>97,98</sup>	I	A
Este recomandată adaptarea intervențiilor de tip exercițiu fizic la comorbiditățile asociate DZ tip 2, ex. fragilitate, neuropatie, sau retinopatie. <sup>108,115</sup>	I	B
Este recomandată introducerea unui program de exerciții fizice structurate la pacienții cu DZ tip 2 și BCV constituită, ex. BCA, ICfEp, ICfEu, ICfEr, sau FiA pentru ameliorarea controlului metabolic, a capacității de exercițiu fizic și a calității vieții, și pentru reducerea evenimentelor CV. <sup>108,115,116</sup>	I	B

Este recomandată efectuarea de exerciții fizice de rezistență pe lângă cele de anduranță de cel puțin 2 ori pe săptămână. <sup>115,117</sup>	I	B
Utilizarea intervențiilor bazate pe teoria comportamentală, precum stabilirea de ținte, reevaluarea scopurilor, auto-monitorizarea, și feedback-ul, ar trebui luate în considerare pentru încurajarea unui comportament responsabil din punct de vedere al activității fizice. <sup>112,113</sup>	IIa	B
Efectuarea unui test de stres maximal la pacienții cu DZ tip 2 și BCV constituită ar trebui luat în considerare înainte inițierii unui program structurat de exerciții fizice.	IIa	C
Utilizarea dispozitivelor de monitorizare continuă a activității fizice poate fi luată în considerare pentru îmbunătățirea gradului de activitate fizică. <sup>114</sup>	IIb	B

FiA, fibrilația atrială; BCA, boală coronariană aterosclerotică; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; ICfEp, insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție păstrată; ICfEu, insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție ușor redusă; ICfEr, insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție redusă; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

### 5.1.4 Sistarea fumatului

Sistarea fumatului reprezintă o intervenție cheie în modificarea stilului de viață a pacienților cu DZ tip 2 cu sau fără BCV, datele actuale sugerând o reducere cu 36% a mortalității la pacienții cu BCV.<sup>118-120</sup> Dacă sfaturile, încurajarea, și motivarea sunt insuficiente, ar trebui luată în considerare inițierea precoce a terapiei medicamentoase, inclusiv cea de înlocuire a nicotinei (gumă de mestecat, plasturi pentru nicotină transdermică, spray nazal, inhalatoare, tablete sublinguale) urmate de bupropion.<sup>121</sup> La pacienții cu BCVA, vareniclina, bupropionul, terapia prin telefon, și consilierea individuală cresc ratele de succes.<sup>122</sup> Țigaretile electronice (e-țigaretete) au fost considerate ca având un rol potențial în sistarea fumatului pentru ameliorarea trecerii de la fumat la abstinență, dar, dacă sunt recomandate, utilizarea lor ar trebui să fie pe durată cât mai scurtă. Momentan, nu s-a ajuns la un consens legat de eficiența și siguranța unei astfel de strategii.<sup>123,124</sup> Global, programele de sistare a fumatului au eficiență redusă la 12 luni; cu toate acestea, măsurile de sistare a fumatului ar trebui reîntărite în mod repetat pentru succesul sistării fumatului.<sup>125</sup>

Evaluarea componentelor factorilor de risc ce țin de stilul de viață și recomandările legate de stilul de viață la pacienții cu BCV și diabet sunt sumarizate mai detaliat în Secțiunea 5.7.

**Tabel 6 de recomandări – Recomandări pentru sistarea fumatului la pacienții cu diabet de tip 2 cu sau fără boală cardiovasculară**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandată sistarea fumatului pentru reducerea riscului cardiovascular. <sup>118-120</sup>	I	A
Terapia de înlocuire a nicotinei, vareniclina, și bupropionul, precum și consilierea individuală sau telefonică, ar trebui luate în considerare pentru creșterea ratelor de succes a sistării fumatului. <sup>121</sup>	IIa	B

<sup>a</sup> Clasă de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## 5.2 Ținte glicemice

### 5.2.1 Rolul hemoglobinei glicozilate

Scăderea nivelului HbA1c reduce complicațiile microvasculare, în special după obținerea or niveluri apropiate de normal (HbA1c <7%, <53 mmol/mol), dar efectele pe complicațiile macrovasculare sunt mai complexe.<sup>126-129</sup> Trialurile DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) pentru DZ tip 1 și UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) la pacienții cu DZ tip 2 nou diagnosticat au arătat că scăderea HbA1c reduce rata evenimentelor macrovasculare pe termen lung fără un impact semnificativ pe termen mediu, la 6.5-10.0 ani.<sup>130-132</sup> Alte studii, precum ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), și VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), inclusiv la pacienții cu DZ tip 2 și risc mai ridicat, nu au arătat beneficii ale controlului glicemic strict pe termen scurt și mediu în privința riscului de evenimente macrovasculare (între 3.5-5.6 ani). Metaanaliza studiilor UKPDS, ADVANCE, ACCORD, și VADT, ce au inclus 27.049

pacienți, a demonstrat că scăderea HbA1c reduce MACE, în special prin reducerea ratelor de IM (fără influențarea riscului de IC și AVC), și reduce complicațiile microvasculare (renale și retiniene, dar nu și neuropatia).<sup>133,134</sup>

Interesant, trialul ACCORD, în care 35% din pacienți prezentau un eveniment CV în antecedente, a raportat o mortalitate crescută (HR 1.22; 95% CI, 1.01-1.46; P = 0.04) în brațul de control glicemic intensiv (HbA1c 6.5%, 48 mmol/mol) comparativ cu brațul control.<sup>129</sup> De asemenea, studii observaționale au arătat o relație în curbă de tip U între valorile HbA1c și obiectivele clinice, sugerând că valori reduse ale HbA1c nu sunt mereu echivalente cu rezultate superioare.<sup>135,136</sup>

### 5.2.2 Ținte glicemice adiționale

Hipoglicemia este asociată cu un risc crescut de evenimente vasculare, explicând consensul recent ce susține o expunere la hipoglicemie de <1% (<15 min/zi) la pacienții cu risc CV înalt.<sup>137,138</sup> O relație causală între hipoglicemie și evenimentele adverse nu este întotdeauna evidentă, deoarece nivelurile scăzute ale glicemiei pot fi un marker al unei stări de sănătate precare.<sup>139,140</sup>

Pe lângă hipoglicemie, variabilitatea glicemiei se dezvoltă ca un potențial factor de risc cardiovascular, dar studiile în această direcție sunt limitate, fiind necesare cercetări suplimentare în această arie.

Valoarea glicemiei postprandiale a fost sugerat ca predictor independent pentru boala vasculară, inclusiv la pacienții fără istoric de diabet.<sup>141</sup> Totuși, influențarea glicemiei postprandiale nu a arătat un impact clinic semnificativ, rămânând astfel, un aspect neclarificat.<sup>142,143</sup>

### 5.2.3 Control glicemic după un eveniment vascular

Hiperglicemia după un SCA este asociată cu un prognostic clinic mai grav.<sup>144</sup> Trialul DIGAMI 1 (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) a demonstrat reducerea mortalității post-SCA printr-un control glicemic intensiv, dar DIGAMI 2, trial cu putere statistică redusă, nu a confirmat aceste concluzii.<sup>145,146</sup> Neașteptat, DIGAMI 2 a relevat o creștere numerică a mortalității în brațul intervențional, în special în cazul pacienților tratați cu insulină, sugerând un efect advers al hipoglicemiei în această populație.<sup>147</sup> Astfel, sunt necesare

trialuri pe scară largă care să abordeze controlul glicemic, utilizând metode de monitorizare continuă a glicemiei (MCG), pentru a stabili dacă optimizarea valorilor glicemiei la pacienții cu BCV și diabet ameliorează prognosticul acestor pacienți.

Pe scurt, controlul glicemic la pacienții cu diabet la risc CV înalt este o problemă complexă iar datele actuale sugerează abordarea problemei prin măsurători glicemice diferite, incluzând personalizarea țintelor pentru HbA1c, minimizarea expunerii la hipoglicemie, și limitarea variabilității glicemiei. *Figura 4* expune un ghidaj simplificat legat de controlul glicemic la pacientul cu DZ tip 2 și BCV.

**Tabel 7 de recomandări – Recomandări pentru țintele glicemice la pacienții cu diabet**

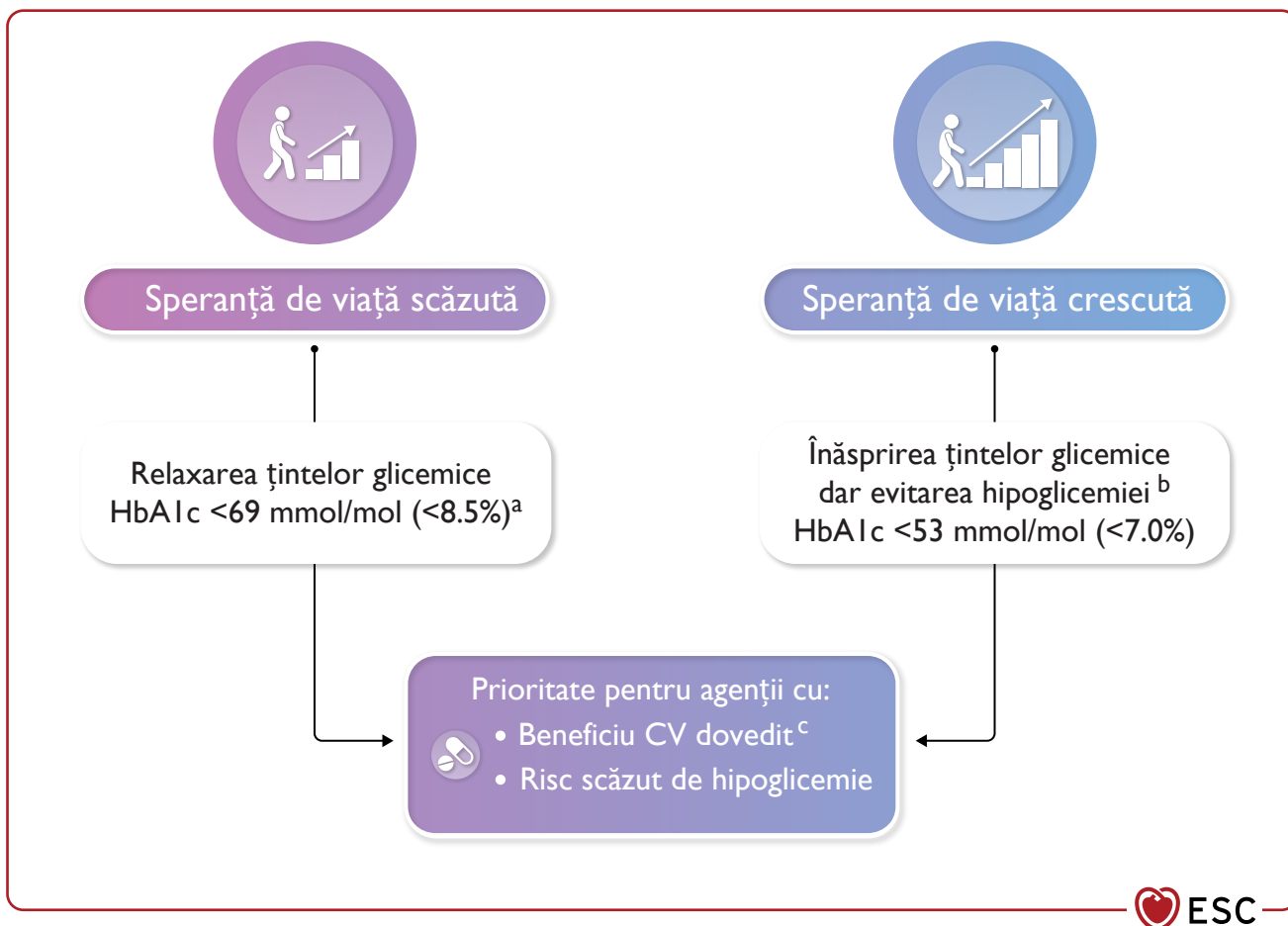
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă aplicarea unui control glicemic strict (HbA1c <7%) pentru reducerea complicațiilor microvasculare. <sup>126-128,133</sup>	I	A
Este recomandată evitarea hipoglicemiei, în special la pacienții cu BCV. <sup>134-137,147</sup>	I	B*
Este recomandată individualizarea țintelor pentru HbA1c ținând cont de comorbidități, durata diabetului, și speranța de viață. <sup>134,137</sup>	I	C
Controlul glicemic strict ar trebui luat în considerare pentru reducerea riscului de BCA pe termen lung, utilizând preferențial clase de medicație de beneficiu CV dovedit. <sup>c 129-132</sup>	Ila	B

BCA, boală coronariană aterosclerotică; BCV, boală cardiovasculară; GLP-1 RA, agonist al receptorului peptidului-1 glucagon-like; HbA1c, hemoglobină glicozilată; s.c. subcutan; SGLT2, co-transportor-2 sodiu/glucoză.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare

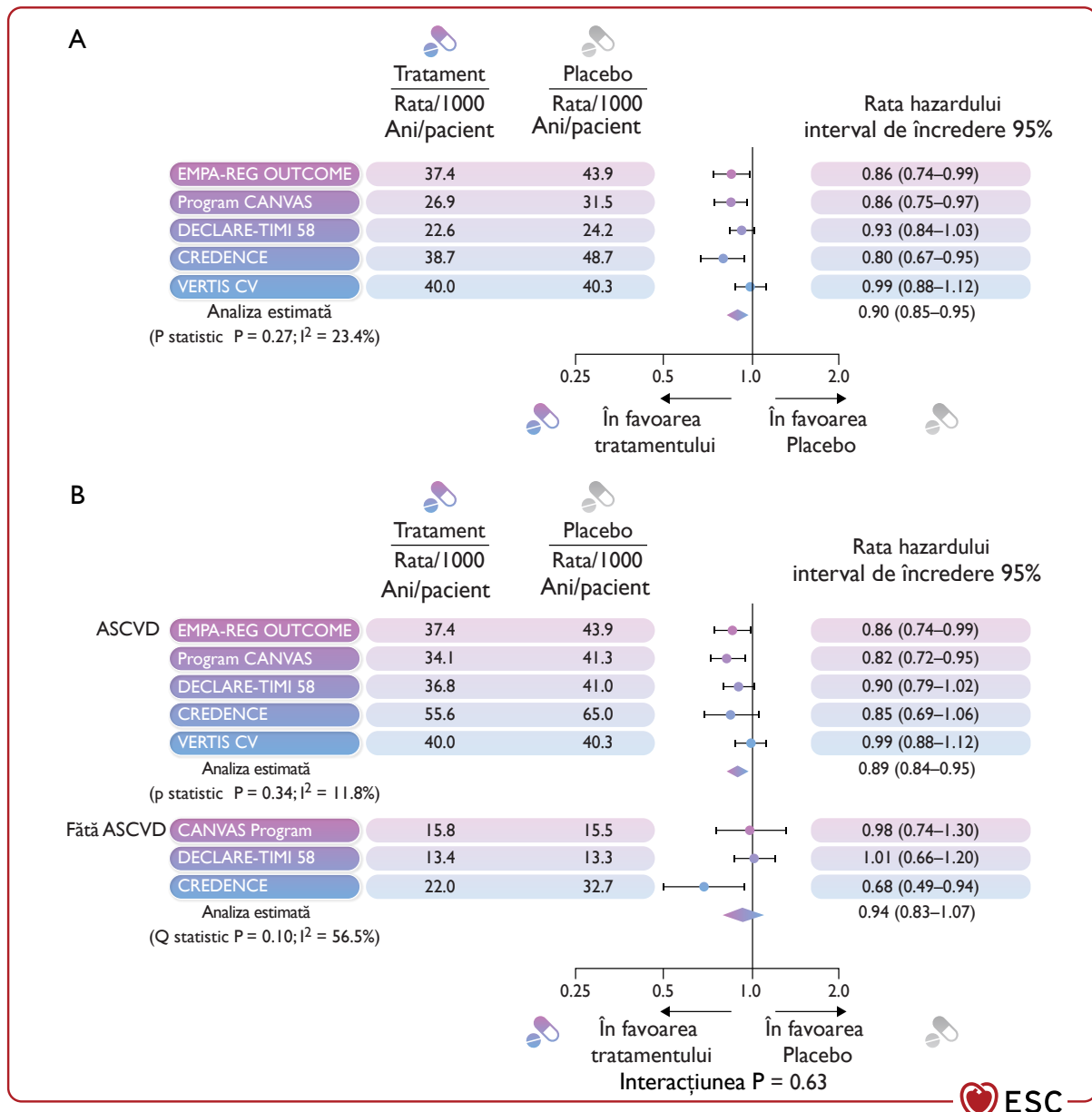
<sup>b</sup>Nivel de evidentă.

<sup>c</sup>Inhibitori de SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin) sau GLP-1 RA (liraglutida, semaglutida s.c., dulaglutida, efpeglenatida).



**Figura 4.** Ghid simplu pentru țintele glicemice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară. CV, cardiovascular; GLP-1 RA, agonist de receptor glucagon-like peptid-1; HbA1c, hemoglobină glicozilată, s.c., subcutanat, SGLT2, co-transportor-2 sodiu-glucoză.

<sup>a</sup>Ajustarea țintelor în prezența simptomelor de hiperglicemie (poliurie și polidipsie). <sup>b</sup>Hipoglicemia este de obicei o problema doar la cei pe tratament cu sulfoniluree și/sau insulină. <sup>c</sup>Inhibitori de SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin) sau GLP-1 RA (liraglutida, semaglutida s.c., dulaglutide, efpeglenatida)



**Figura 5.** Meta-analiză a studiilor cu evenimente cardiovasculare a co-transportorilor 2 sodiu-glucoză la pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu boală sau la risc de boală cardiovasculară aterosclerotică. (A) Evenimentele cardiovasculare majore cumulate; (B) Evenimentele cardiovasculare majore după statusul bolii cardiovasculare aterosclerotice. BCVA – boală cardiovasculară aterosclerotică; CI – interval de încredere; Figura adaptată din McGuire et al 2021. Acesta este un articol cu acces liber distribuit sub termenii licenței CC-BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> <sup>155</sup>

### 5.3. Reducerea riscului de boală aterosclerotică cardiovasculară de către medicația hipoglicemiantă în diabetul zaharat

DZ2 este frecvent întâlnit la pacienții cu BCVA sau cei la cel mai înalt risc de BCV. Reciproca e de asemenea adevărată: BCVA este frecventă la pacienții cu DZ tip 2.<sup>148</sup> Având în vedere aceste legături, un element cheie este luarea în calcul a prezenței DZ de tip 2 în decidera strategiilor de scădere a riscului CV. Este imperativ ca primul pas în acest proces să fie screening-ul tuturor pacienților cu BCV pentru identificarea DZ tip 2. Multe decizii sunt independente de managementul glicemic, așadar prezența DZ tip 2 poate influența luarea deciziilor clinice pentru ameliorarea riscului CV, așa cum s-a discutat pentru alte intervenții în ghidurile curente.<sup>149</sup> Profitând de rezultatele a numeroase studii ale medicației hipoglicemiantă la pacienții cu diabet și BCVA sau la risc CV înalt, există acum o multitudine de date care pot influența utilizarea preferențială a unei medicații hipoglicemiantă selecționate pentru reducerea riscului CV, independent de considerațiile de management glicemic. Medicația hipoglicemiantă poate fi prescrisă cu două intenții paralele: (i) în îmbunătățirea riscului și siguranței CV; și (ii) pentru controlul glicemiei. Pornind de la această premisă, în ghidul de față, am separat recomandările de prescriere în cele cu rol de îmbunătățire a rezultatelor CV și cele cu rol

în controlul glicemiei. Importanța acestor recomandări vine din CVOT cheie ce delimitează eficacitatea și siguranța terapiilor hipoglicemiantă în tratamentul DZ tip 2 și efectul lor asupra rezultatelor CV.

#### 5.3.1. Medicația hipoglicemiantă cu eficacitate dovedită în studii dedicate obiectivelor cardiovasculare

##### 5.3.1.1. Inhibitorii de co-transportor sodiu-glucoză 2

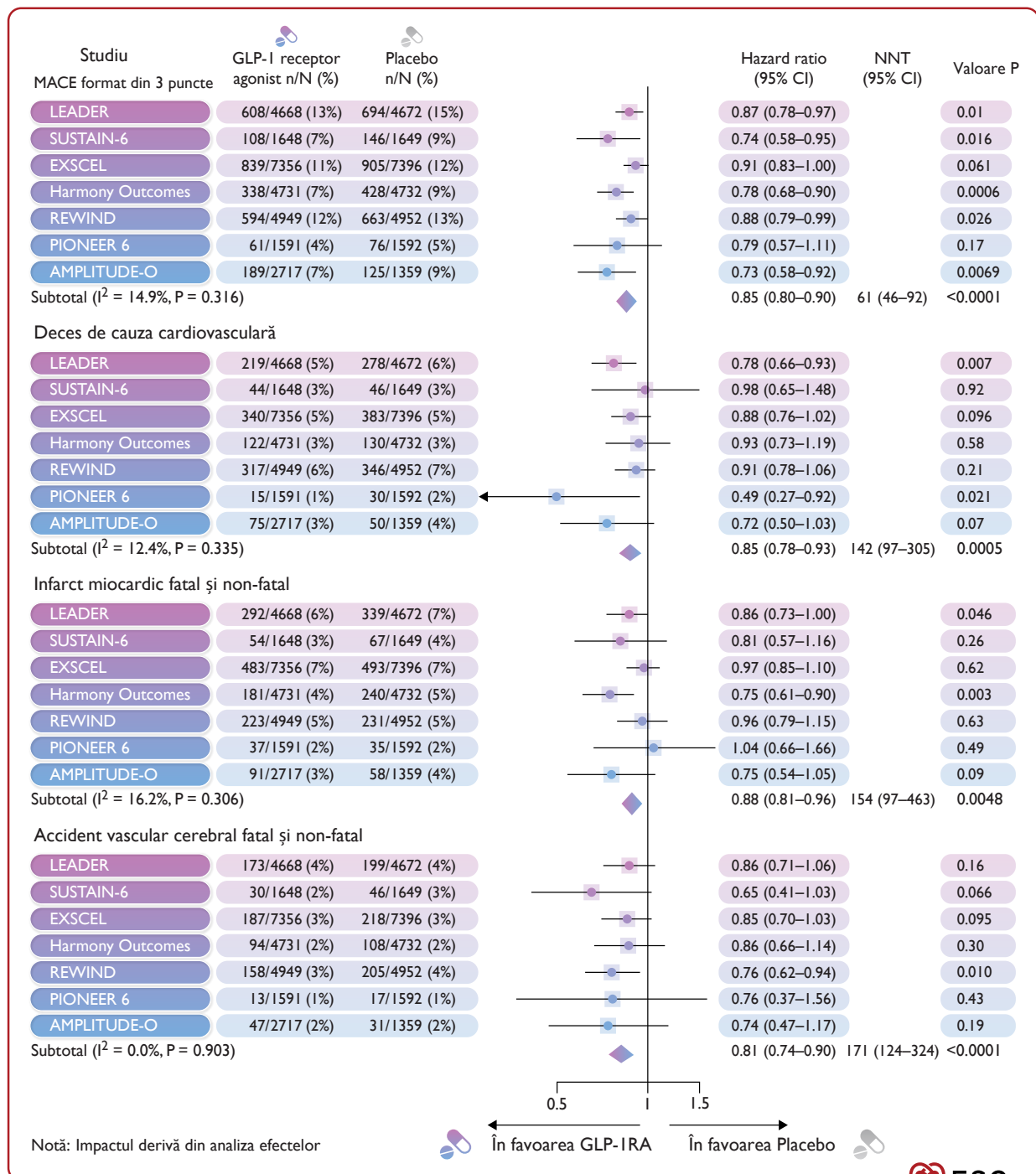
Rezultatul a șase CVOT cu inhibitori de SGLT2 și un studiu a unei combinații duale SGLT1/2 au fost publicate, constând în EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose – Studiul de outcome cardiovascular și de evenimente al Empagliflozinei la pacienții cu diabet zaharat tip 2), programul CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study – Studiul de evaluare cardiovasculară a canagliflozinei) (două studii combinate pentru analiză), studiul DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 – Efectele Dapagliflozinei asupra evenimentelor cardiovasculare – tromboliză în infarctul miocardic), studiul CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation – Canagliflozina și evenimentele renale în diabetul cu nefropatia evaluată clinic), studiul VERTIS CV (evaluation of ERTugliflozin

efficacy and Safety CardioVascular Outcomes – Evaluarea eficacității ertugliflozinei și siguranța outcome-ului cardiovascular) trial și studiul SCORED (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk – Efectul sotagliflozinei pe evenimentele cardiovasculare și renale în diabetul de tip 2 și insuficiență renală moderată, care sunt la risc cardiovascular) (Supliment de date online, Tabel S7)<sup>71,150-154</sup>

O meta-analiză a șase studii ale inhibitorilor de SGLT2 au demonstrat un efect compus asupra BCVA, asupra perioadei până la decesul de cauză CV, IMA sau accident vascular cerebral (MACE – evenimente cardiovasculare majore). Acest efect a fost cel mai evident la pacienții cu BCVA dovedită (Figura 5).<sup>155</sup> De notat ca nici dapagliflozin nici ertugliflozin nu au redus evenimentele cardiovasculare majore, dar ambele au redus riscul de spitalizare secundară insuficienței cardiace, în aliniere cu clasa, legat de beneficiul pacienților cu insuficiență cardiacă (Secțiunea 7). În baza acestor rezultate adunate, alături de GLP-1 RA (vezi mai jos), inhibitorii de SGLT2 sunt o terapie hipoglicemiantă preferată la pacienții cu DZ tip

2 și BCVA, independent de considerațiile legate de controlul glicemiei și independent de utilizarea metformin.

Rezultatele meta-analizei nu dovedesc un beneficiu semnificativ statistic asupra riscului de MACE în subgrupurile de pacienți fără BCVA, dar cu multipli factori de risc pentru BCVA, însă punctul de estimare rămâne favorabil la această categorie, fără interacțiuni cu statusul BCVA (P=0.63; Figura 5). În pacienții cu DZ tip 2 fără BCVA sau LOT, dar cu risc cardiovascular la 10 ani calculat  $\geq 10\%$  în algoritmul SCORE2 Diabetes (Secțiunea 4.1), tratamentul cu inhibitorii de SGLT2 și/sau agoniștii de receptor GLP-1 ar putea fi luați în considerare pentru reducerea riscului cardiovascular, independent de considerațiile legate de controlul glicemic. Această recomandare este un consens în cadrul Grupului de Lucru, bazată pe presupunea că un anumit nivel de risc de BCV prezis, pare să fie echivalent cu riscul asociat LOT severe, evaluându-l cu nivel de evidență al recomandării C. Ca notă, această recomandare este în linie cu EASD și ADA.<sup>1,156,157</sup>



**Figura 6** Meta-analiză a studiilor de rezultate cardiovasculare pentru agoniștii de receptor glucagon-like peptid 1 (analiză de sensibilitate din care s-a exclus ELIXA). Risc de evenimente adverse cardiovasculare majore și componentele lui. CI – interval de încredere; GLP-1, glucagon-like peptid-1; MACE – evenimente adverse cardiovasculare majore; NNT – număr de pacienți care trebuie tratați. Figura adaptată din Sattar et al. 2021. Reprintată din Lancet cu acordul Elsevier<sup>164</sup>

### 5.3.1.2. Agoniștii de receptor glucagon-like peptid-1

Opt studii randomizate, controlate placebo, de rezultate cardiovasculare au examinat siguranța cardiovasculară și eficacitatea GLP-1 Ras la pacienții cu DZ tip 2 cu BCVA sau risc crescut de BCVA. Aceste studii cuprind ELIXA (Evaluarea Lixisenatidei în sindromul coronarian acut), studiul LEADER (Efectul și acțiunea Liraglutidei în diabetul zaharat: evaluarea rezultatelor cardiovasculare), studiul SUSTAIN 6 (Studiu de evaluarea a rezultatelor cardiovasculare și alte rezultate cu semaglutida la pacienții cu diabet zaharat tip 2), studiul EXSCEL (Studiu cu Exenatida de scădere a evenimentelor cardiovasculare), rezultatele din HARMONY (Efectele Albiglutidei adăugată tratamentului standard hipoglicemiant asupra evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu diabet zaharat tip 2), studiul REWIND (Evaluarea evenimentelor cardiovasculare sub incretina săptămânal în diabetul zaharat), studiul PIONEER 6 (Studiu de investigare a siguranței cardiovasculare a semaglutidei oral la pacienții cu diabet zaharat tip 2), studiul AMPLITUDE-O (Efectul Epeglenatidei asupra rezultatelor cardiovasculare) (Supplementary data online – Tabel S8)<sup>70,72,158-163</sup>

Cinci din cei opt GLP-1 RA testați au dovedit superioritate din punct de vedere al rezultatelor cardiovasculare asupra obiectivului primar compus din: timpul până la primul eveniment de deces de cauza cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral comparativ cu placebo. O meta-analiză a șapte dintre cele opt studii GLP-1 RA finalizate, excluzând rezultatele studiului ELIXA (în contextul unui timp de înjumătățire foarte scurt [3 ore] a lixisenatidei administrate o dată pe zi [o.d.] și populația cu risc foarte înalt post-sindrom coronarian acut (ACS) care o diferențiază de toate celelalte), a arătat că o estimare agregată pentru GLP-1 RA față de placebo pentru obiectivul primar a fost redusă cu 15% (HR 0.85; IC 95%, 0.80–0.90; Figura 6).<sup>164</sup> Rezultatele obținute din analizele agregate ale efectelor GLP-1 RA față de placebo asupra rezultatelor CV individuale au inclus decesul CV (HR 0.85; IC 95%, 0.78–0.93), MI (HR 0.88; IC 95%, 0.81–0.96), AVC (HR 0.81; IC 95%, 0.74–0.90) și spitalizarea pentru insuficiența cardiacă (HF) (HR 0.88; IC 95%, 0.79–0.98). De remarcat, estimarea punctuală în cele șapte studii a fost mai mică (HR = 0.85) la cei cu BCVA stabilit decât la cei fără (HR = 0.94), cu Pint = 0.068, sugerând, dar fără a dovedi în mod concludent, că GLP-1 RA poate reduce riscurile mai mult la cei cu BCVA stabilită. Deoarece riscurile absolute sunt mai mari la cei cu boală CV5 stabilită, beneficiile absolute sunt, de asemenea, așteptate să fie mai mari.

Pe baza acestor rezultate agregate, alături de inhibitorii SGLT2 (vezi mai sus), GLP-1 RA reprezintă terapia preferată pentru scăderea glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (DZ TIP 2) și BCVA, independent de considerentele referitoare la controlul glicemic și independent de utilizarea de fond a metformin. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (DZ TIP 2) fără BCVA sau boală a organelor țintă (TOD) severă, dar cu un risc cardiovascular (CV) pe 10 ani calculat  $\geq 10\%$  în algoritmul SCORE2-Diabet (Secțiunea 4), tratamentul cu GLP-1 RA și/sau inhibitori SGLT2 poate fi considerat pentru reducerea riscului CV, independent de considerentele referitoare la controlul glicemic. Această recomandare este un consens în cadrul Task Force-ului, bazată pe presupunerea că un anumit nivel de risc CV prezis pare a fi echivalent cu un 'risc de afectare a organului tinta (LOT) sever', recunoscând că este o recomandare de nivel C. De remarcat, este în concordanță cu recomandările de la EASD și ADA.<sup>1,156,157</sup>

### 5.3.1.3. Pioglitazonă

Studiul PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), randomizat pentru evaluarea obiectivului cardiovascular, a evaluat efectele CV ale tiazolidindionei (TZD) pioglitazonă vs. placebo, independent de controlul glicemic, la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA. Acesta nu a reușit să atingă semnificația statistică pentru rezultatul său primar compus din: deces de orice cauză, IM, accident vascular cerebral, angină instabilă, revascularizare coronariană sau periferică și amputație (HR 0.90; 95% CI, 0.80–1.02).<sup>165</sup> Totuși, pentru rezultatul secundar principal evaluând rezultatul compus: deces CV, IM și accident vascular cerebral, a existat o reducere relativă a riscului de 16% (HR 0.84; 95% CI, 0.72–0.98).<sup>165</sup> Rezultatele din meta-analizele și studiile observaționale ulterioare au susținut eficacitatea sugerată a pioglitazonei la persoanele cu BCVA.<sup>166–169</sup> De menționat, magnitudinea beneficiului tratamentului estimat cu pioglitazonă în aceste studii se corelează cu estimările meta-analizelor contemporane ale efectelor inhibitorilor SGLT2 și ale agoniștilor receptorilor GLP-1 asupra aceluiași obiectiv compus MACE.<sup>155,164</sup>

TZD-urile sporesc retenția de lichide și riscul de edem periferic, în special la utilizarea concomitentă a insulinei și în contextul disfuncției renale. În plus, TZD-urile cresc riscul de insuficiență cardiacă (IC), cu un risc incremental de HF cu pioglitazonă estimat la o creștere absolută anuală de 0,4%.<sup>170</sup> Insuficiența cardiacă asociată cu TZD-urile pare

să fie atribuibilă expansiunii volumului plasmatic, fără dovezi de toxicitate miocardică.<sup>171</sup> TZD-urile induc creșterea în greutate datorită expansiunii țesutului adipos, dar cu greutate redistribuită predominant către țesutul adipos mai puțin metabolic activ; creșterea în greutate poate fi cea mai mare preocupare a pacienților și a clinicienilor referitor la clasa TZD. Pe baza datelor și evaluării beneficiu-risc net, este rezonabil să se ia în considerare utilizarea pioglitazonei pentru a atenua riscul de BCVA la pacienții cu DZ TIP 2 și BCVA prevalentă.

### 5.3.2. Medicamente hipoglicemiente cu profil de siguranță cardiovasculară, dar fără eficacitate incrementală demonstrată în studiile dedicate rezultatelor cardiovasculare

#### 5.3.2.1. Inhibitorii dipeptidil peptidazei-4

Cinci studii de siguranță cardiovasculară randomizate în populații cu DZ TIP 2 cu sau la risc înalt de BCVA au evaluat efectele CV ale inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) (Supliment de date online, Tabelul S9): saxagliptin, alogliptin, sitagliptin și linagliptin, fiecare vs. placebo și linagliptin vs. gimepiridă.<sup>172–175</sup> Toate cele patru studii controlate cu placebo au demonstrat non-inferioritatea statistică, dar nu și superioritatea pentru inhibitorii DPP-4 în ceea ce privesc MACE (evenimentele cardiovasculare majore). În studiul SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus—Thrombolysis in Myocardial Infarction 53), saxagliptinul a crescut în mod semnificativ riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă vs. placebo.<sup>176</sup> Numărul absolut de evenimente legate de IC a fost mai mare cu alogliptin versus placebo în studiul EXAMINE (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome), deși această diferență nu a fost semnificativă.<sup>177</sup>

Aceste observații au condus la dezvoltarea și depunerea reglementară a planurilor de analiză prospective de IC pentru studiile TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) și CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), fiecare dintre acestea dezvoltând absența unui risc crescut de HF cu sitagliptin sau linagliptin comparativ cu placebo.<sup>178,179</sup> În studiul CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimiperidă in Patients With Type 2 Diabetes), linagliptinul a fost comparat cu comparatorul activ gimepiridă, demonstrând nicio diferență în orice rezultat CV sau renal evaluat, deși se observă un risc mai mare de hipoglicemie cu gimepiridă.

#### 5.3.2.2. Lixisenatida și exenatida

Dintre cei opt GLP-1 RAs evaluați în CVOT (Studii de evenimente cardiovasculare), doi au demonstrat siguranță, dar nu eficacitate incrementală. În studiul ELIXA, lixisenatida 10 sau 20  $\mu\text{g}$  o.d. a fost non-inferioară față de placebo, dar nu a afectat semnificativ un MACE de patru puncte (MACE de trei puncte plus spitalizare pentru angină instabilă) la pacienții cu DZ tip 2 post-ACS.<sup>158</sup> În studiul EXSCEL la pacienții cu DZ tip 2, din care 73% au avut un eveniment CV anterior, exenatida cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână a arătat non-inferioritate, dar nu superioritate, față de placebo pentru obiectivul primar de deces CV, infarct miocardic și accident vascular cerebral.

#### 5.3.2.3. Insulină

Două insuline bazale au fost evaluate în mod formal în CVOT-uri dedicate. În studiul ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention), 12.537 de pacienți (cu vârsta medie de 63,5 ani) cu risc crescut de BVC, cu nivel glicemic a jeun alterat (IFG), intoleranță la glucoză (IGT) sau DZ TIP 2, au fost randomizați la insulină glargină titrată la un nivel al glucozei din sânge înainte de masă de  $\leq 5,3$  mmol/L ( $\leq 95$  mg/dL) sau îngrijire standard.<sup>86</sup> După o urmărire medie de 6,2 ani, incidența rezultatelor CV nu a diferit între cele două grupuri.

Studiul DEVOTE (A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events), o comparație randomizată, dublu-orb, a insulinei ultra-long-acting, o.d. degludec versus insulină glargină U100, a înrolat 7637 de pacienți cu DZ TIP 2 cu BCVA sau cu un risc CV crescut.<sup>181</sup> Pe o urmărire mediană de 1,8 ani, nu s-a observat o diferență semnificativă în compozitul primar de deces CV, IM non-fatal sau AVC non-fatal între grupuri. S-a observat o frecvență semnificativ mai mică a hipoglicemiilor în brațul degludec comparativ cu cel al glargină.<sup>181</sup>

#### 5.3.2.4. Gimepiridă

Bazându-ne pe constatările de non-inferioritate statistică a linagliptinei față de placebo în studiul CARMELINA, împreună cu non-inferioritatea

linagliptinei față de glicemipirida demonstrată în studiul CAROLINA, s-ar putea concluziona că glicemipirida cel mai probabil nu diferă de placebo în ceea ce privește siguranța cardiovasculară.<sup>180</sup> Astfel, incertitudinea de lungă durată privind siguranța cardiovasculară a sulfonilureelor ar putea să nu mai fie relevantă clinic pentru glicemipirid, cel puțin la pacienții cu o durată mai scurtă a diabetului zaharat, asemenea celor înscrși în studiul CAROLINA (durata mediană a DZ TIP 2 ~6 ani)<sup>182</sup>.

### 5.3.3. Considerații cardiovasculare privind medicamentele hipoglicemice mai vechi, care nu au fost testate în studii dedicate obiectivelor cardiovasculare

#### 5.3.3.1. Metformin

În ciuda istoriei sale îndelungate ca tratament de primă linie al hiperglicemiei recomandat la pacienții cu DZ tip 2, nu au fost efectuate studii randomizate dedicate pentru a evalua riguros siguranța sau eficacitatea cardiovasculară a metformin. Studiile randomizate care au raportat rezultate cardiovasculare cu metformin sunt cel mai adesea limitate de dimensiunile mici ale eșantioanelor și de puținele evenimente cardiovasculare pentru analiză, ceea ce duce la o putere statistică redusă și o precizie statistică incertă a estimărilor.

Cel mai mare studiu randomizat cu cele mai încurajatoare rezultate cardiovasculare pentru metformin a fost un studiu randomizat cu 753 de pacienți în UKPDS, care erau supraponderali sau obezi la intrarea în studiu, comparând țintele de glucoză convenționale cu o politică de reducere intensivă a glicemiei cu metformin.<sup>183</sup> La pacienții supraponderali și obezi cu DZ tip 2 nou diagnosticat, fără boală cardiovasculară preexistentă, metformin a redus incidenta infarctului miocardic cu 39%, a decesului de cauza coronariană cu 50%, și a accidentului vascular cerebral cu 41% pe o perioadă mediană de 10,7 ani. Cu toate acestea, cu doar 39 de infarcte miocardice și 16 decese coronariene în brațul metformin al UKPDS, precizia acestor estimări de eficacitate este în mare parte nesigură. Randomizarea inițială la metformin în UKPDS a fost, de asemenea, asociată cu o incidență mai mică a infarctului miocardic și o supraviețuire mai lungă în timpul unei perioade suplimentare de 8–10 ani de urmărire pasivă.<sup>132</sup>

În metaanaliza a 13 studii clinice randomizate care au evaluat efectele cardiovasculare ale metformin vs. placebo sau control activ, incluzând datele din UKPDS, nicio diferență în obiectivele cardiovasculare evaluate nu a fost semnificativă statistic.<sup>184</sup> Hazard ratio (95% CI) au fost: mortalitatea de orice cauză 0,96 (0,84–1,09); decesul cardiovascular 0,97 (0,80–1,16); infarctul miocardic 0,89 (0,75–1,06); accident vascular cerebral 1,04 (0,73–1,48); și boala vasculară periferică 0,81 (0,50–1,31). În timp ce nu a reușit să demonstreze eficacitatea cardiovasculară, limitele superioare ale intervalului de încredere pentru fiecare dintre rezultatele analizate oferă siguranță cu privire la siguranța cardiovasculară a metformin.

Datorită rezultatelor neconcludente referitoare la efectele cardiovasculare ale metformin menționate mai sus, metformin nu ar trebui să fie o premiză preliminară pentru a lua în considerare tratamentul cu inhibitori de SGLT2 sau GLP-1 RA pentru beneficiile cardiovasculare. Cu toate acestea, cei mai mulți pacienți din CVOT-uri cu inhibitori de SGLT2 sau GLP-1 RA au fost tratați cu metformin. Prin urmare, la pacienții care au primit deja metformin, inhibitorii de SGLT2 și/sau GLP-1 RA ar trebui să fie adăugați, independent de necesitatea unui control suplimentar al glicemiei. La pacienții cu DZ tip 2 și BCVA netratați cu metformin, un inhibitor de SGLT2 și/sau GLP-1 RA ar trebui să fie administrat ca primă linie, iar metformin ar trebui să fie luată în considerare pentru cei care ulterior necesită control suplimentar al glicemiei. Această recomandare de clasă IIa pentru metformin se bazează pe criterii empirice mai degrabă decât pe greutatea dovezilor; rezultatele din meta-analizele studiilor observaționale sugerează asocieri cu un mai bun rezultat cardiovascular, dar acest lucru nu este susținut de rezultatele din meta-analizele restrânse la studiile randomizate la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA, unde nu s-a observat niciun efect semnificativ statistic al metformin pentru niciunul dintre principalele rezultate cardiovasculare.<sup>184,185</sup> La pacienții fără BCVA sau afectare de organ țintă severă aflați la risc CV scăzut sau moderat, tratamentul cu metformin ar trebui să fie luat în considerare pe baza datelor metformin din subgrupul randomizat cu supraponderabilitate sau obezitate din UKPDS.<sup>183</sup> Pentru pacienții fără BCVA sau afectare de organ țintă severă, aflați la risc CV ridicat sau foarte ridicat, tratamentul cu metformin poate fi luat în considerare pe baza consensului experților din Grupul de lucru.

#### 5.3.3.2. Sulfoniluree

Cu excepția glicemipiridei, care a fost evaluată pentru siguranța și eficacitatea cardiovasculară comparativ cu linagliptina în studiul CAROLINA, și

gliclazida cu eliberare modificată, care a fost comparată cu îngrijirea obișnuită (care ar fi putut include tratament cu o altă sulfoniluree decât gliclazida) în studiul ADVANCE, evaluările dedicate siguranței cardiovasculare nu au fost efectuate pentru celelalte sulfoniluree.<sup>132,173,174,184</sup> În UKPDS, în care au fost înscrși pacienți cu DZ tip 2 nou diagnosticat, sulfonilureele clorpropamida și glibenclamida (cunoscută și sub numele de gliburid) nu au avut efecte semnificative statistice asupra rezultatelor cardiovasculare, dar, în mod important, nu a fost observat niciun semnal de alarmă privind riscul CV.<sup>127</sup> Totodată, în studiul ADVANCE care a evaluat controlul mai intens al glucozei vs. ținte obișnuite, pacienții randomizați în brațul mai intensiv au fost tratați cu gliclazidă cu eliberare modificată.<sup>128</sup> În timp ce strategia de control mai intens bazată pe gliclazidă nu a îmbunătățit semnificativ rezultatele cardiovasculare, nu au fost observate probleme majore de siguranță cardiovasculară. Siguranța cardiovasculară relativă a gliclazidei și glicemipiridei este într-o oarecare măsură susținută de rezultatele analizelor contemporane ale datelor din lumea reală.<sup>186</sup>

### 5.3.4. Considerații speciale

#### 5.3.4.1. Hipoglicemia și riscul cardiovascular

Rezultatele din numeroase studii au demonstrat asocieri între hipoglicemie și evenimente cardiovasculare, existând o incertitudine semnificativă în ceea ce privește dacă aceste relații sunt cauzale sau doar asocieri. Rezultatele din studiile randomizate pun la îndoială o relație cauzală între hipoglicemie și evenimentele cardiovasculare adverse. De exemplu, în trialul DEVOTE, insulina degludec comparată cu glarginin a redus riscul de hipoglicemie, însă acest lucru nu s-a tradus în vreo diferență în ceea ce privește riscul CV.<sup>181</sup> De asemenea, în trialul randomizat CAROLINA, deși glicemipirida a fost asociată cu semnificativ mai multă hipoglicemie decât inhibitorul DPP-4 linagliptin, evenimentele MACe nu au diferit între cele două grupuri randomizate.<sup>180</sup> Rezultatele acestor două studii pun la îndoială, într-o oarecare măsură, premisa conform căreia evitarea hipoglicemiei ar putea îmbunătăți riscul CV. În analizele datelor din trialul randomizat TECOS, care au comparat sitagliptina cu placebo, evenimentele de hipoglicemie au fost asociate independent cu evenimente CV ulterioare, dar, în mod important, și reversul a fost adevărat.<sup>139</sup> Un eveniment CV non-fatal a fost asociat independent cu hipoglicemia ulterioară. Rezultate similare au fost confirmate în alte studii.

Prin urmare, datele sugerează că relația între evenimentele de hipoglicemie și riscul de evenimente CV (și viceversa) este cel mai probabil una de asociere mai degrabă decât de cauzalitate, fiecare risc marcând vulnerabilitatea și fragilitatea pacienților cu un risc CV ridicat. Cu toate acestea, la anumiți pacienți, hipoglicemia poate contribui direct la riscul CV. În plus, evitarea hipoglicemiei rămâne importantă datorită experienței neplăcute pentru pacient și, pentru evenimentele severe, natura lor potențial mortală dacă asistența terților nu este disponibilă.

#### 5.3.4.2. Efectele asupra greutatei

Alegerea terapiei de scădere a glucozei este adesea influențată de efectele asupra greutatei, atunci când pierderea în greutate sau evitarea creșterii în greutate este o prioritate. Insulinele, sulfonilureicele și pioglitazona cauzează toate creșterea în greutate; metformin, acarboza și inhibitorii DPP-4 sunt neutre din punct de vedere al pierderii greutatei sau pot rezulta în cantități mici de pierdere în greutate; iar inhibitorii SGLT2 și RAGLP-1 sunt asociate cu o pierdere semnificativă în greutate, cu efectele asupra greutatei ale RAGLP-1 fiind mai pronunțate decât cele ale inhibitorilor SGLT2.

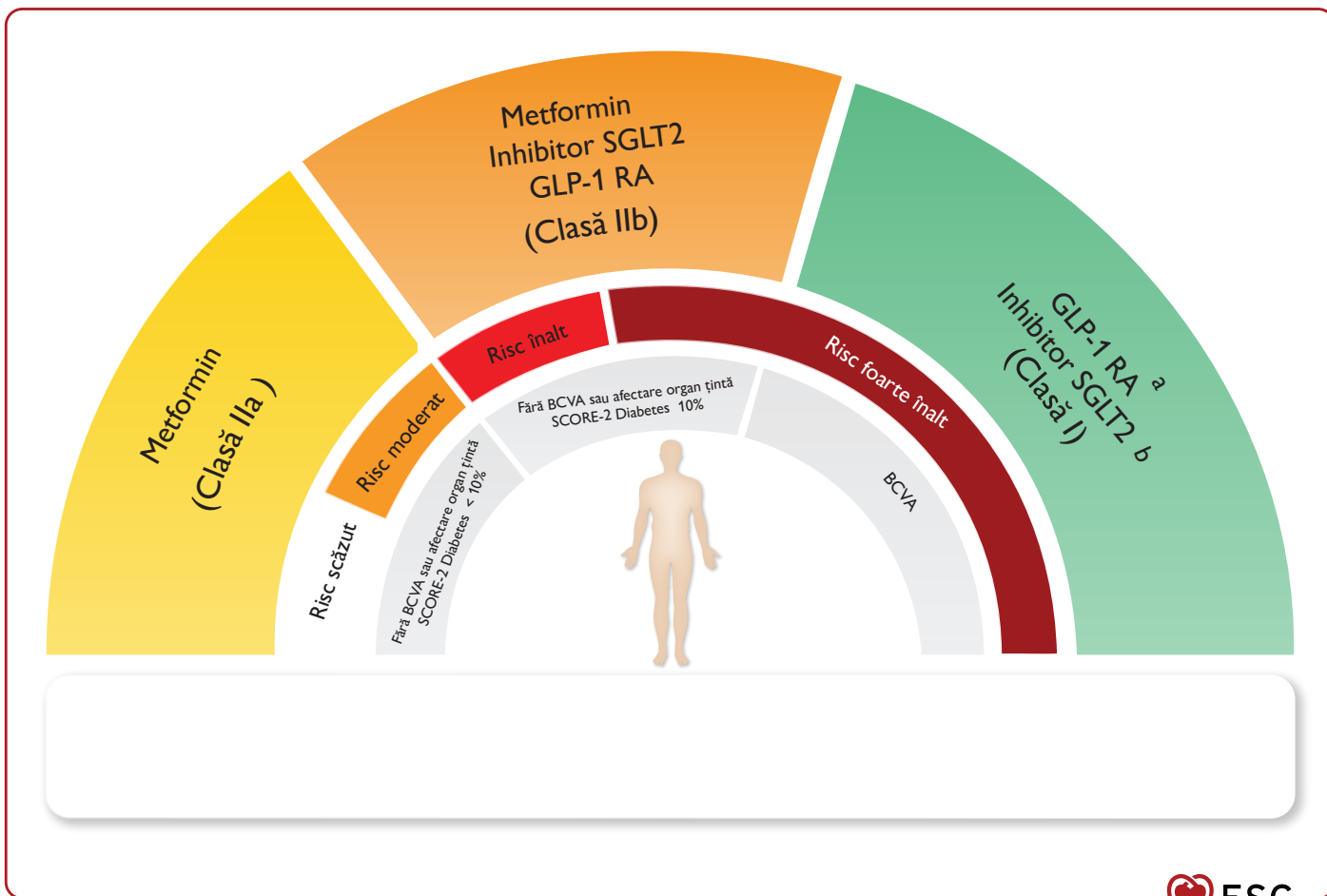
### 5.3.5. Implicațiile rezultatelor din studiile cu obiectiv cardiovascular ale medicației hipoglicemice

Începând cu rezultatele trialului EMPA-REG OUTCOME în 2015, s-a acumulat o cantitate tot mai mare de dovezi din multe trialuri CVOT ale medicamentelor hipoglicemice pentru pacienții cu DZ tip 2 care indică beneficii CV provenite de la utilizarea selectată a inhibitorilor SGLT2 și GLP-1 RA la pacienții cu BCVA. Rezultatele combinate obținute din CVOT folosind GLP-1 RA și inhibitorii SGLT2 susțin primordialitatea recomandării lor pentru toți pacienții cu DZ tip 2 și BCVA asociat, cu astfel de considerații făcute independent de deciziile privind managementul glicemic (*Figura 7 și 8*) La fel ca în cazul DZ tip 2 care informează prescrierea statinelor, terapiei antitrombotice, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/blocaților receptorilor de angiotensină II (ARB), și altor terapii de reducere a riscului CV, independent de considerațiile glicemice, același lucru ar trebui să se aplice acum și la prescrierea inhibitorilor SGLT2 și/sau RAGLP-1.

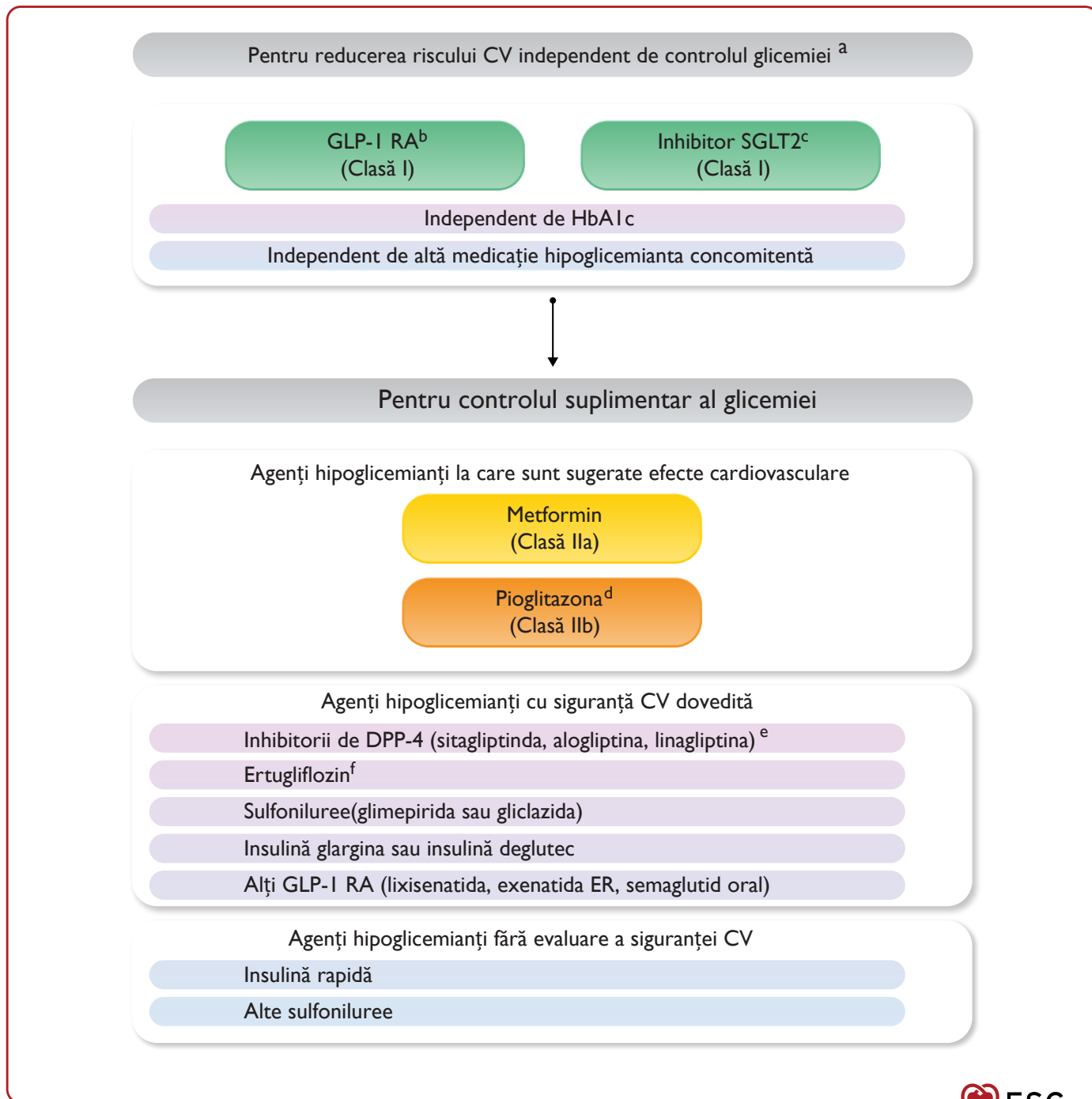
Mecanismul beneficiului CV al noilor medicații hipoglicemice cu eficacitate dovedită nu sunt pe deplin elucidate. Pentru agoniștii de recep-

tori GLP-1, eficacitatea CV este reprezentată de reducerea riscului de evenimente legate de BCVA.<sup>164</sup> În timp ce empagliflozina și canagliflozina au îmbunătățit riscul compus din deces de cauza CV, IMA și accident vascular cerebral, toți inhibitorii de SGLT2 au redus evenimentele legate de insuficiența cardiacă (Secțiunea 7) și progresia bolii renale (Secțiunea 9)<sup>155,190</sup> Astfel, inhibitorii de SGLT2 sunt recomandați pentru reducerea spitalizărilor datorate insuficienței cardiace la pacienții cu DZ tip 2 cu sau

la risc de IC sau care au BRC. La pacienții cu DZ tip 2 nou diagnosticat fără BCVA sau alți factori de risc CV majori care sunt la risc CV scăzut sau moderat, alți factori decât cei care au legătură cu riscul CV și boală renală ar putea avea un rol mai important în alegerea medicației hipoglicemice, cum ar fi accesibilitatea, efectele adverse, efectele asupra greutateii, toleranța și ușurința în utilizare.



**Figura 7** Tratamentul de reducere a glicemiei la pacienții cu diabet de tip 2 pentru a reduce riscul cardiovascular bazat pe prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice/leziunilor severe ale organelor țintă și estimarea riscului de boală cardiovasculară pe 10 ani prin SCORE2-Diabet. BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; BCV, boală cardiovasculară; GLP-1 RA, agonist al receptorului peptidului asemănător glucagonului de tip 1; s.c., subcutanat; SGLT2, inhibitor al co-transportorului de tip 2sodiu-glucoză; DZ TIP 2, diabet zaharat de tip 2; LOT, leziunea organelor țintă.



**Figura 8.** Tratatamentul hipoglicemiant pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică pentru reducerea riscului cardiovascular. BRC – boală renală cronică; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidil peptidaza-4; RFG – rată de filtrare glomerulară; GLP-1 RA – antagoniști de receptori glucagon-like peptid-1; HbA1c – hemoglobină glicozilată; MACE, evenimente cardiovasculare majore; s.c., subcutanat; GLT2, cotransportor 2 sodiu-glucoză; DZ tip 2, diabet zaharat tip 2.

<sup>a</sup> La pacienții cu BCVA și DZ tip 2 se recomandă tratamentul cu GLP1-RA și inhibitori de SGLT2 cu efect dovedit în reducerea riscului cardiovascular, independent de HbA1c și de medicația hipoglicemiantă concomitentă. Dacă este necesar un control suplimentar al glicemiilor, tratamentul cu metformin ar trebui luat în considerare și tratamentul cu pioglitazonă ar putea fi utilizat. <sup>b</sup> Agoniștii GLP-1 RA cu efecte cardiovasculare dovedite sunt: liraglutida, semaglutida s.c., dulaglutida, efpeglenatida. <sup>c</sup> Inhibitorii de SGLT2 cu efect CV dovedit sunt : empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin. <sup>d</sup> Pioglitazona nu are trebui utilizată la pacienții cu insuficiență cardiacă; utilizarea în BRC necesită precauție întrucât creșterea volumului intravascular și insuficiența cardiacă sunt frecvente la eGFR redus. <sup>e</sup> Inhibitorii DPP-4 nu ar trebui folosiți la pacienți cu GLP-1RA. <sup>f</sup> Ertugliflozin în studiul VERTIS VB a arătat siguranță cu privire la MACE, dar niciun beneficiu.



**Tabel 8 de recomandări** – Recomandări pentru tratamentul hipoglicemiant la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică pentru reducerea riscului cardiovascular

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Este recomandată prioritizarea utilizării de agenți hipoglicemianți cu beneficiu CV dovedit <sup>cd</sup> , urmate de agenți cu siguranță CV în favoarea celor fără beneficiu și siguranță CV dovedite.	I	C
<b>Inhibitorii de co-transportor sodiu-glucoză 2</b>		
Inhibitorii de SGLT2 cu beneficiu CV dovedit <sup>c</sup> sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA pentru reducerea evenimentelor CV, independent de HbA1c de pornire sau cea țintă și independent de medicația concomitentă hipoglicemiantă. <sup>71,150-152,155,189</sup>	I	A
<b>Agoniștii de receptor glucagon-like peptid-1</b>		
Agoniștii de receptor GLP-1 cu beneficiu CV dovedit <sup>d</sup> sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA pentru reducerea evenimentelor CV, independent de HbA1c de pornire sau țintă și independent de medicația concomitentă hipoglicemiantă. <sup>70,72,161,163,164</sup>	I	A
<b>Altă medicație hipoglicemiantă cu rol în reducerea riscului cardiovascular</b>		
Dacă este necesar un control glicemic suplimentar, metformin ar trebui luat în considerare la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA.	IIa	C
Dacă este necesar un control glicemic suplimentar, pioglitazona ar putea fi luată în calcul la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA fără IC. <sup>165</sup>	IIb	B

BCVA, boala cardiovasculară aterosclerotică; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidil peptidaza 4; GLP1-RA, agoniști de receptor glucagon-like peptid-1; HbA1c, hemoglobină glicozilată; IC, insuficiență cardiacă; s.c., subcutanat; SGLT2,

<sup>a</sup> Clasa de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență

<sup>c</sup> Empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina

<sup>d</sup> Liraglutida, semaglutida s.c., dulaglutida, efpeglenatida

<sup>e</sup> Metformin, pioglitazona, inhibitori de DPP-4 (sitagliptina, alogliptina, linagliptina), glimepirida, gliclazida, insulina glargina, insulina deglutec, ertugliflozin, lixisenatida, exenatida (cu eliberare lentă), semaglutida oral

**Tabel 9 de recomandări** – Recomandări pentru tratament hipoglicemiant la pacienții cu diabet zaharat tip 2 fără boală cardiovasculară aterosclerotică sau afectare de organ țintă pentru reducerea riscului cardiovascular

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu DZ tip 2 fără BCVA sau afectare severă de organ țintă <sup>c</sup> la risc scăzut sau moderat, tratamentul cu metformin ar trebui luat în considerare pentru reducerea riscului cardiovascular. <sup>183</sup>	IIa	C
La pacienții cu DZ tip 2 fără BCVA sau afectare severă de organ țintă <sup>c</sup> la risc înalt sau foarte înalt, tratamentul cu metformin ar putea fi luat în considerare pentru reducerea riscului CV.	IIb	C
La pacienții cu DZ tip 2, fără BCVA sau afectare severă de organ țintă, dar cu un risc de boală CV la 10 ani calculat <sup>d</sup> ≥ 10%, tratamentul cu un inhibitor de SGLT2 sau GLP-1 RA ar putea fi luat în considerare pentru reducerea riscului CV. <sup>155,164</sup>	IIb	C

BCVA, boală aterosclerotică cardiovasculară; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; RFG, rata filtrării glomerulare; GLP-1 RA, agoniști de receptor glucagon-like peptid-1; SGLT2, co-transportor 2 sodiu-glucoză; DZ tip 2, diabet zaharat tip 2; LOT, leziune organ țintă; RACU (UACR), raport albumina-creatinină urinară

<sup>a</sup> Clasa de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență

<sup>c</sup> Afectare de organ țintă severă definită ca RFG < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> indiferent de prezența albuminuriei, 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> și microalbuminurie (RACU 30-300 mg/g; stadiu A2); sau proteinurie (RACU > 300 mg/g; stadiu A3); sau prezența bolii microvasculare în cel puțin trei teritorii [ex: microalbuminurie (stadiu A2) plus retinopatie plus neuropatie]

<sup>d</sup> Utilizând SCORE 2-Diabetes

## 5.4. Tensiunea arterială și diabetul

Recent, în studiile observaționale ESC/EURObservational Research Programme (EORP) EUROASPIRE, istoricul de hipertensiune a fost prezent la 80% din bărbații și 87% din femeile cu diabet zaharat cunoscut și la 74% din bărbații și 81% din femeile cu diabet zaharat nou diagnosticat cu istoric de boală coronariană. <sup>191</sup>

### 5.4.1. Screening și diagnostic

Măsurarea regulată a TA în condiții standardizate este obligatorie la toți pacienții cu diabet. (Figura 9; Tabel 8). Hipertensiunea ar trebui confirmată la ambele brațe utilizând mai multe măsurători, inclusiv în zile separate. <sup>48,157</sup> La pacienții cu BCV și valori > 180/110 mmHg, diagnosticul de hipertensiune este rezonabil și la o singură vizită. <sup>192</sup> Detalii despre măsurarea TA sunt sumarizate comprehensiv în Ghidul European de Hipertensiune: 2018 ESC/European Society of Hypertension (ESH) Guidelines for the management of arterial hypertension și în [Supliment de date online, Secțiunea 2.6.1](#). <sup>193</sup>

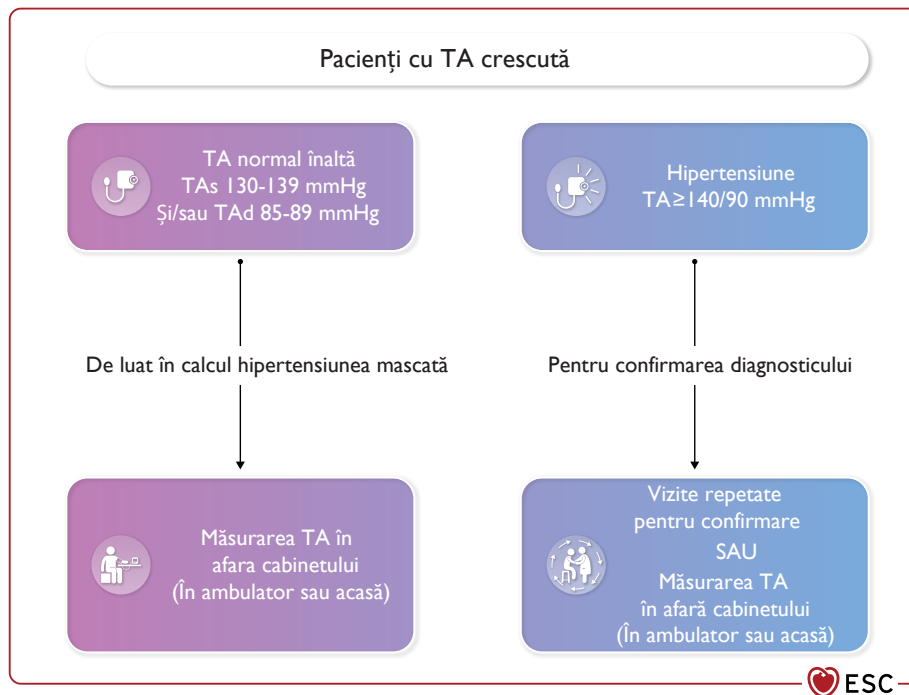
### 5.4.2. Țintele terapeutice

Studiile randomizate au dovedit beneficiul (reducerea accidentului vascular cerebral, evenimentelor coronariene, bolii renale) scăderii TA sistolice < 140 mmHg și TA diastolică < 90 mmHg la pacienții cu diabet. Totuși, TA optimă țintă la pacienții cu diabet este încă un subiect de dezbatere. Studiul UKPDS, un studiu de urmărire pe 10 ani, nu a raportat niciun beneficiu din perioada anterioară de control riguros al TA în ceea ce privește evenimentele macrovasculare, mortalitatea și complicațiile microvasculare, în timp ce diferențele inițiale de TA între grupuri nu au mai fost menținute. <sup>132</sup> Studiile clinice randomizate care au evaluat beneficiile și riscurile unor strategii de tratament antihipertensiv mai agresive comparativ cu cele standard sunt sumarizate în [Suplimentul de date online, Tabelul S10](#).

Într-o metaanaliză a studiilor clinice randomizate implicând pacienți cu diabet sau pre-diabet, o scădere a tensiunii arteriale sistolice la < 135 mmHg comparativ cu un control mai puțin intens al TA a redus RR al mortalității de orice cauză cu 10% (OR 0,90, 95% CI, 0,83-0,98), în timp ce un control mai intens al TA (< 130 mmHg) a fost asociat cu o reducere mai mare a accidentului vascular cerebral, dar nu a redus alte evenimente. <sup>194,195</sup> Similar, tratamentul anti-hipertensiv a redus semnificativ mortalitatea la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, boala coronariană, insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral cu o TA sistolică medie de 138 mmHg, în timp ce doar accidentul vascular cerebral a fost redus semnificativ cu o TA sistolică medie de 122 mmHg comparativ cu valori TA mai ridicate. Astfel, de reducerea TA sistolice < 130 mmHg pot beneficia pacienții cu un risc particular înalt de evenimente cerebrovasculare, cum ar fi cei cu istoric de accident vascular cerebral. <sup>193,194,196-200</sup> Cu toate acestea, TA sistolică > 140 mmHg sau TA sistolică < 120 mmHg au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente adverse renale la pacienții cu diabet comparativ cu cei fără diabet și cu risc cardiovascular înalt. <sup>199-200</sup>

Ghidul 2018 ESC/ESH pentru managementul hipertensiunii arteriale recomandă ca la toți pacienții cu diabet, TA la cabinet sa aibă ca țintă o TA sistolică de 130 mmHg, și mai scăzută dacă este tolerată, dar nu < 120 mmHg; TA diastolică ar trebui sa fie < 80 mmHg, dar nu < 70 mmHg. <sup>193</sup> La pacienții mai în vârstă (> 65 ani), TA sistolică țintă ar trebui să fie 130-140 mmHg, dacă este tolerată. <sup>193</sup> Cu toate acestea, datele mai recente contestă aceste recomandări pentru toți pacienții cu diabet și subliniază o posibilă necesitate pentru niveluri țintă mai individualizate. <sup>157,203,204</sup>

Ghidul 2021 ESC de prevenție recomandă o TA sistolică țintă a tratamentului în intervalul 120-130 mmHg la pacienții cu diabet, cu TA sistolică mai mică acceptată dacă este tolerată până la vârsta de 69 de ani. <sup>48</sup> La pacienții cu vârstă (> 70 ani, valori ale TA sistolice < 140 mmHg, coborând până la 130 mmHg, sunt recomandate dacă sunt tolerate. TA diastolică țintă < 80 mmHg este recomandată pentru toți pacienții tratați.



**Figura 9.** Screening-ul și diagnosticul hipertensiunii la pacienții cu diabet zaharat. TA, tensiune arterială; TAs, tensiune arterială sistolică; TAd, tensiune arterială diastolică. Figura adaptată din Williams et al. 2018.<sup>193</sup>

**Tabelul 8 Măsurarea tensiunii arteriale**

Măsurarea TA la vizita inițială și la fiecare vizită de urmărire (la fiecare vizită medicală de rutină)

Pacienții trebuie așezați confortabil într-un mediu liniștit pentru 5 minute înainte de începerea măsurării TA

Trei măsurători ale TA trebuie înregistrate, la 1-2 minute distanță, și măsurători suplimentare dacă primele două diferă cu > 10 mmHg. TA este înregistrată ca o medie a ultimelor două măsurători ale TA.

Se măsoară TA la 1 minut și la 3 minute după ridicarea în ortostatism din poziție șezândă la toți pacienții la vizita inițială pentru a exclude hipotensiunea ortostatică; TA măsurată întins și în ortostatism trebuie luată în considerare la vizitele ulterioare.

Măsurarea TA în afara cabinetului cu monitorizare în ambulator și/sau la domiciliu ar trebui să fie implementată când este fezabil.

Hipertensiunea arterială mascată trebuie luată în considerare la pacienții cu tensiuni arteriale normale sau normal-înalte la cabinet, dar cu afectare de organ țintă sau la risc cardiovascular înalt.<sup>193</sup>

TA - tensiune arterială

### 5.4.3. Managementul hipertensiunii arteriale

#### 5.4.3.1. Efectele intervenției asupra stilului de viață și scăderii în greutate

Dietele bogate în fructe, legume, și produse lactate sărace în grăsimi, cum ar fi dietele Mediteraneene și „Abordări Alimentare pentru a Stopa Hipertensiunea Arterială” (inclusiv reducerea sodiului < 100 mmol/zi și creșterea consumului de potasiu) îmbunătățesc controlul TA.<sup>205-207</sup>

Antrenamentul pe termen lung cu exerciții fizice reduce modest, dar semnificativ TAs (cu ~7 mmHg) și TAd (cu ~5 mmHg). Ideal, o recomandare de exerciții cu scopul de a reduce TA la indivizi cu TA normală sau HTA ar trebui să includă o combinație dintre cele aerobe, predominant, suplimentate cu antrenamente de exerciții de rezistență dinamică.<sup>208</sup>

#### 5.4.3.2 Tratamentele farmacologice la pacienții cu diabet

Dacă TAs la cabinet este TAs ≥ 140 mmHg și/sau TAd ≥ 90 mmHg, terapia farmacologică este necesară în combinație cu tratamentul non-farmacologic. Se recomandă să se inițieze o terapie combinată.<sup>48</sup> Toate medicamentele ce reduc TA pot fi folosite, dar dovezile recomandă cu tărie să se utilizeze un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (IECA, sartani), în special la pacienții cu dovezi pentru afectarea de organ (albuminurie și hipertrofie ventriculară stângă).<sup>213-216</sup> Cu toate acestea, într-o meta-analiză recentă, s-a

arătat că inhibitorii SRA nu sunt superiori altor clase de medicamente antihipertensive în ceea ce privește riscul total cardiovascular, mortalitatea sau afectarea renală.<sup>217</sup>

Controlul TA necesită de cele mai multe ori asocierea mai multor clase de medicamente, cu o combinație între un inhibitor SRA și un blocant de canal de Ca sau diuretic; asocierea unui IECA cu sartan nu este recomandată.<sup>193</sup> Se poate lua în considerare medicația betablocantă în orice pas terapeutic când există o indicație clară, spre exemplu insuficiența cardiacă, angina, post-IMA, FiA, sau paciențele mai tinere care plănuiesc să aibă o sarcină.<sup>193</sup> O singură pastilă care să conțină o combinație de 2 sau mai multe clase de medicamente în doză fixă ar trebui să fie luată în considerare pentru a crește aderența la tratament și pentru a atinge precoce un control al TA.<sup>48,219</sup>

În hipertensiunea arterială aparent rezistentă (inclusiv cea cauzată de excesul de mineralocorticoizi) la pacienții cu IC cu fracție de ejeție prezervată (61% dintre diabetici; analiză post-hoc a studiului PARAGON-HF {Eficacitatea și siguranța LCZ696 în comparație cu Valsartan pe Morbiditate și Mortalitate la pacienții cu Insuficiență Cardiacă cu Fracție de Ejeție Prezervată}) combinația sacubitril/valsartan a dovedit un control mai bun al TA față de valsartan.<sup>220</sup>

#### 5.4.3.3. Efectul medicației hipoglicemice asupra Tensiunii Arteriale

În studiile efectuate cu agoniștii de GLP-1 s-a observat la subiecți o scădere a TA, efect datorat în special scăderii în greutate. În terapia cu semaglutidă s-a observat o reducere a TA (TAs dependentă de doză: -1.3 până la -2.6 mmHg) și o ușoară creștere a AV (2 până la 2.5 bpm)<sup>72</sup>. Au fost observate efecte similare și în alte trialuri ale agoniștilor de GLP-1 și în date derivate din meta-analize.<sup>161,221,222</sup>

Se pare că iSGLT2 reduc TA mai mult decât agoniștii de GLP-1 fără a influența frecvența cardiacă.<sup>223-225</sup> O meta-analiză recentă care a inclus 7 trialuri randomizate a demonstrat că iSGLT2 au redus TA măsurată în ambulator pe 24 de ore în medie cu 3.6/1.7 mmHg (TAs/TAd), comparabil cu eficacitatea unei doze mici de hidroclorotiazida.<sup>224-226</sup>

#### 5.4.4 Aspectele specifice fiecărui sex

În general, diagnosticul și tratamentul hipertensiunii este asemănător între cele două sexe, cu excepția femeilor care își planifică sarcina sau a gravidelor; când unele medicamente, în special blocantele SRA pot avea efecte adverse asupra fătului, în special în fazele inițiale ale sarcinii.<sup>227</sup> Trebuie luată în considerare și influența contraceptivelor orale asupra TA.<sup>48</sup> Există câteva dovezi din studii randomizate care sugerează că țintele de TA în sarcină variază între 110 până la 135 mmHg TAs și 80 până la 85 mmHg TAd<sup>228</sup>. Această afirmație este susținută și de studiul

recent CHAP (Hipertensiunea Cronică și Sarcina) legat de hipertensiunea ușoară cronică din sarcină, în care 16% din femeile însărcinate au dezvoltat diabet.<sup>229</sup> Aplicarea unei ținte a TA <140/90 mmHg a fost asociată cu un prognostic mai bun al sarcinii fără a crește numărul de feți cu greutate mică pentru vârsta gestațională.

Femeile asociază variații mai mari ale TA și o proporție mai mare dintre acestea au HTA față de bărbații deja diagnosticați cu DZ tip 2, comparativ cu femeile și bărbații fără DZ tip 2 și, implicit, un control mai prost al TA.<sup>191,230</sup> Femeile, în special cele diabetice, sunt la un risc foarte înalt de a dezvolta IC cu FEVS prezervată, ca o manifestare a afectării de organ cauzată de hipertensiunea arterială.

**Tabelul 10 de recomandări - Recomandări pentru managementul tensiunii arteriale la pacienții cu diabet**

Recomandări	Clasă	Nivel
Screening-ul Hipertensiunii Arteriale		
Este recomandat ca pacienții diabetici să își monitorizeze regulat TA și să trateze HTA pentru a reduce riscul cardiovascular. <sup>193,232,233</sup>	I	A
Țintele terapeutice		
Terapia medicamentoasă a HTA este recomandată la toți pacienții diabetici atunci când TA măsurată în cabinet este $\geq 140/90$ mmHg. <sup>196,202,234,235</sup>	I	A
Se recomandă ca tratamentul anti-HTA al pacienților diabetici să se facă într-o manieră individualizată. TAs trebuie menținută la 130 mmHg sau <130 mmHg dacă este tolerată, dar nu <120 mmHg. La vârstnici (peste 65 de ani) se recomandă o țintă a TAs între 130-139 mmHg. <sup>196,236-238</sup>	I	A
O țintă a TAs <130 mmHg poate fi luată în considerare la pacienții diabetici care prezintă un risc crescut de evenimente cerebrovasculare pentru a reduce suplimentar riscul de AVC. <sup>194-198,239,240</sup>	IIb	B
Tratamentul și evaluarea		
Modificarea stilului de viață (scăderea în greutate la pacienții supraponderali, restricția consumului de alcool, regimul hiposodat, consumul crescut de legume, consumul de lactate cu conținut scăzut în grăsimi) este recomandată la pacienții diabetici și hipertensivi. <sup>205-207,210</sup>	I	A
Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă cu o combinație de inhibitor SRA și medicamente blocante de Canale de Calciu sau diuretic tiazidic/tiazidic-like. <sup>196,213-216,218,241</sup>	I	A
Automonitorizarea Tensiunii Arteriale ar trebui luată în considerare de către pacienții diabetici care au tratament antihipertensiv pentru a se asigura că TA este optim controlată. <sup>242</sup>	IIa	B
Monitorizarea Ambulatorie pe 24 de ore a Tensiunii Arteriale ar trebui luată în considerare pentru a obiectiva anumite pattern-uri anormale al TA, incluzând hipertensiunea nocturnă și dipping-ul nocturn redus sau inversat al TA și pentru a ajusta tratamentul antihipertensiv. <sup>243</sup>	IIa	B

TA, tensiune arterială; BCC, blocante ale canalelor de calciu; BRC, boală renală cronică; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; SRA, sistemul renina angiotensină; TAs, tensiune arterială sistolică.

<sup>a</sup> Clasa de recomandare, <sup>b</sup> Nivel de evidență, <sup>c</sup> În mod ideal la fiecare întâlnire

## 5.5. Lipidele și diabetul

O multitudine de anomalii ale lipidelor și apolipoproteinelor însoțesc diabetul. Componentele principale sunt: creșterea moderată pentru trigliceride (TG), lipoproteinele bogate în trigliceride (TRL) și colessterolul, creștere ușoară pentru lipoproteina cu densitate mică (LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol) și scăderea de lipoproteină cu densitate mare (HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol). Alte elemente constau în structura și funcția lipoproteinelor (ex: LDL mic și dens sau particulele de HDL). Aceleași anomalii sunt regăsite și la pacienții cu DZ tip 1, la care expunerea prelungită la dislipidemie ar putea induce ateroscleroză chiar din adolescență. În DZ tip 1, nivelul crescut de LDL-C este observat la pacienții cu glicemie necontrolată, în timp ce un nivel înalt de HDL-C poate fi pro-inflamator așadar aterogenic în loc de protector.<sup>244</sup> În DZ tip 1 bine controlat, nivelul de HDL-C tinde să fie normal (sau puțin crescut), așa cum sunt și trigliceridele serice.

### 5.5.1. Țintele terapeutice

Studiile epidemiologice au arătat că valori crescute ale LDL-C și non-HDL-C și valori scăzute ale HDL-C sunt asociate cu un risc crescut de eveniment CV și mortalitate la pacienții cu sau fără diabet.<sup>246</sup> Studiile randomizate cu agenții hipolipemianți la pacienții cu risc de evenimente CV (incluzând pacienții cu DZ tip 2) au demonstrat o reducere liniară și

proporțională a evenimentelor CV și a mortalității pentru fiecare 1 mmol de reducere a nivelului de LDL-C.<sup>247</sup> LDL-c este țintă primară a terapiei hipolipemianțe. O țintă secundară a HDL-C ar trebui luată în considerare la pacienții cu diabet și dislipidemie mixtă, deși datele din studiile intervenționale sunt limitate. Țintele terapeutice diferă în rândul pacienților cu diabet în funcție de riscul CV (Secțiunea 4; Figura 10)<sup>48</sup>. Din cauza lipsei dovezilor, nu se pot face recomandări clare pentru pacienții cu DZ tip 2 la risc CV scăzut.

## 5.5.2. Agenți hipolipemianți

### 5.5.2.1. Statinele

Statinele rămân tratamentul de prima linie pentru reducerea LDL-c la pacienții cu diabet și dislipidemie, datorită eficienței în prevenția evenimentelor CV și reducerea mortalității CV, fără diferențe între sexe.<sup>248-249</sup>

Statinele de intensitate mare (rosuvastatina și atorvastatina) sunt indicate la pacienții cu diabet și risc CV înalt și foarte înalt, întrucât scad LDL-C cu 40-63% și reduc semnificativ incidența complicațiilor majore cerebrale și coronariene.<sup>250</sup> Efectul benefic depășește potențialul efect diabetogenic al acestor medicamente, estimat la 9% în creșterea riscului de apariția diabetului, mai ales la pacienții vârstnici și la cei care erau deja la risc de a dezvoltă diabet.<sup>253-255</sup> Aceleași beneficiu a fost observat atât în DZ tip 1 cât și în DZ tip 2.

Statinele sunt sigure și în general bine tolerate. Efecte adverse subiective (oboseală, mialgii și simptome ale sistemului nervos) sunt mai frecvente decât cele obiective, datorită efectului nocebo, femeile acuzând mai des efecte adverse decât bărbații.<sup>256</sup> În majoritatea cazurilor de miopatie sau rabdomioliza, există interacțiuni medicamentoase care implică doze de statină mai mari decât cele standard sau o combinație cu gemfibrozil.<sup>200</sup> Dovezile arată că 70-90% din pacienții care raportează intoleranță la statine pot să o tolereze atunci când tratamentul este reluat.<sup>257</sup>

### 5.5.2.2. Ezetimib

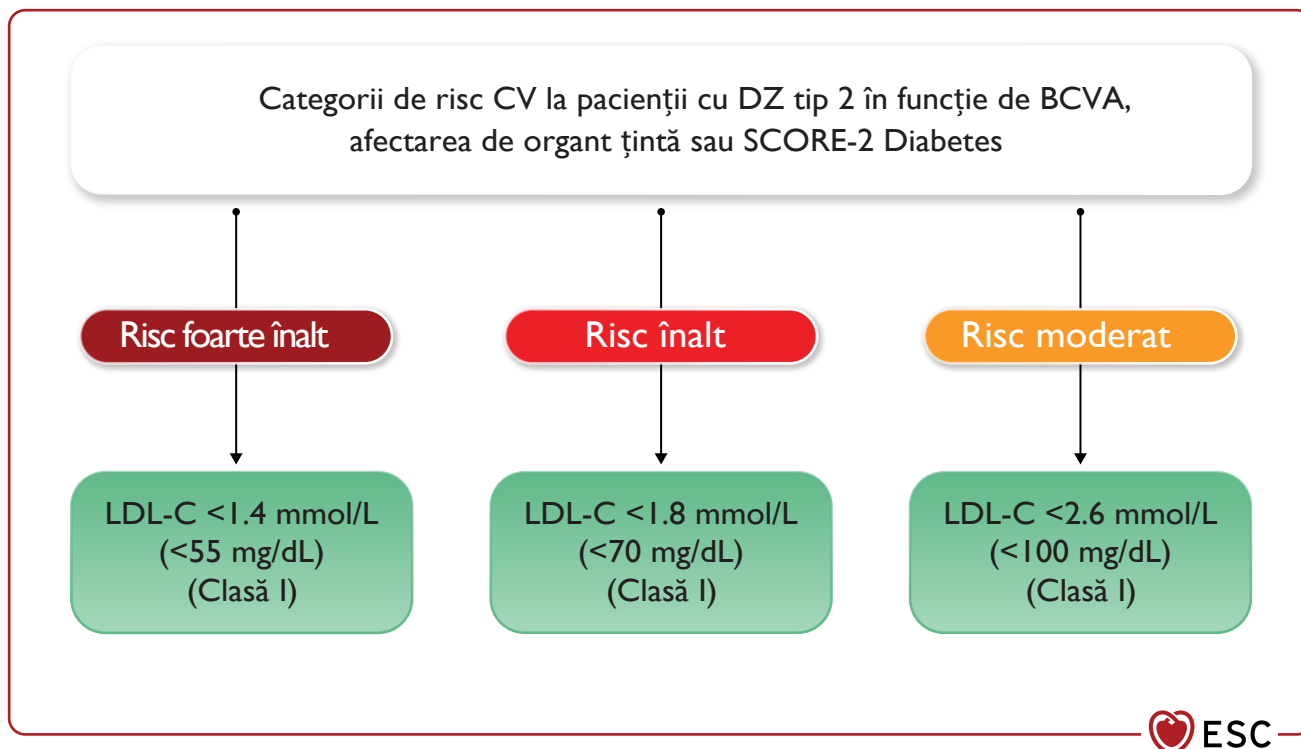
Scăderea LDL-c poate fi făcută suplimentar prin adăugarea de ezetimibe la statină, prin reducerea absorbției de colesterol din ileon.<sup>258</sup> Studiul IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy Internațional Trial : Îmbunătățirea reducerii evenimentelor : Studiu internațional de eficacitate a Vytorin) a arătat reducerea evenimentelor cardiovasculare adverse majore (compuse din deces de cauza CV, IMA non-fatal, angină instabilă necesitănd respitalizare, revascularizare coronariană la  $\geq 30$  de zile după randomizare sau accident vascular non-fatal). Astfel, combinația ezetimib și statină este recomandată la pacienții cu diabet și SCA recent în special când ținta LDL-c <1.4 mmol/L (55mg/dl) este necesară dar nu este atinsă doar cu statină în monoterapie. Tinerii cu DZ tip 1 au absorbție crescută a colesterolului, așa cum a fost demonstrat într-un studiu recent, sugerând o eficacitate crescută a ezetimibului la aceasta populație, pentru care însă sunt necesare studii dedicate randomizate.<sup>261</sup>

### 5.5.2.3 Inhibitorii de proprotein convertază subtilisin/kexin tip 9

Inhibitorii de proproteină convertază subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) evolocumab și alirocumab sunt anticorpi monoclonali care reduc semnificativ nivelul plasmatic de LDL-c, prin acțiune la nivelul proteinei implicată în reglarea receptorului LDL la nivel hepatocitar.<sup>262</sup>

Administrați în combinație cu statină în doză maximă (cu sau fără ezetimib), inhibitorii de PCSK9 reduc semnificativ MACE în subgrupurile de pacienți cu diabet și boală aterosclerotică cardiovasculară înrolați în studiile FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) și ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab)<sup>263,264</sup>. În particular, evolocumab a redus cu 17% RR al endpoint-ului primar compus din deces de cauză cardiovasculară, IM, accident vascular cerebral, spitalizare pentru angină instabilă ori revascularizare coronariană, la pacienții cu diabet incluși în studiul FOURIER (HR 0.83; 95% CI, 0.75–0.93; p=0.0008)<sup>263</sup>. Comparativ cu placebo, evolocumab a redus semnificativ și alte lipide aterogene (trigliceridele, nonHDL-c, particulele de apolipoproteina B) la pacienți cu diabet și dislipidemie mixtă înrolați în studiile BANTING (Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults with Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia) și BERSON (Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination with Statin Therapy in Adults with Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia).<sup>265,266</sup>

Alirocumab a redus semnificativ rata unui compozit format din deces de cauză cardiovasculară, IM, accident vascular cerebral sau spitalizare



**Figura 10.** Țintele recomandate pentru lipoproteine-colesterol în funcție de categoriile de risc cardiovascular la pacienții cu DZ tip 2. BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; CV, cardiovascular; LDL-C, lipoproteină cu densitate scăzută; AOT - afectare de organ țintă; DZ tip 2, diabet zaharat tip 2

pentru angină pectorală instabilă într-un subgrup de pacienți cu SCA și DZ tip 2 (n=5444) din studiul ODYSSEY OUTCOMES<sup>267</sup>. Alirocumab, adăugat peste doza maximă tolerată de statină a fost de asemenea mai eficient decât ezetimib, fenofibrat sau alte terapii hipolipemice în reducerea nonHDL-c și a altor lipide aterogene la pacienți cu diabet înrolați în studiul ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia).<sup>268</sup>

O metaanaliză a lui Khan nu a identificat o asociere semnificativă între inhibitorii de PCSK9 și caz nou de diabet (HR 1.00; 95% CI, 0.93– 1.07; p = 0.96; I<sup>2</sup> = 0%), confirmând însă un risc modest de diabet la terapia cu statine (HR 1.10; 95% CI, 1.05–1.15; P < 0.001; I<sup>2</sup> = 0%).<sup>269</sup>

#### 5.5.2.4. Fibratții și alte terapii de reducere a trigliceridelor

Utilizarea fibraților pentru a reduce nivelul de TG este relativ limitată din cauza riscului de miopatie când se asociază cu statine și a beneficiului scăzut demonstrat în studii clinice randomizate, excluzând analiza subgrupurilor ce au inclus subiecți cu nivel foarte crescut de TG<sup>200,270,271</sup>. Pemafibratul este un modulator selectiv nou al receptorului activat proliferator de peroxizom cu un profil risc-beneficiu superior față de fibratții convenționali.<sup>272</sup> Un studiu de fază 3 care investiga eficacitatea pemafibratului în prevenția MACE la pacienți cu diabet s-a terminat precoce prin inutilitate.<sup>273</sup>

Dacă TG rămân crescute inclusiv după terapia cu statine, icosapent etil, un ester stabil al acidului eicosapentaenoic, poate fi preferat față de alți acizi grași omega 3 la o doză de 2g de două ori pe zi, datorită impactului favorabil pe rezultatele cardiovasculare raportate în studiul REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl— Intervention Trial) unde beneficiul a fost consistent la pacienții cu (58%) și fără diabet (p=0.29).<sup>274</sup> Acest beneficiu a rămas semnificativ chiar considerând o ușoară creștere a LDL-c și a proteinei C reactive înalt specifice secundare efectului uleiului mineral din brațul placebo.<sup>275,276</sup>

### 5.5.3. Noi terapii hipocolesterolemiante

#### 5.5.3.1. Inclisiran

Inclisiran inhibă sinteza hepatică de PCSK9 având un efect de lungă durată.<sup>277</sup> Pacienții în tratament cu statine cu nivel crescut de LDL-c și boală aterosclerotică cardiovasculară sau cel puțin cu risc echivalent cardiovascular, incluși în două studii de fază 3 ORION-10 și ORION-11 (Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol) au obținut o reducere suplimentară de 50% a LDL-c cu inclisiran.<sup>278</sup> Beneficiul a fost impor-

tant la pacienții cu diabet în ambele studii, iar obiectivele de prognostic cardiovascular sunt testate în prezent într-un studiu de fază 3 care înrolează pacienți cu boală aterosclerotică cardiovasculară (ORION-4).<sup>279</sup>

#### 5.5.3.2. Acidul bempedoic

Acidul bempedoic este un prodrug care reduce sinteza de colesterol prin inhibarea adenozin trifosfat (ATP)-citraturii, având reacții adverse musculoscheletale minore<sup>280</sup>. În studiul CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Harmony, la pacienți cu boală aterosclerotică cardiovasculară sau hipercolesterolemie familială, adăugarea de acid bempedoic la statine a redus semnificativ nivelul de LDL-c (-16.5%), cu rezultate consistente în subgrupul de pacienți cu diabet (-19.1%).<sup>267</sup> Acidul bempedoic nu induce cazuri noi de diabet sau agravarea diabetului preexistent așa cum arată alte metaanalize<sup>281</sup>. Pacienții cu risc cardiovascular înalt care nu au putut sau dorit să ia statine au fost incluși în studiul CLEAR Outcomes și randomizați pe acid bempedoic sau placebo. Dintre cei 6992 pacienți repartizați pe brațul activ al studiului, 45% au avut DZ tip 2. Acidul bempedoic s-a asociat cu o incidență semnificativ mai mică a endpoint-ului primar format din deces de cauză cardiovasculară, IM nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal sau revascularizare coronariană dar și cu o incidență crescută pentru evenimente adverse (gută, colestază) după o urmărire de 40.6 luni. De notat, datele erau proaspăt publicate anterior finalizării acestui ghid și astfel nu au putut fi incluse<sup>282</sup>.

**Tabelul 11 de recomandări– Recomandări pentru managementul dislipidemieii la pacienții cu diabet zaharat**

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Ținte lipidice</b>		
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc cardiovascular moderat se recomandă ținta LDL-c < 2.6mmol/L (<100mg/dl). <sup>248,249</sup>	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc cardiovascular înalt se recomandă ținta LDL-c < 1.8mmol/L (<70mg/dl) și o reducere a LDL-c cu cel puțin 50%. <sup>248,249</sup>	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc cardiovascular foarte înalt se recomandă ținta LDL-c < 1.4mmol/L (<55mg/dl) și o reducere a LDL-c cu cel puțin 50%. <sup>248,249</sup>	I	B

La pacienții cu DZ tip 2, se recomandă un obiectiv secundar cu ținta non-HDL-c <2.2mmol/L (<85mg/dl) la risc cardiovascular foarte înalt și <2.6mmol/L (<100mg/dl) la risc cardiovascular înalt. <sup>283-285</sup>	I	B
<b>Terapia hipolipemiantă</b>		
Statinele sunt recomandate ca medicație de primă linie pentru reducerea LDL-c la pacienții cu diabet și valori crescute de LDL-c. Administrarea statinelor se bazează pe profilul cardiovascular al pacienților și al țintelor de LDL (sau nonHDL-c). <sup>247-249</sup>	I	A
Un inhibitor de PCSK9 este recomandat la pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt, cu valori persistente crescute de LDL-c în ciuda tratamentului cu doza maxim tolerată de statină, în combinație cu ezetimib sau la pacienți cu intoleranță la statină. <sup>267,286</sup>	I	A
Dacă ținta de LDL-c nu este atinsă cu statine, se recomandă combinația cu ezetimib. <sup>259,260</sup>	I	B
Dacă terapia cu statină nu e tolerată indiferent de doză (inclusiv la reinițiere), se poate lua în considerare adăugarea de inhibitor de PCSK9 la ezetimib. <sup>287,288</sup>	Ila	B
Dacă terapia cu statină nu e tolerată indiferent de doză (inclusiv la reinițiere), se poate lua în considerare adăugarea de ezetimib. <sup>259,260</sup>	Ila	C
Doza mare de icosapent etil (2g de două ori pe zi) poate fi considerată în combinație cu statină la pacienți cu hipertrigliceridemie. <sup>c,274</sup>	Ilb	B

DZ, diabet zaharat; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein-cholesterol; PCSK9, proprotein convertază subtilisin/kexin tip 9.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență

<sup>c</sup> Hipertrigliceridemie: trigliceride 150-499mg/dl, conform includerii în studiul REDUCE-IT.

## 5.6 Terapia antitrombotică și diabetul zaharat

Mai multe mecanisme contribuie la activarea plachetară și coagulare în diabet (Figura 11). Farmacologia diversilor agenți antitrombotici poate fi găsită în [Suplimentul date online, Secțiunea 2.7 și Figura S1-5](#).

### 5.6.1. Pacienți fără istoric de boală aterosclerotică cardiovasculară simptomatică sau revascularizare

Cea mai mare metaanaliză din studii clinice randomizate cu 95000 de pacienți cu risc cardiovascular mediu (0.57% MACE/an) a inclus 3818 (4%) pacienți cu diabet. În întreaga cohortă, doza mică de acid acetilsalicilic (ASA) a redus semnificativ MACE comparativ cu grupul control (reducerea absolută de risc (RAR) 0.06%/an,  $p=0.0001$ ) concomitent cu creșterea sângerărilor majore extracraniene (0.10% vs 0.007%/an; creșterea RAR 0.03%/an,  $p<0.0001$ ; [Suplimentul date online Tabelul 11](#)).<sup>291</sup> Un profil asemănător risc-beneficiu a fost observat și în subgrupul cu pacienți diabetici ([Supliment date online Tabelul 11](#)).

ASCEND (Study of Cardiovascular Events in Diabetes) a fost cel mai mare studiu placebo controlat care a testat doza mică de ASA la pacienți cu DZ tip 1 sau 2 ( $n=15480$ ) fără boală cardiovasculară evidentă. Pe durata de 7.4 ani, ASA a redus semnificativ evenimentele vasculare majore versus placebo (8.5% vs 9.6%; RR 0.88; 95% CI, 0.79–0.90;  $P=0.01$ ; NNT=91; [Supliment date online, Tabelul S11](#)), cu un beneficiu relativ similar cu cel din metanaliza anterioară.<sup>291</sup> Tipurile 3-5 de hemoragii Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ([Supliment date online, Figura S6](#)) au apărut la 4.1% vs 3.2% dintre pacienții cu ASA respectiv placebo (RR 1.29; 95% CI, 1.09–1.52;  $P=0.003$ ; NNH=111). Sângerările majore datorate ASA au fost în special gastrointestinale, fără diferențe în ceea ce privește hemoragiile fatale, intracraniene și oculare. Raportul NNT/NNH a fost 0.8. Analiza subgrupurilor prespecificate, bazată pe riscul vascular inițial, a fost în concordanță cu populația totală ([Supliment date online, Figura S7](#)).

Beneficiul ASA în studiul ASCEND a fost deasupra statinelor (75% dintre pacienți) și/sau medicației antihipertensive (60% din pacienți)<sup>292</sup>. În mod consecvent, o metaanaliză recentă ce a inclus 18162 pacienți cu multipli factori de risc cardiovascular și fără boală aterosclerotică cardiovasculară (risc 1.7%/an) a arătat beneficiu semnificativ al ASA în doză mică, incremental al medicației hipolipemiantă și antihipertensive. Același lucru a fost observat și în subgrupul cu pacienți diabetici ([date suplimentare online, Tabelul S11](#))<sup>293</sup>.

O analiză de urmărire pe 9.2 ani a studiului ASCEND a exclus efectele negative ale ASA asupra incidenței demenței, cu o tendință de reducere (HR 0.89; 95% CI, 0.75–1.06) confirmată printr-o metaanaliză a trei mari

trialuri randomizate controlate (HR 0.92; 95% CI, 0.84–1.01;  $p=0.09$ ).<sup>294</sup>

Date multiple, observaționale și prospective sugerează scorul de calcu coronarian (SCC) drept un biomarker noninvaziv capabil să identifice pacienții asimptomatici cu sau fără diabet cu risc crescut de boală cardiovasculară aterosclerotică sau revascularizare care ar putea beneficia de ASA.<sup>295</sup> Studii în desfășurare testează relevanța SCC și a valorilor acestuia pentru îmbunătățirea prevenției primare, inclusiv la pacienții diabetici asimptomatici.<sup>296-298</sup>

Sumarizând, ASA (75-100mg/zi) poate fi luată în considerare în prevenția primului eveniment vascular sever la pacienți cu diabet fără istoric de boală aterosclerotică cardiovasculară sau revascularizare. Totuși, la pacienții cu diabet și boală aterosclerotică asimptomatică (inclusiv boală coronariană confirmată imagistic) și risc cardiovascular înalt, beneficiul net al inhibiției plachetare prin ASA poate fi crescut și astfel terapia necesită individualizare.

### Tabelul 12 recomandări – Recomandări pentru pacienții cu diabet fără istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică simptomatică sau revascularizare

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivelul <sup>b</sup>
<b>Ținte lipidice</b>		
La adulții cu DZ tip 2 fără istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică simptomatică sau revascularizare, ASA (75-100mg/zi) poate fi considerată pentru a preveni primul eveniment vascular sever, în absența unor contraindicații clare. <sup>c,292,293</sup>	Ilb	A

ASA, acid acetilsalicilic; DZ, diabet zaharat.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență

<sup>c</sup> Risc crescut de sângerare secundar unei hemoragii gastrointestinale sau ulcer peptic în ultimele 6 luni, boală hepatică activă (ciroză, hepatită acută) sau istoric de alergii la ASA.

### 5.6.2. Pacienți cu boală aterosclerotică cardiovasculară și/sau revascularizare fără indicație de anticoagulare pe termen lung

#### 5.6.2.1 Sindroame coronariene cronice

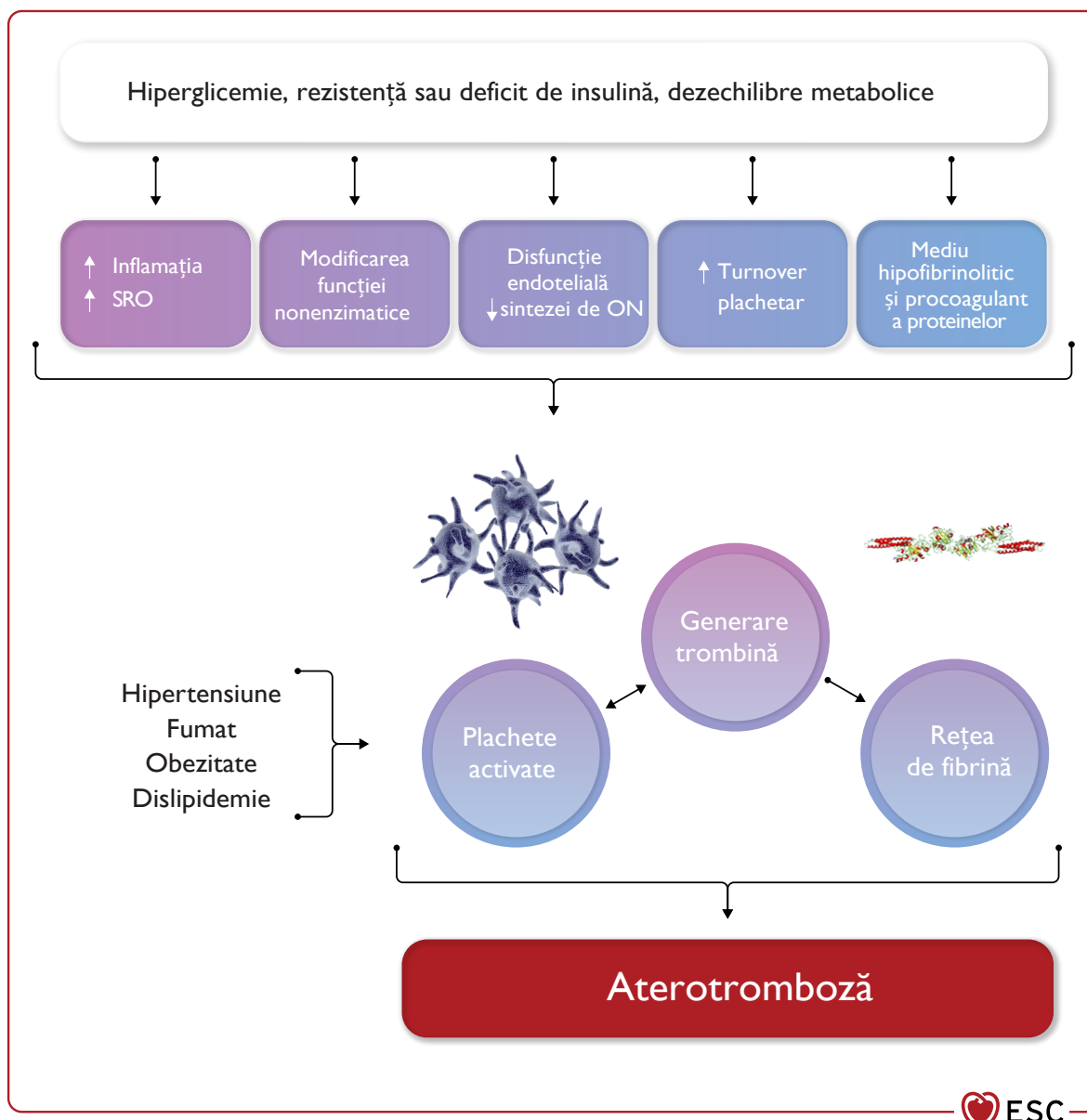
Pacienții cu diabet și boală coronariană semnificativă documentată sau cu revascularizare în antecedente au risc cardiovascular foarte înalt și au recomandare de doză mică de ASA (75-100mg/zi), deși lipsesc studiile randomizate ad hoc.<sup>48,299</sup> Atât studiul ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term) cât și CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS) au arătat eficacitate comparabilă a ASA în doză mică (75-100mg/zi) și a unei doze de 3-4 ori mai mare (300-325mg/zi) în sindroamele coronariene cronice (SCC) și SCA.<sup>300,301</sup>

Clopidogrelul poate fi o alternativă la pacienții cu intoleranță la ASA sau poate fi combinat cu doză mică de ASA (clopidogrel 75mg/zi și ASA 75-100mg/zi) ca dublă terapie antiagregantă plachetară (DAPT) la pacienți cu SCC cu intervenție coronariană percutană (PCI).

Studiul THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) a testat eficacitatea și siguranța adăugării la ASA (75-100mg/zi) a inhibitorului de P2Y12 ticagrelor (60mg x2/zi) sau placebo la 19220 pacienți cu diabet și istoric de PCI, bypass aortocoronarian (CABG) sau stenoză documentată ( $\geq 50\%$ ) în cel puțin o arteră coronară, fără istoric de IM sau accident vascular cerebral ([Supliment date online, Tabelul S11](#))<sup>302</sup>. Pe perioada unei urmăriri mediane de 3.3 ani, obiectivul primar de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral a arătat o reducere de 10% a RR la ticagrelor vs placebo, în timp ce hemoragiile majore și intracraniene au fost semnificativ mai mari. Subgrupurile pre-specificate anterior de CABG sau PCI au avut un profil risc-beneficiu asemănător cu cel al întregului studiu<sup>302,303</sup>. Raportul NNT/NNH a fost 1.5. Deci, adăugarea de ticagrelor la ASA presupune un profil risc-beneficiu nefavorabil în acest scenariu.

Studiul COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) a înrolat 27395 pacienți cu boală aterosclerotică cardiovasculară stabilă (IM în antecedente, boală coronariană simptomatică și/sau BAP). Combinația ASA în doză mică și rivaroxaban în doză foarte mică (2.5mg x2/zi) a fost superioară ASA și placebo pentru prevenția MACE (4.1% vs. 5.4%; HR 0.76; 95% CI, 0.66–0.86;  $P < 0.001$ ; NNT 77)<sup>304</sup>. Hemoragiile majore definite de Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază, dar nu și cele fatale sau intracraniene au fost crescute (1.9% vs. 3.1%; HR 1.70; 95% CI, 1.40–2.05;  $p < 0.001$ ; NNH 83), cu un raport NNT/NNH de 0.9 ([Supliment date online, Figura S7](#)). Profilul risc-beneficiu al subgrupului cu pacienți diabetici (38% dintre

Figura 11



**Figura 11.** Mecanisme care contribuie la alterarea activării plachetare și aterotromboză la pacienții cu diabet. ↑ crește; ↓ scade; ON, oxid nitric; SRO, specii reactive de oxigen.<sup>289,290</sup> Figura ilustrează determinații majore care contribuie la activarea plachetară favorizând aterotromboza la pacienții cu diabet. Un mediu proinflamator, modificări metabolice, disfuncție endotelială și turnover plachetar alterat generează o populație trombocitară caracterizată printr-o activitate sporită, creșterea producției de trombină și supresie a sistemului fibrinolic. Trombina eliberată de plachete și de novo prin activarea căii de coagulare amplifică suplimentar activarea trombocitară și determină formarea rețelei de fibrină, având astfel un rol esențial în creșterea riscului de tromboză la indivizii cu diabet.

pacienți) a fost similar cu cel al populației globale. Pe baza acestor date, adăugarea de rivaroxaban în doză foarte mică la ASA doză mică pentru prevenția pe termen lung a evenimentelor vasculare severe ar trebui luată în considerare la pacienți cu diabet și SCC sau BAP simptomatice fără risc de sângerare<sup>304,305</sup>. Datele sunt valabile pentru o expunere de 47 de luni la ASA și rivaroxaban în doză foarte mică; dincolo de această perioadă, continuarea terapiei se individualizează în funcție de fiecare pacient și cu evaluare regulată a riscului de tromboză vs sângerare.

### 5.6.2.2. Sindroame coronariene acute

**5.6.2.2.1 Management periprocedural.** Managementul periprocedural al pacienților cu SCA sau PCI, care poate include inhibitori de glicoproteina IIb/IIIa, cangrelor, heparina sau bivalirudină este detaliat în Ghidul de revascularizare miocardică al Societății Europene de Cardiologie/Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică din 2018.<sup>299,306-308</sup>

**5.6.2.2.2. Management postprocedural.** La pacienții cu SCA și PCI, DAPT 12 luni cu ASA în doză mică și prasugrel sau ticagrelor a fost superioară DAPT cu clopidogrel în subgrupul cu diabet în respectivel trial, cu un profil de risc-beneficiu similar cu cel din populația studiată

(date suplimentare online, *Tabele S12-13*).<sup>309-312</sup> Cu o limitare dată de analiza de subgroup, pacienții cu diabet cu DAPT de tip ASA doză mică și prasugrel tind să dezvolte un profil risc-beneficiu mai bun.<sup>312</sup> Studiul ISAR-REACT 5 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) a randomizat 4018 pacienți cu SCA pe prasugrel sau ticagrelor asociat cu ASA.<sup>313</sup> Prasugrelul a fost superior ticagrelorului în reducerea MACE fără a crește sângerările majore, cu efect similar în subgrupul de pacienți cu diabet (n-892; 22%; date suplimentare online, *Tabloul S12*).<sup>313</sup>

Astfel, DAPT cu ASA doză mică și prasugrel sau ticagrelor este preferată față de DAPT cu clopidogrel la pacienții cu diabet și SCA (date suplimentare online, *Tabloul S12*)<sup>309-312</sup> cu excepția cazului în care pacientul este considerat a avea un risc foarte mare de sângerare. De notat faptul că pacienții cu DZ tip 2 au o generare redusă a metabolitului activ al clopidogrelului în comparație cu pacienții fără diabet (date suplimentare online, *Secțiunea 2.7*).<sup>323,324</sup> În mod special, hemoragiile intracranienne din antecedente contraindică utilizarea de prasugrel și ticagrelor.

La pacienții cu diabet și SCA care nu au revascularizare miocardică, DAPT cu ASA (75-100mg/zi) și un inhibitor de P2Y12, preferabil ticagrelor față de clopidogrel este recomandată pentru 12 luni.<sup>314,315</sup>

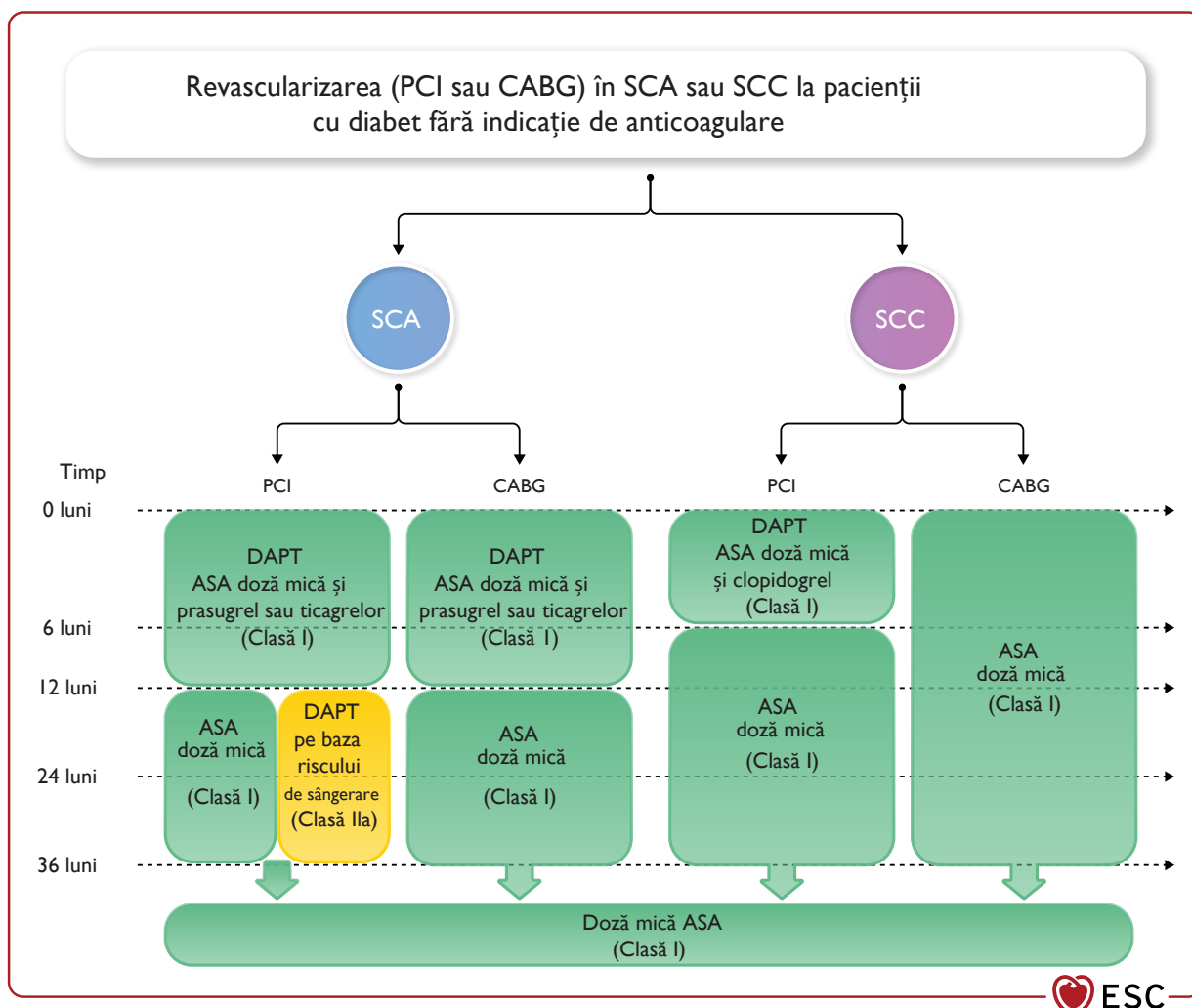
5.6.2.2.3. **Prelungirea duratei DAPT după SCA.** Studiul GLOBAL-LEADERS (A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation) a eșuat în a arăta eficacitatea superioară a administrării de ticagrelor 24 luni versus DAPT standard 12 luni urmată de doză mică de ASA în monoterapie în cohortele de populație generală și diabetică (25% dintre pacienți).<sup>316</sup>

Studiul PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) a comparat administrarea prelungită de ticagrelor (60 sau 90mg x2/zi) cu placebo adăugat la ASA în doză mică la pacienți cu IM cu 1-3 ani anterior înrolării în studiu și factori de risc cardiovasculari adiționali.<sup>317</sup> Doza redusă de ticagrelor (60mg) a redus MACE comparativ cu placebo (7.77% vs. 9.04%; HR 0.84; 95% CI, 0.74–0.95; P = 0.004; NNT 79) fără heterogenitate în subgrupul cu diabet, însa a crescut semnificativ sângerările majore TIMI (2.3% vs. 1.06%; HR 2.32; 95% CI, 1.68–3.21; NNH 81), dispneea, evenimentele adverse severe și rata de discontinuare a medicației.<sup>317</sup> Bazându-ne pe aceste date, prelungirea duratei DAPT dincolo de 12 luni ar trebui luată în considerare până la 3 ani la pacienți diabetici care au tolerat DAPT fără sângerări majore.<sup>63, 317, 318</sup> Mediana de urmărire a dozei prelungite de DAPT în trialuri a fost de 18 luni (interval între 12-24 luni), cu o expunere maximă la DAPT care nu a depășit 36 de luni.<sup>318</sup> Nu există date suficiente pentru siguranța și eficacitatea DAPT cu doza redusă de ticagrelor dincolo de 3 ani, ținând cont în special de riscul crescut de sângerare majoră TIMI a acestei asocieri (Supliment date online, Figura S6).<sup>317, 319</sup>

5.6.2.2.4. **Scurtarea sau de-escaladarea DAPT post SCA la pacienții diabetici.** Nu există argumente științifice specifice la pacienții cu diabet pentru scurtarea sau de-escaladarea DAPT post SCA întrucât studiile clinice

randomizate pentru DAPT perioadă redusă urmată de ASA sau inhibitor de P2Y12 în monoterapie sunt mici, cu eficacitate non inferioară și cu putere statistică redusă. În plus, aceste studii au obiective primare care combină sângerări minore cu factori de prognostic tradiționali pentru eficacitate, elemente de prognostic care nu includ doar MACE și subgrupuri de pacienți cu diabet care conțin un număr mic de pacienți și de evenimente, în special pe evenimentele majore importante (Supliment date online, Tabelul S13).<sup>320, 321</sup> Mai mult decât atât, trialuri mari nu au reușit să evidențieze o eficacitate crescută a testării de rutină a funcției trombocitare în ghidarea terapiei antiplachetare post PCI.<sup>322, 322</sup> De remarcat studiul TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes) axat pe de-escaladarea inhibiției P2Y12 de la prasugrel la clopidogrel după 2 săptămâni de DAPT bazată pe testarea funcției trombocitare, care a arătat o limită HR crescută până la 1.93 pentru MACE în subgrupul de pacienți diabetici (HR 1.17; 95% CI, 0.71–1.93). De asemenea, decesul de cauză cardiovasculară a fost semnificativ mai mare în subgrupul cu pacienți diabetici versus nondiabetici în brațul cu de-escaladare (HR 2.42; 95% CI, 0.61–9.67; p = 0.04), sugerând astfel prejudiciu al de-escaladării în comparație cu recomandările standard pentru DAPT. Suplimentar, pacienții cu diabet generează o cantitate mai mare de metabolit activ al clopidogrelului rezultând astfel o inhibiție plachetară deficitară (Supliment date online, Secțiunea 2.7).<sup>323, 324</sup>

În concluzie, scurtarea sau de-escaladarea DAPT sub 12 luni nu este recomandată la pacienții cu diabet, în primele 12 luni post SCA. Evidențele actuale nu recomandă testarea funcției trombocitare pentru ajustarea DAPT. Figura 12 sumarizează recomandările la pacienții diabetici cu SCA sau SCC cu PCI sau CABG.



**Figura 12.** Recomandări pentru terapia antiagregantă la pacienții cu diabet cu sindrom coronarian acut sau cronic cu intervenție percutană coronariană sau bypass aorto-coronarian fără indicație de anticoagulare orală pe termen lung. ASA, acid acetilsalicilic; CABG, bypass aorto-coronarian; DAPT, dublă antiagregare plachetară; PCI intervenție percutană coronariană; SCA, sindrom coronarian acut; SCC, sindrom coronarian cronic.

**Tabelul 13 de recomandări – Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu diabet și sindrom coronarian acut sau cronic fără indicație de anticoagulare orală pe termen lung**

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
ASA în doză de 75-100mg/zi este recomandată la pacienții cu diabet și antecedente de IM sau revascularizare (CABG sau stentare). <sup>291, 325, 326</sup>	I	A
La pacienții diabetici cu SCA și PCI, un inhibitor de receptor de P2Y12 (ticagrelor sau prasugrel) este recomandat în asociere cu ASA (75-100mg/zi) și menținut peste 12 luni. <sup>310-312, 314</sup>	I	A
Clopidogrel 75mg/zi după încărcare adecvată (600mg sau cel puțin 5 zile de terapie de întreținere) se recomandă în asociere cu ASA după stentare coronariană cel puțin 6 luni la pacienții cu SCC, indiferent de tipul de stent, cu excepția cazului în care o durată mai scurtă este indicată datorită unui risc crescut de hemoragie amenințătoare de viață. <sup>327-332</sup>	I	A
Clopidogrelul este recomandat ca o alternativă în caz de intoleranță la ASA. <sup>333</sup>	I	B
La pacienții diabetici cu SCA tratați cu DAPT care necesită CABG și nu au recomandare de anticoagulare pe termen lung, se recomandă reluarea unui inhibitor de receptor de P2Y12 în condiții de siguranță după chirurgie și continuarea acestuia până la 12 luni. <sup>315,334,335</sup>	I	C
Prelungirea DAPT după 12 luni până la 3 ani de la SCA ar trebui luată în considerare la pacienții diabetici care au tolerat DAPT fără complicații majore hemoragice. <sup>c,317, 318, 336</sup>	IIa	A
Adăugarea de rivaroxaban <sup>d</sup> în doză mică la ASA în doză mică pentru prevenția evenimentelor vasculare severe ar trebui luată în considerare la pacienții diabetici cu SCC sau BAP simptomatică fără risc crescut de sângerare. <sup>304, 305</sup>	IIa	B

SCA, sindrom coronarian acut; ASA, acid acetilsalicilic; CABG, bypass aorto-coronarian; SCC, sindrom coronarian cronic; DAPT, dublă terapie antiagregantă plachetară; IM, infarct miocardic; BAP, boală arterială periferică; PCI, intervenție percutană coronariană;

<sup>a</sup>clasa de recomandare.

<sup>b</sup>nivel de evidență.

<sup>c</sup>pentru ticagrelor, se va utiliza doza redusă (60mgx2/zi)<sup>317</sup>.

<sup>d</sup>rivaroxaban 2.5mg x2/zi.

### 5.6.3 Pacienți cu boală aterosclerotică cardiovasculară și/sau revascularizare cu necesar de anticoagulare orală pe termen lung

La pacienții cu necesar de anticoagulare orală (ACO) pe termen lung (cei cu FA) cu PCI pentru SCA sau SCC, DAPT cu clopidogrel se combină cu ACO doză maximă (triplă terapie antitrombotică [TAT]). Medicația antitrombotică, deși eficientă, crește riscul de sângerări majore.<sup>337, 338</sup> Studii clinice randomizate au comparat TAT cu dubla terapie antitrombotică (DAT) ce a conținut OAC asociat în special cu clopidogrel la pacienții cu FA și SCA sau post PCI (Supliment date online, Tabelul S14). Aceste trialuri au câteva caracteristici comune: obiectiv primar de siguranță care include sângerare moderată până la severă (Supliment date online, Figura S7); eficacitate (incluzând deces de cauză cardiovasculară, IM, accident vascular cerebral, cât și revascularizare și /sau tromboză de stent) ca obiectiv secundar, cu o comparație noninferioară, o perioadă relativ scurtă de urmărire (6-14 luni) și un lot de studiu limitat cu puțini pacienți diabetici (28-37%)(Supliment date online, Tabelul S14).<sup>339, 342</sup> Astfel, aceste trialuri au putere statistică redusă pentru a evalua atât eficacitatea DAT cât și siguranța TAT, în ceea ce privește sângerările majore la pacienții diabetici. În plus, două metaanalize sugerează o rată mai mare de IM și tromboză de stent cu DAT vs TAT (Supliment date online, Tabelul S14).<sup>343, 344</sup> Lipsa dovezilor de înaltă calitate privind eficacitatea, metaanaliza care sugerează efecte nocive și riscul cardiovascular crescut, dar și de tromboză de stent la pacienții diabetici, indică faptul că la acești pacienți TAT ar trebui evaluată individual periodic și cu prudență pentru riscul de tromboză și sângerare.

**Tabelul 14 de recomandări – Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut sau cronic și/sau intervenție percutană coronariană cu necesar de terapie antiagregantă orală pe termen lung**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu FiA eligibili pentru anticoagulare, fără contraindicații <sup>c</sup> , care primesc terapie antiplachetară, NOAC sunt de preferat versus AVK. <sup>339, 340, 343</sup>	I	A

La pacienții diabetici cu SCA sau SCC cu implantare coronariană de stent și cu indicație de anticoagulare, se recomandă triplă terapie cu ASA doză mică, clopidogrel și ACO pentru cel puțin o săptămână, urmată de dublă terapie cu ACO și un singur antiagregant plachetar. <sup>339-342, 344, 345</sup>	I	A
La pacienții diabetici cu SCA sau SCC cu implantare coronariană de stent și cu indicație de anticoagulare, triplă terapie prelungită cu ASA doză mică, clopidogrel și ACO poate fi considerată până la o lună, dacă riscul individual trombotic depășește riscul de sângerare. <sup>341-344</sup>	IIa	C
La pacienții diabetici cu SCA sau SCC cu implantare coronariană de stent și cu indicație de anticoagulare, triplă terapie prelungită cu ASA doză mică, clopidogrel și ACO poate fi considerată până la 3 luni, dacă riscul individual trombotic depășește riscul de sângerare. <sup>341-344</sup>	IIb	C

SCA, sindrom coronarian acut; FA, fibrilație atrială; SCC, sindrom coronarian cronic; NOAC, anticoagulant oral non-antivitamină K; ACO, anticoagulare orală; PCI, intervenție percutană coronariană; AVK, antivitamină K.

<sup>a</sup> clasă de recomandare.

<sup>b</sup> nivel de evidență.

<sup>c</sup>contraindicațiile pentru NOAC sunt protezele mecanice valvulare, stenoza mitrală și clearance la creatinină sub valoarea aprobată pentru NOAC specifice.

### 5.6.4. Prevenția sângerilor gastrointestinale

Studii mari observaționale sau puse "cap la cap" arată rate similare de sângerări majore gastrointestinale și non-digestive pentru monoantiagregare plachetară cu doză mică de ASA sau inhibitor de P2Y12 (clopidogrel sau ticagrelor).<sup>337, 338, 346-350</sup> Prin urmare, sângerarea din mucoasa gastrointestinală pare a fi secundară, mai degrabă unei leziuni preexistente asociate cu o hemostază defectuoasă secundară inhibiției plachetare decât a unui antiagregant specific. O metaanaliză a arătat ca medicația gastroprotectoare reduce semnificativ riscul de sângerare gastrointestinală la pacienții cu medicație antitrombotică în monoterapie sau combinație<sup>351</sup>. Acest beneficiu a fost observat și într-un subgroup de 6732 pacienți diabetici din studiul COMPASS, similar cu studiul pe populații mari aflate în tratament cu inhibitori de pompă de protoni și ACO (AVK sau NOAC)<sup>352</sup>. În ceea ce privește siguranța, obiectivul compus format din IM, accident vascular cerebral, deces de cauză cardiovasculară, boală coronariană și ischemie acută de membru inferior a fost similar între pantoprazol și placebo, la fel ca și incidența diabetului.<sup>337, 351-355</sup>

**Tabelul 15 de recomandări – Recomandări pentru protecție gastrică la pacienții diabetici cu medicație antitrombotică**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Când se utilizează combinație de medicație antitrombotică, inhibitorii de pompă de protoni sunt recomandați pentru a preveni sângerarea gastrointestinală. <sup>337, 347, 348, 351-353, 355</sup>	I	A
Când se utilizează monoantiagregare plachetară sau anticoagulare, inhibitorii de pompă de protoni ar trebui luați în considerare pentru a preveni sângerarea gastrointestinală, ținând cont de riscul de sângerare individual al pacientului. <sup>338, 347, 351, 352</sup>	IIa	A
Când se utilizează clopidogrel, nu se recomandă omeprazol sau esomeprazol pentru protecție gastrică. <sup>356</sup>	III	B

<sup>a</sup>clasa de recomandare.

<sup>b</sup>nivel de evidență.

## 5.7. Abordarea multifactorială a managementului factorilor de risc în diabet

Gestionarea optimă a factorilor de risc și a stilului de viață, precum și identificarea precoce și tratamentul comorbidităților reprezintă o piatră de temelie pentru terapia DZ tip 2.<sup>357-359</sup> Registrul National Suedez pentru Diabet a identificat o îmbunătățire evidentă a prognosticului clinic pe baza fiecărui factor de risc aflat în ținte terapeutice (HbA1c, LDL-c, albuminuria, fumat, TAs).<sup>360</sup> La pacienții cu boală avansată, de exemplu DZ tip 2 cu microalbuminurie, o terapie țintită, multifactorială, intensivă (studiul Steno-2; ținte: HbA1c<6.5%, colesterol total <4.5mmoli/L [175mg/dl] și TA <130/80mmHg) a determinat o scădere cu 50% a evenimentelor micro și macrovasculare după o urmărire de 7.8 ani.<sup>361</sup> O urmărire lungă (21 ani) a arătat o reducere semnificativă a bolii renale terminale combinate cu deces (HR 0.53; 95% CI, 0.35–0.80) și un risc de spitalizare pentru IC redus cu 70%.<sup>362</sup> În general, acestea au dus la o creștere a speranței de viață cu 7.9 ani.<sup>363</sup>

Aceste efecte pozitive nu au fost observate în studii clinice de terapie intensificată și multifactorială pentru DZ tip 2 în prevenție primară

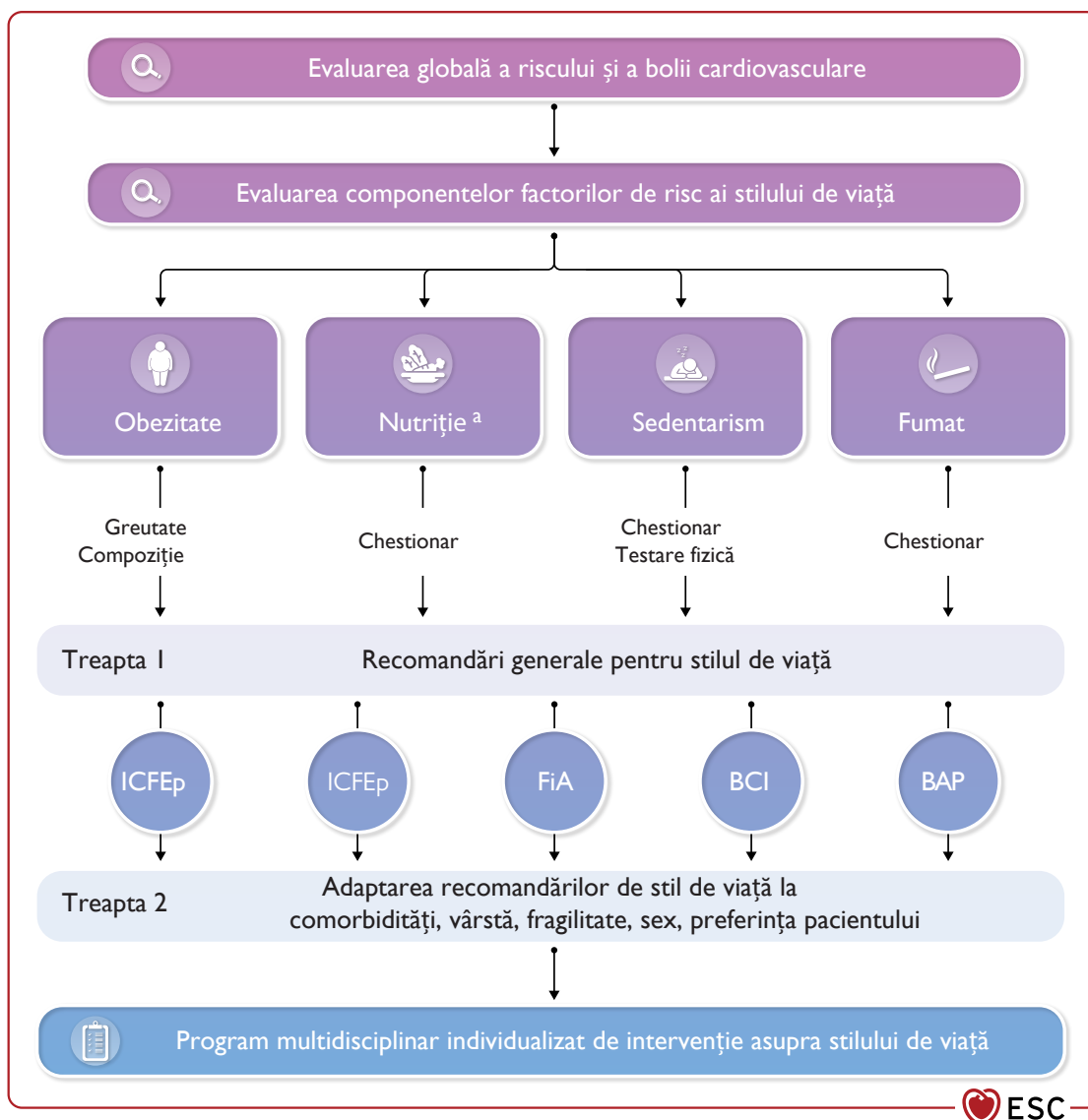


sau precoce în evoluția bolii. Studiul ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care) a arătat că evenimentele micro sau macrovasculare nu au fost reduse semnificativ după 5 sau 10 ani (17%, respectiv 13% reducere), în timp ce terapia a ameliorat foarte puțin valoarea HbA1c.<sup>364,365</sup> Studiul J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) la pacienți diabetici de tip 2 cu vârsta între 45 și 69 de ani a fost concordant și a relevat un trend nesemnificativ statistic al obiectivului primar compozit (IM nonfatal, accident vascular cerebral, revascularizare sau deces de orice cauză; HR 0.81; 95% CI, 0.63-1.04; p=0.094) cu tratament intensiv versus convențional.<sup>366</sup> Analiza post-hoc a arătat că doar evenimentele cerebrovasculare au scăzut (HR 0.42; 95% CI, 0.24-0.74; p=0.002) și nu au fost decelate diferențe între evenimentele coronariene și decesul de orice cauză. În plus, trialul Look AHEAD, cu intervenție pe stilul de viață la pacienții diabetici tip 2 și obezi, după o urmărire de 10 ani nu a demonstrat o reducere a compozitului cardiovascular de prognostic.<sup>36</sup>

Problemele cheie în terapia pacienților cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară sunt rata scăzută de depistare a DZ tip 2 la pacienții cardiaci, rata redusă de recomandare de consult diabetologic și complianța redusă pe termen lung la medicație și stil de viață la acest grup de pacienți. Registrul EUROSPiRE V a raportat mulți pacienți cu boală cardiovasculară având diabet cunoscut (29.7%), în timp ce 41.1% din cei fără diagnostic de DZ erau disglucemici.<sup>367</sup> Dintre pacienții cu diabet cunoscut, 31% au fost sfătuiți să meargă la un consult diabetologic și dintre aceștia doar 24% l-au efectuat. Doar la 58% dintre pacienții disglucemici le-au fost prescrise

medicamente cu viză cardiovasculară, iar utilizarea de inhibitori de SGLT2 sau agonști de receptor de GLP1 a fost limitată (3%, respectiv 1%).<sup>367</sup> O țintă a TA <140/90mmHg a fost atinsă la doar 61% dintre pacienții nou diagnosticați cu DZ tip 2 și la 54% dintre cei cu DZ cunoscut.<sup>34</sup> O țintă a LDL-c < 1.8mmoli/L a fost atinsă doar la 18% respectiv 28% dintre pacienți. Acest lucru se explică printr-o prescripție redusă a medicației cardiovasculare combinate cu rol protector (antiagregante plachetare, beta blocante, inhibitori ai axului RAA și statine) la numai 55% dintre pacienții cu DZ tip 2 nou diagnosticat și 60% dintre pacienții cu DZ cunoscut.<sup>34</sup> Conceptul de politabletă, de exemplu care conține aspirină, ramipril și atorvastatină poate îmbunătăți evenimentele clinice în prevenția secundară cardiovasculară.<sup>368</sup>

În plus, aderența la intervenția stilului de viață se reduce în timp, cu creștere progresivă în greutate după 1 an.<sup>56</sup> Pentru a preveni eșecul aderenței, Ghidul ESC din 2021 de prevenție a bolii cardiovasculare subliniază o abordare treptată în tratamentul factorilor de risc și intensificarea lui pentru a ajuta medicul și pacientul în atingerea țintelor factorilor de risc, ținând cont de profilul pacientului și preferințele acestuia, asigurându-se că obiectivele fac parte dintr-o decizie comună ce include personalul medical și bolnavul.<sup>48</sup> Această abordare începe cu identificarea factorilor de risc cardiovasculari la toți pacienții diabetici, inclusiv statusul glicemic și profilul stilului de viață (Figura 13). Stratificarea riscului cardiovascular ar trebui să fie individualizată, ținând cont de comorbidități, de ex BCI, IC, FA sau BAP, dar și de vârstă, fragilitate sau sex. Aceasta include o discuție cu pacientul despre strategiile stilului de viață și beneficiile potențiale ale tratamentului. În particular pentru DZ tip 2, studiile au



**Figura 13** Evaluarea componentelor factorilor de risc ai stilului de viață și escaladarea recomandărilor de stil de viață la pacienții diabetici. BAP, boală arterială periferică; BCI, boală coronariană ischemică; FiA, fibrilație atrială; ICFep, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată1; ICFer, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; <sup>a</sup> Nutriția include componente de calitate și cantitate nutrițională și consum de alcool.

arătând beneficii clare ale unei abordări treptate în intensificarea terapiei și se pare că atingerea obiectivelor tratamentului este similară, efectele secundare sunt mai puține și satisfacția pacientului este semnificativ mai mare cu o astfel de strategie.<sup>369, 370</sup> Dovezi în acest sens vin din Studiul 2 Italian de Diabet și Exercițiu, care a arătat că o strategie intervențională pe comportamentul comparată cu îngrijirea standard a determinat o creștere susținută a activității fizice și reducere a perioadei de sedentarism la pacienții cu DZ tip 2.<sup>371</sup>

Pentru a obține o aderență ridicată și o optimizare a obiectivelor țintă, comunicarea clinician-pacient este crucială și ar trebui să includă o abordare personalizată care să explice contextul și obiectivele pentru a îmbunătăți înțelegerea și a încuraja schimbările stilului de viață și aderarea la terapia medicamentoasă. Pe lângă boală, capacitatea pacientului de a adopta un stil de viață sănătos depinde de factorii cognitivi și emoționali individuali, de nivelul educațional, de factorii socioeconomici și de sănătatea mintală. Sensibilitatea percepută la boală și severitatea anticipată a consecințelor sunt, de asemenea, componente proeminente ale motivației pacienților.<sup>372</sup> Pacienții pot fi stimulați prin interviuri motivaționale, inclusiv cu întrebări deschise, de tip Afirmare, Ascultare Reflexivă și Rezumare (ARR) și principiile Specifice, Măsurabile, Realizabile, Realiste, în Timp util (SMART).<sup>372-374</sup> Sunt recomandate abordări comportamentale multidisciplinare care combină cunoștințele și abilitățile diferiților îngrijitori.<sup>104</sup> Adăugarea intervenției de tip exerciții fizice combinate cu sprijinul psihologic la recomandările de dietă este mai eficientă decât simpla educație alimentară.<sup>375</sup> Evaluarea depresiei și a simptomelor acesteia este importantă la pacienții cu boală cardiovasculară și DZ tip 2, deoarece tratamentul adecvat al acesteia îmbunătățește aderența.<sup>376,377</sup>

Aplicațiile pentru telefonul mobil pot îmbunătăți aderența medicamentoasă și comportamentală, dar sunt necesare mai multe dovezi, în special la pacienții cu boală cardiovasculară și DZ tip 2.<sup>378</sup> În ceea ce privește metoda de educație, educația individuală este mai eficientă decât educația față în față sau pe web și prin telefonul mobil.<sup>375</sup> Dacă un program de asistență prin mesaje text personalizate și automatizate (SMS) poate îmbunătăți controlul glicemic la adulții cu diabet zaharat slab controlat este echivoc.<sup>379</sup>

**Tabelul 16 de recomandări – Recomandări pentru o abordare multifactorială la pacienții diabetici cu și fără boală cardiovasculară**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă identificarea și tratarea precoce a factorilor de risc și a comorbidităților. <sup>357,358</sup>	I	A
Se recomandă o abordare multifactorială pentru managementul DZ tip 2 și atingerea țintelor terapeutice. <sup>361</sup>	I	B
Se recomandă o abordare multidisciplinară comportamentală care combină cunoștințele și abilitățile diversilor profesioniști din sănătate. <sup>104, 380</sup>	I	C
Pentru modificări comportamentale se pot lua în considerare principii ale interviului motivațional. <sup>372-374</sup>	Ila	C
Telemedicina poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți profilul de risc. <sup>378,379</sup>	Ilb	B

<sup>a</sup>clasa de recomandare.1

<sup>b</sup>nivel de evidență.

## 6. Managementul bolii coronariene aterosclerotice și diabetul

### 6.1 Sindroame coronariene cronice și diabetul

#### 6.1.1. Prezentare clinică

Diabetul este un factor de risc bine stabilit pentru boala cardiacă ischemică (BCI), iar boala coronariană aterosclerotică (BCA) reprezintă 40-80% din decesele pacienților cu DZ tip 2.<sup>148,359,381</sup> La pacienții cu SCC, DZ tip 2 este de asemenea asociat cu un risc crescut de evenimente negative (deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral) cu un HR ajustat de 1.28<sup>39</sup>. Studiile arată că simptomatologia pacienților cu BCA este de obicei mai puțin severă și atipică. În studiul BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) la pacienții cu BCA confirmată angiografic și cu o durată medie a diabetului de 10.4 ani, angina pectorală tipică, echivalente de angină sau combinația acestora au fost observate

la 19%, respectiv 21% și 42% dintre pacienți, în timp ce 18% au fost asimptomatici<sup>382,383</sup>. La 510 pacienți asimptomatici cu diabet și fără boală cardiovasculară, tomografia computerizată (CT) a evidențiat calcificări care indică prezența aterosclerozei coronariene la 46% dintre pacienți<sup>384</sup>. O prevalență și mai mare a BCA a fost găsită la autopsiile pacienților diabetici asimptomatici<sup>385</sup>.

#### 6.1.2. Screening și diagnostic

Pentru detalii despre sensibilitate, specificitate și probabilitate pre-test a fiecărei proceduri utilizate în evaluarea BCA, se va face referință la Ghidul ESC din 2019 despre sindroamele coronariene cronice.<sup>299</sup>

Screeningul pentru BCA asimptomatică la diabetici rămâne controversat. Numeroasele studii care au evaluat impactul screening-ului de rutină al BCA la pacienți asimptomatici cu diabet și fără istoric de BCA nu au arătat diferențe în ceea ce privește prognosticul cardiovascular între cei care au beneficiat de screening de rutină și cei cu recomandări standard.<sup>386-388</sup> Datele dintr-o meta-analiză a cinci studii clinice randomizate cu 3299 de pacienți asimptomatici cu diabet au arătat că screeningul noninvasiv al BCA a redus semnificativ rata oricărui eveniment cardiac cu 27% (RR 0,73; 95% CI, 0,55-0,97; p=0,028), determinat printr-o reducere nesemnificativă a IM non-fatal (RR 0,65; P = 0,062) și spitalizare pentru IC (RR 0,61; P=0,1). Totuși, având în vedere limitările acestei analize (de exemplu, diferite modalități de screening, populații heterogene de pacienți), screening-ul de rutină noninvasiv pentru BCA la pacienții asimptomatici nu este recomandat.<sup>389</sup> Mai mult, într-un studiu randomizat publicat recent, care a inclus bărbați cu vârsta cuprinsă între 65-74 de ani, screening-ul de rutină pentru BCV nu a redus semnificativ incidența decesului de orice cauză după o urmărire de 5,6 ani într-un subgrup prespecificat cu diabet.<sup>296</sup>

#### 6.1.3. Management

Managementul comprehensiv al pacienților cu diabet zaharat și BCA diagnosticată ar trebui să înceapă cu un stil de viață sănătos și cu reducerea sau eliminarea factorilor de risc modificabili, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea sau dislipidemia. Țintele farmacoterapiei ar trebui să reducă substanțial evenimentele cardiovasculare severe. Țintele terapeutice și farmacoterapia pentru glicemie, TA și nivelul de LDL-colesterol sunt prezentate în secțiunile dedicate (*Secțiunile 5.2, 5.4 și 5.5*).

##### 6.1.3.1. Farmacoterapia

**6.1.3.1.1. Medicația hipoglicemică.** Pe baza rezultatelor diferitelor trialuri cardiovasculare, inhibitorii SGLT2 și/sau agoniștii de receptor GLP-1 (AR GLP-1) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și BCA pentru a reduce evenimentele cardiovasculare (*Secțiunea 5.3*).

**6.1.3.1.2. Alte medicamente.** Datorită naturii difuze a BCA, unii pacienți diabetici nu sunt candidați pentru revascularizare. Astfel ameliorarea simptomelor poate fi obținută prin creșterea aportului de oxigen la nivel miocardic cu nitrați sau BCC cu acțiune prelungită sau prin scăderea cererii de oxigen cu ajutorul beta-blocantelor, BCC non-dihidropiridinice, ranolazină sau ivabradină. De notat că niciunul dintre aceste medicamente nu îmbunătățește mortalitatea sau rata evenimentelor ischemice. Beta-blocantele cu efect vasodilatator (de exemplu, carvedilol, nebivolol, labetalol) pot fi preferate datorită impactului lor metabolic neutru sau pozitiv.<sup>390-392</sup> Ranolazina, un medicament care reduce ischemia miocardică la nivel celular are, de asemenea, efectul unic de reducere a HbA1c, în special la pacienții cu control metabolic slab.<sup>393, 394</sup> La pacienții normotensivi cu diabet zaharat și BCA, IEC sau sartanii sunt de asemenea recomandați pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare, în special la pacienții cu IC sau BRC.<sup>395-397</sup>

##### 6.1.3.2. Revascularizarea

La pacienții diabetici, indicațiile pentru revascularizarea miocardică sunt aceleași ca la pacienții fără diabet, ale căror aspecte esențiale sunt raportate în Ghidul ESC/EACTS din 2018 privind revascularizarea miocardică și Ghidul ESC 2019 privind sindroamele coronariene cronice.<sup>299, 308</sup> O descriere detaliată a dovezilor din studiile de prognostic privind revascularizarea la pacienții cu diabet poate fi găsită în [Supliment date online, Secțiunea 3.1.1](#). Pe scurt, având în vedere cunoștințele actuale, la pacienții diabetici și boală plurivasculară, CABG cu grafturi arteriale este preferat față de PCI, ținând cont de caracteristicile pacientului (de exemplu, fragilitate, boală cerebrovasculară).<sup>398</sup> PCI cu stenturi active farmacologic (DES) de generație nouă este acceptat pentru pacienții cu boală mai puțin extensivă (adică boală univasculară sau boală bivasculară care nu implică artera interventriculară anterioară sau cu scor STNTAX ≤22).

Astfel, extinderea BCA, complexitatea leziunilor și riscul unei intervenții chirurgicale majore sunt puncte cheie în procesul decizional. Întrucât majoritatea studiilor de revascularizare au inclus pacienți cu DZ tip 2, ghidurile actuale nu pot fi aplicate cu ușurință pacienților cu DZ tip 1. Este de asemenea demonstrat ca CABG este superior PCI la pacienții cu DZ tip 1 și BCA multivasculară.<sup>399</sup>

Pentru recomandările de revascularizare în funcție de extinderea leziunilor coronariene, a se vedea Ghidul ESC/EACTS 2018 privind revascularizarea miocardică și Ghidul ESC 2019 privind sindromele coronariene cronice.<sup>299,308</sup>

**Tabelul 17 de recomandări – Recomandări de revascularizare la pacienții cu diabet zaharat**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă a se implementa tehnici similare de revascularizare (de exemplu, utilizarea DES și abord radial pentru PCI și utilizarea arterei mamare interne ca graft pentru CABG) la pacienții cu și fără diabet. <sup>400</sup>	I	A
Revascularizarea miocardică în SCC se recomandă atunci când angina persistă în ciuda tratamentului cu medicație antianginoasă sau la pacienții cu arie ischemică extinsă documentată (>10% VS). <sup>382,401,402,402a</sup>	I	A
Revascularizarea completă este recomandată la pacienții cu STEMI fără șoc cardiogen care au boală coronariană multivasculară. <sup>403-405</sup>	I	A
Revascularizarea completă ar trebui luată în considerare la pacienții cu nonSTEMI fără șoc cardiogen care au boală coronariană multivasculară. <sup>406,407</sup>	IIa	C
Nu se recomandă revascularizare imediată de rutină a leziunilor non-culprit la pacienții cu IM și boală multivasculară care se prezintă cu șoc cardiogen. <sup>408</sup>	III	B

CABG, by-pass aortocoronarian; DES, stent activ farmacologic; IM, infarct miocardic, SCC, sindrom coronarian cronic; VS, ventricul stâng; nonSTEMI, infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST; PCI, intervenție percutană coronariană; STEMI, infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

<sup>a</sup> clasă de recomandare

<sup>b</sup> nivel de evidență

## 6.2 Sindroamele coronariene acute și diabetul zaharat

### 6.2.1. Prezentare clinică și diagnostic

Diabetul este o comorbiditate frecventă la pacienții spitalizați pentru SCA, cu o prevalență în creștere în ultimul deceniu și o rată crescută de mortalitate.<sup>409</sup> Dintre pacienții care se prezintă cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI), 25% au antecedente de diabet și mai mult de 40% prezintă DZ tip 2 nedagnosticat anterior sau pre-diabet.<sup>410</sup> Pacienții cu diabet zaharat au mai des simptome atipice comparativ cu cei fără diabet, iar acest lucru are un impact asupra diagnosticului și tratamentului prompt.<sup>411</sup> Mai mult decât atât, pacienții cu diabet zaharat prezintă frecvent boală plurivasculară și leziuni coronariene multiple, cu un procent crescut de plăci aterosclerotice extrem de vulnerabile asociate cu microvasculară alterată și vasodilatație.<sup>412,413</sup>

### 6.2.2. Management

#### 6.2.2.1. Farmacoterapia.

În ciuda prognosticului rezervat și a comorbidităților multiple, pacienții cu diabet și SCA au probabilitate mai mică să primească tratament adecvat, de tipul revascularizării, reperfuziei și DAPT.<sup>414,415</sup> Unul dintre motive ar putea fi lipsa simptomelor tipice.<sup>416</sup> Deși puține studii s-au concentrat exclusiv pe pacienții cu diabet zaharat, datele acestora indică faptul că farmacoterapia recomandată de ghiduri oferă pacienților cu diabet zaharat beneficii absolute similare sau chiar îmbunătățite în comparație cu pacienții fără diabet, deși incidența evenimentelor rămâne constant crescută la cei cu diabet față de cei fără diabet.<sup>309,312,417</sup>

#### 6.2.2.2. Controlul glicemiei la pacienții cu sindroame coronariene acute.

Pacienții cu SCA și hiperglicemie la internare au un risc mai mare de deces decât pacienții cu SCA fără hiperglicemie, indiferent de statusul diabetic.<sup>418</sup> Mortalitatea se corelează mai puternic cu nivelul glicemiei decât cu prezența diabetului.<sup>419,420</sup> Astfel, evaluarea precoce a nivelului glicemiei este recomandată la toți subiecții, deși nu există dovezi suficiente că un control intensiv glicemic îmbunătățește prognosticul. Studiul DIGAMI 1 a arătat că o reducere precoce a hiperglicemiei cu perfuzie intravenoasă și apoi injecții subcutane cu insulină-glucoză a diminuat semnificativ mortalitatea la un an, comparativ cu terapiile convenționale hipoglicemice.<sup>421</sup>

În schimb, studiul DIGAMI 2 și alte studii ulterioare privind perfuziile de insulină-glucoză nu au confirmat această observație.<sup>146,422</sup> Alte studii au arătat că un control adecvat al glicemiei îmbunătățește prognosticul pacienților cu SCA, demonstrând totodată importanța evitării hipoglicemiei, care este un factor de prognostic negativ.<sup>423,424</sup> O limită a studiilor anterioare este caracterizarea inadecvată a glicemiei, majoritatea studiilor analizând HbA1c ca marker glicemic, deși atât hipoglicemia, cât și variabilitatea glicemică au rol potențial de prognostic în patologia cardiovasculară.

Ținând cont de toate aceste dovezi, se recomandă un control glicemic eficient, evitând în același timp hipoglicemia în primele ore ale SCA. Perfuzia continuă cu insulină trebuie limitată la cazurile în care controlul glicemic optim nu poate fi realizat altfel; nivelul glicemiei trebuie menținut la <11,1 mmol/L (<200 mg/dL) sau <10,0 mmol/L (<180 mg/dL) conform unor recomandări.<sup>425-427</sup> Testarea frecventă a glicemiei, de preferință o dată pe oră în timpul fazei acute a SCA, va ajuta la evitarea hipoglicemiei. MCG oferă date complete despre statusul glicemic, fiind în același timp mai convenabil decât testarea standard a nivelului glicemiei; studiul LIBERATES (Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy) care a inclus 141 de pacienți cu DZ tip 2 și SCA tratați cu insulină sau sulfoniluree a arătat că MCG peste 3 luni a redus semnificativ riscul de hipoglicemie în comparație cu testarea tradițională a glicemiei capilare, având de asemenea aceeași eficiență în reducerea HbA1c.<sup>428</sup> În studiul EMMY (Impact of Empagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute Myocardial infarction), 467 de pacienți au fost randomizați pe empagliflozin 10 mg sau placebo în primele 72 de ore de la PCI pentru infarct miocardic acut.<sup>429</sup> Medicamentul studiat a fost asociat cu o reducere semnificativă a NT-proBNP pe parcursul a 26 de săptămâni de urmărire (obiectiv primar) și o îmbunătățire semnificativă a parametrilor ecocardiografici VS, fără a demonstra vreo diferență între evenimentele adverse specifice, de tip acidoză metabolică și cetoacidoză diabetică.<sup>429</sup>

Trebuie reținut faptul că hiperglicemia din faza acută a SCA ar putea reflecta hiperglicemia de stres și nu este suficientă pentru a diagnostica diabetul. Acești pacienți trebuie evaluați în continuare după externare (Secțiunea 3).

Medicația antitrombotică la pacienții cu SCA este descrisă în Secțiunea 5.6.

**Tabelul 18 de recomandări – Recomandări pentru controlul glicemic la pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă evaluarea inițială a statusului glicemic la toți pacienții cu SCA. <sup>141,367,430</sup>	I	B
Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat sau hiperglicemie cunoscută (definită ca glicemie $\geq 11,1$ mmol/L sau $\geq 200$ mg/dL).	I	C
Terapia hipoglicemică poate fi considerată la pacienții cu SCA și hiperglicemie persistentă, în timp ce episoadele de hipoglicemie ar trebui evitate. <sup>423,424</sup>	IIa	C

SCA, sindrom coronarian acut.

<sup>a</sup>clasă de recomandare

<sup>b</sup>nivel de evidență

#### 6.2.2.3. Strategii de reperfuzie în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST

Strategia terapeutică la pacienții cu diabet zaharat care se prezintă cu STEMI nu ar trebui să difere de cea utilizată pentru pacienții fără diabet. La fel ca și în populația generală, prognosticul depinde de reperfuzie precoce și eficientă. Deoarece pacienții cu diabet zaharat sunt mai susceptibili de a prezenta simptome atipice, reperfuzia este adesea efectuată tardiv.<sup>431</sup> Deși pacienții cu diabet și STEMI, în comparație cu cei fără diabet, sunt mai în vârstă, au frecvent boală plurivasculară și comorbidități, ei au probabilitate mai redusă pentru a primi terapie de reperfuzie. Diabetul este un factor de risc independent de mortalitate precoce cât și tardivă.<sup>432-436</sup> Angioplastia primară, efectuată în timp util, oferă, de asemenea, cele mai bune rezultate clinice la pacienții cu diabet zaharat.<sup>437</sup> Mai multe studii recente indică beneficiul clinic al revascularizării complete precoce, într-o singură etapă la pacienții cu SCA fără supradenivelare ST (SCA-NSTE) și revascularizare completă precoce la cei cu STEMI și boală multivasculară.<sup>403-407,432-435</sup> Excepție fac pacienții aflați în șoc cardiogen, unde se recomandă limitarea procedurii la artera responsabilă de infarct.<sup>408</sup> Se recomandă adăugarea de inhibitori de pompă de protoni, limitarea utili-

zării inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa și evitarea heparinei la pacienții cu anticoagulare orală dacă raportul internațional normalizat (INR) >2.5.<sup>308</sup>

#### 6.2.2.4. Timpul optim al strategiei invazive în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

La pacienții cu diabet zaharat și SCA-NSTE, indicațiile și momentul revascularizării nu ar trebui să difere față de pacienții fără diabet.<sup>438</sup> Multiple studii au indicat că o strategie invazivă precoce este benefică în subgrupurile cu risc ridicat.<sup>439-442</sup> Întrucât diabetul zaharat este unul dintre factorii de risc de prognostic rezervat, pacienții diabetici pot beneficia semnificativ mai mult de pe urma abordării invazive precoce decât cei fără diabet.<sup>417,443</sup> Într-o meta-analiză care a inclus 8 studii randomizate cu pacienți cu SCA-NSTE, care a comparat o strategie invazivă precoce față de una tardivă, asocierea dintre diabet, troponină crescută și un scor GRACE > 140 a prezis o mortalitate mai scăzută în brațul invaziv precoce.<sup>444</sup>

Conform ghidurilor actuale, o strategie invazivă imediată (în primele 2 ore de la internare) ar trebui aplicată la pacienții cu risc foarte mare, mai ales la cei cu instabilitate electrică sau hemodinamică.<sup>426</sup> Acești pacienți au fost excluși din toate studiile majore randomizate cu SCA. În plus, pacienții cu simptome severe, refractari la terapia medicală sau cei cu semne electrice care sugerează trunchiul coronarian stâng ca vas responsabil de infarct ar trebui să fie trimiși prompt la coronarografie. O strategie invazivă precoce (în primele 24 de ore) trebuie aplicată la pacienții cu risc înalt, în special la cei cu troponina semnificativ crescută, modificări dinamice ale segmentului ST/T, supradenivelare tranzitorie a segmentului ST sau un scor de risc GRACE > 140.

### 6.3 Ischemia din boala coronariană aterosclerotică nonobstructivă

Detalii despre rolul ischemiei în BCA nonobstructivă sunt prezentate în [Supliment date online, Secțiunea 3.2.](#)

## 7. Insuficiența cardiacă și diabetul zaharat

### 7.1. Definiție și fiziopatologie

Insuficiența cardiacă nu este o boală de sine stătătoare, ci un sindrom clinic cu simptome și/sau semne curențe sau anterioare cauzate de o afectare cardiacă structurală și/sau funcțională. Este confirmată prin niveluri crescute ale peptidelor natriuretice și/sau dovezi obiective de congestie pulmonară sau sistemică de cauză cardiacă obținute prin diferite modalități de diagnostic, precum imagistica sau măsurătorile hemodinamice invazive.<sup>445</sup>

Insuficiența cardiacă este una dintre cele mai comune manifestări inițiale ale BCV la pacienții cu DZ de tip 2 și poate să apară sub forma insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă (HFurEF) sau insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă (ICFER) ([Tabelul 9](#)).<sup>446</sup>

Principalele cauze ale IC în diabet sunt boala cardiacă ischemică ([Secțiunea 6](#)), hipertensiunea arterială ([Secțiunea 5.3](#)), efectele directe sau indirecte ale hiperglicemiei, ale obezității și factorii aferenți asupra miocardului.<sup>447,448</sup> Boala cardiacă ischemică este adesea accelerată, severă, difuză și silențioasă și crește riscul de infarct miocardic și disfuncție miocardică ischemică. Datele observaționale au identificat, de asemenea, că boala arterială periferică cu afectarea membrilor inferioare (LEAD), durata mai lungă a diabetului, înaintarea în vârstă, indicele de masă corporală crescut și boala renală cronică ([Secțiunea 9](#)) sunt asociate cu insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet ([Tabelul 10](#)).<sup>449-452</sup>

**Tabelul 9 Fenotipurile insuficienței cardiace conform fracției de ejeție**<sup>445</sup>

Fenotipul IC	ICFEP	HFurEF	ICFER
Criteriul 1	Simptome și/sau semne	Simptome și/sau semne	Simptome și/sau semne
Criteriul 2	FEVS >= 50%	FEVS 41-49%	FEVS < 40%
Criteriul 3	Evidențierea obiectivă a afectării structurale și/sau funcționale cardiace cu prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng sau a presiunilor de umplere crescute, incluzând niveluri crescute ale peptidei natriuretice.	Fără	Fără

FEVS, fracția de ejeție a VS; IC, insuficiență cardiacă; ICFEP, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; HFurEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFEP, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; VS, ventricul stâng;

\*\* Simptomele includ, de exemplu, dificultate de respirație, edeme maleolare și oboseală. Semnele pot să nu fie prezente în stadiile timpurii sau la pacienții care primesc diuretice.

**Tabelul 10 Factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții cu diabet**

Factori de risc cardiovasculari	Boală cardiacă ischemică Infarct miocardic Hipertensiune arterială Valvulopatii Aritmii
Factori de risc non-cardiovasculari	Vârsta Boala cronică de rinichi Indicele de masă corporală crescut Fumatul Consumul excesiv de alcool

Mecanisme fiziopatologice complexe pot fi responsabile pentru dezvoltarea disfuncției miocardice, chiar și în absența bolii cardiace ischemice sau a hipertensiunii.<sup>453</sup> De decenii, conceptul de cardiomiopatie diabetică a fost discutat, având în spate studii în mare parte experimentale și studii observaționale mai mici care îi sugerau existența; totuși, existența sa nu a fost confirmată până în prezent.<sup>447,454-458</sup>

### 7.2. Epidemiologie și prognostic

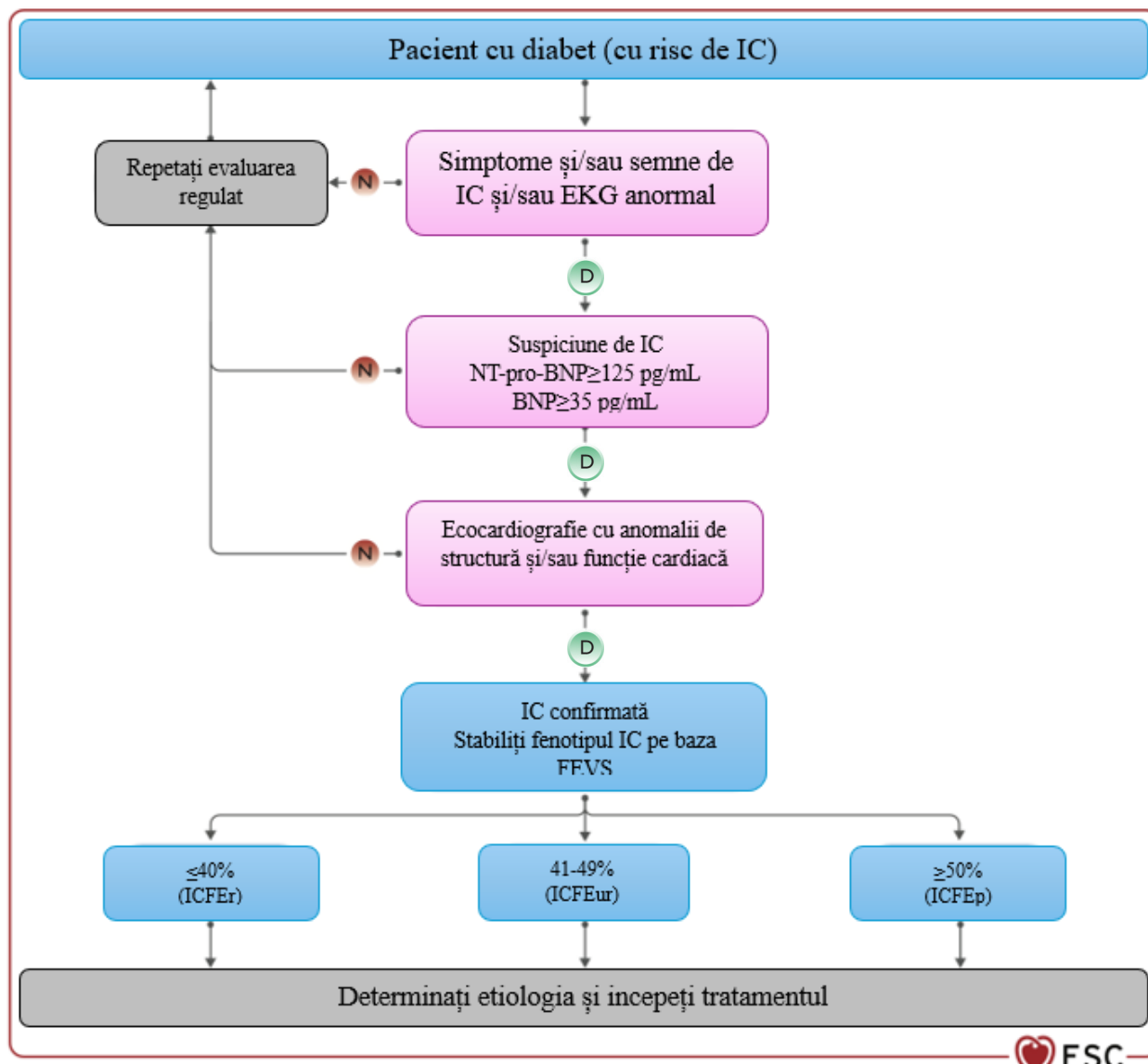
Diabetul este un factor de risc important pentru insuficiența cardiacă.<sup>459</sup> Studiile observaționale au demonstrat în mod constant un risc de două până la patru ori mai mare de insuficiență cardiacă la persoanele cu diabet, în comparație cu cele fără diabet. Prevalența insuficienței cardiace cronice crește constant odată cu înaintarea în vârstă pentru pacienții cu și fără diabet.<sup>460-463</sup> Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 dezvoltă mai des și mai devreme în viață insuficiență cardiacă cronică decât cei fără diabet zaharat de tip 2, cu un risc incremental asociat invers cu vârsta; de exemplu, într-un studiu, raportul ratei incidentelor a fost de 11,0 (95% CI, 5,6–21,8) pentru cei <45 de ani, scăzând la 1,8 (95% CI, 1,6–2,2) pentru cei cu vârsta între 75 și 84 de ani, reflectând riscul absolut mai mare de insuficiență cardiacă la pacienții vârstnici fără diabet.<sup>463</sup> Insuficiența cardiacă nerecunoscută este frecventă în diabetul zaharat de tip 2: un studiu transversal la pacienții cu vârsta ≥60 de ani cu diabet zaharat de tip 2 fără insuficiență cardiacă cunoscută, utilizând o evaluare diagnostică standardizată, inclusiv istoricul medical, examinarea fizică, ECG-ul și ecocardiografia, a indicat că insuficiența cardiacă a fost prezentă la 28% din pacienți (aproximativ 25% ICFEP și aproximativ 75% ICFEP).<sup>460-464</sup>

La rândul său, insuficiența cardiacă este asociată cu o incidență a diabetului de 20–30 la 1000 de persoane în primii 5 ani, urmând spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, ceea ce este semnificativ mai mare decât pentru adulții din populația generală (10,1 la 1000 de persoane-ani).<sup>465-466</sup> Un registru pan-european a constatat că aproximativ 36% dintre toți pacienții văzuți în ambulator cu insuficiență cardiacă compensată aveau diabet, în timp ce la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută pentru care era necesară terapia intravenoasă (inotrope, vasodilatatoare sau diuretice), diabetul era prezent în până la 50%.<sup>467,468</sup> În plus, datele disponibile din studiile observaționale arată că prevalența diabetului la pacienții cu insuficiență cardiacă este similară, indiferent de categoria în care sunt incluși pe baza fracției de ejeție a ventriculului stâng.<sup>469,470</sup>

Există o asociere semnificativă între diabet și un risc mai mare de evenimente adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă, cel mai mare risc incremental asociat fiind observat la pacienții cu diabet și cu ICFEP.<sup>467,471-475</sup> Cu toate acestea, mortalitatea cardiovasculară, inclusiv decesul cauzat de înrăutățirea insuficienței cardiace, este, de asemenea, cu 50–90% mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet în comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă fără diabet, indiferent de fenotipul insuficienței cardiace.<sup>471,475-477</sup> La pacienții cu insuficiență cardiacă acută, pentru care a fost necesară terapia intravenoasă (inotrope, vasodilatatoare sau diuretice), diabetul a fost asociat cu un risc mai mare de deces în spital, deces la un an de orice cauză și re-spitalizare pentru IC la un an.<sup>468,478</sup>

### 7.3. Screening și diagnostic

Pacienții cu diabet sunt expuși riscului de IC, dar nu toți pacienții cu diabet vor dezvolta IC.<sup>479</sup> Având în vedere că prognosticul pacienților cu ambele comorbidități este mai rău, este de o importanță crucială ca toți pacienții cu diabet să fie investigați pentru insuficiență cardiacă pentru a permite implementarea timpurie a terapiilor salvatoare de viață. Pentru a prezice riscul de insuficiență cardiacă la pacienții văzuți în ambulator cu DZ tip 2, a fost dezvoltat scorul de risc WATCH-DM (Greutate [IMC],



**Figura 14** Algoritm de diagnostic pentru insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet. BNP, peptid natriuretic tip B; ECG, electrocardiogramă; IC, insuficiența cardiacă; ICFEur, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; ICFEp, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție pastrată; ICFEr, insuficiența cardiacă cu fracție ejecție redusă; FEVFS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NT-proBNP, prohormonul N-terminal a peptidului natriuretic tip B.

Vârsta, Hipertensiune arterială, Creatinină, HDL-C, Controlul diabetului [glicemie plasmatică "a jeun"], durata QRS, IM și CABG)<sup>480</sup>. Fiecare creștere cu 1 unitate în scorul de risc este asociată cu un risc de insuficiență cardiacă cu 24% mai mare în decurs de 5 ani. În plus, un scor de risc bazat pe biomarkeri, inclusiv troponina cardiacă de înaltă sensibilitate  $\geq 6$  ng/L, NT-proBNP  $\geq 125$  pg/mL, proteina C-relativă de înaltă sensibilitate  $\geq 3$  mg/L și hipertrofie ventriculară stângă evidențiată pe ECG (cu un punct pentru fiecare parametru anormal) a demonstrat o bună deosebire și calibrare pentru predicția riscului de insuficiență cardiacă la 5 și 10 ani în rândul pacienților cu diabet. Cel mai mare risc de insuficiență cardiacă la 5 ani a fost observat la cei cu scoruri  $\geq 3$ .<sup>481</sup> Asociația pentru Insuficiență Cardiacă a ESC a revizuit evidențele clinice și valoarea testării ulterioare a biomarkerilor și în prezent recomandă să nu se efectueze teste suplimentare.<sup>482</sup>

Pentru a detecta tranziția de la a fi expus riscului de insuficiență cardiacă la dezvoltarea insuficienței cardiace, este recomandată următoarea evaluare regulată la pacienții cu diabet (Figura 14):

- în mod regulat, se recomandă o anamneză sistematică pentru simptomele insuficienței cardiace (dispnee, dispnee la efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, nicturie, fatigabilitate, oboseală, timp crescut de recuperare după exerciții) sau semne (creștere în greutate, edeme periferice, puls jugular crescut, raluri pulmonare, reflux hepatojugular, prezența zgomotului 3 sau șoc apexian deplasat lateral). Pentru mai multe detalii, consultați Ghidurile ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.<sup>445</sup>

Dacă unul sau mai multe dintre simptomele sau semnele de mai sus sunt prezente, insuficiența cardiacă poate fi suspectată, iar următoarele teste de diagnostic sunt recomandate:

- Se recomandă măsurarea peptidelor natriuretice, dacă este disponibilă. Valorile sub următoarele limite fac diagnosticul de IC puțin probabil și ar trebui luate în considerare alte diagnostice:<sup>483-485</sup>
  - Peptidul natriuretic de tip B (BNP)  $< 35$  pg/mL (limită în FiA:  $< 105$  pg/mL).
  - NT-proBNP  $< 125$  pg/mL (limită în FiA  $< 365$  pg/mL).

Cu toate acestea, concentrațiile peptidelor natriuretice pot fi disproporționat scăzute la pacienții cu obezitate sau la femeii și disproporționat crescute la pacienții cu BRC avansată, vârstă înaintată sau FA.<sup>486,487</sup> Cu toate acestea, concentrațiile crescute susțin diagnosticul de IC și pot orienta investigațiile ulterioare.<sup>488</sup>

- Se recomandă efectuarea unui ECG pentru detectarea anomaliilor precum FiA, semne de hipertrofie ventriculară stângă, unde Q sau QRS larg, fiecare dintre acestea putând fi un semn de IC.<sup>489</sup>
- Se recomandă efectuarea unei ecocardiografii pentru evaluarea funcției cardiace, inclusiv a funcției ventriculare stângi, dimensiunile ventriculului, hipertrofia ventriculară stângă, tulburări de cinetică regională (care pot sugera afectare coronariană), funcția ventriculară dreaptă, presiunea pulmonară estimată, funcția valvelor cardiace și markerii disfuncției diastolice. Ecocardiografia transtoracică poate fi luată în considerare pentru detectarea insuficienței cardiace la pacienții cu diabet dacă apar și alți factori de risc.

• Se recomandă efectuarea unei radiografii toracice pentru investigarea altor cauze ale dispneei (de exemplu, boala pulmonară). Aceasta poate oferi dovezi suplimentare pentru IC (de exemplu, cardiomegalie, congestie pulmonară, pleurezie).

• Se recomandă efectuarea testelor de sânge uzuale, inclusiv hemograma completă, uree, creatinină și electroliți, funcția tiroidiană și hepatică, profilul lipidic și statusul fierului (ferritina și coeficientul de saturație a transferinei) pentru a diferenția IC de alte afecțiuni, pentru a obține informații prognostice și pentru a orienta terapia potențială. Testele diagnostice suplimentare ar trebui luate în considerare dacă se suspectează alte diagnostice specifice (de exemplu, amiloidoză).

• Dacă insuficiența cardiacă este confirmată, se recomandă efectuarea de teste diagnostice suplimentare conform Ghidurile ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.<sup>445</sup>

**Tabelul 19 de recomandări - Recomandări pentru screeningul și diagnosticul IC la pacienții cu diabet**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Evaluare pentru diagnosticarea IC</b>		
Dacă IC este suspectată, se recomandă dozarea BNP/NT-proBNP <sup>465</sup>	I	B
Se recomandă evaluarea IC printr-un chestionar la toți pacienții cu diabet zaharat la fiecare vizită la medic	I	C
<b>Teste diagnostice tuturor pacienților suspecți de IC</b>		
Se recomandă ECG în 12 derivații	I	C
Se recomandă ecocardiografie transtoracică	I	C
Se recomandă radiografie toracică	I	C
Se recomandă analize de laborator de rutină, inclusiv HLG, uree, creatinină, ionogramă, TSH, FT4, lipidogramă, ferritină și coeficientul de saturație a feritinei.	I	C

ECG, electrocardiogramă, IC, insuficiență cardiacă, BNP, peptid natriuretic tip-B, NT-proBNP, peptid natriuretic N-terminal tip pro-B.

<sup>a</sup>Clasa de recomandare.

<sup>b</sup>Nivelul de evidență.

## 7.4. Tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet

### 7.4.1. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă

Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă (ICFER) cuprinde modificări terapeutice ale stilului de viață, precum și terapii farmacologice și cu dispozitive cu beneficii confirmate în studii clinice randomizate (RCT-uri), în care 30–40% dintre pacienți aveau diabet. Efectele tratamentelor medicamentoase și a dispozitivelor pentru ICFER au demonstrat în mod constant că nu diferă între pacienții cu diabet și cei fără diabet. Este important de menționat că, în timp ce reducerile relative ale riscului sunt în mod constant similare pentru cei cu și fără diabet, dat fiind riscul clinic mai mare al ICFER asociat cu diabetul, reducerea absolută a riscului (ARR) la pacienții cu diabet este în mod tipic mai mare, generând un număr necesar de tratament mai mic pentru beneficiu în rândul pacienților cu diabet.

Piatra de temelie a tratamentului pentru ICFER este farmacoterapia alături de intervențiile privind stilul de viață, care ar trebui implementate înainte de a lua în considerare terapia cu dispozitive. Ghidurile recente ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice recomandă începerea tratamentului cu cvadruplă terapie (inhibitori de receptori de angiotensină–neprilizina [ARNI]/IECA, betablocante, blocanți ai receptorilor de mineralocorticoizi, inhibitori SGLT2).<sup>445</sup> Aceste patru clase terapeutice ar trebui inițiate devreme, deoarece multe dintre beneficii sunt observate în termen de 30 de zile de la începerea tratamentului, iar adăugarea de noi medicamente oferă beneficii mai mari decât creșterea dozelor celor deja inițiate. În studiul STRONG-HF (Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies), 1078 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută, dintre care 29% aveau diabet la începutul studiului, au fost repartizați fie în lotul: intensitate ridicată cu titrare a tratamentelor la 100% din dozele recomandate în decurs de 2 săptămâni de la externare, fie îngrijirii obișnuite.<sup>490</sup> Siguranța și tolerabilitatea au fost evaluate în săptămânile 1, 2, 3 și 6 prin examinare fizică completă și evaluări de laborator ale NT-proBNP, sodiu, potasiu, glucoză, funcție renală și măsurări ale hemoglobinei. Studiul a fost întrerupt prematur din cauza unei diferențe între grupuri mai mari decât se aștepta. Endpointul primar, constând în reinternarea la spital în termen de 180 de

zile din cauza insuficienței cardiace sau decesului din orice cauză, a fost semnificativ redus în grupul cu intensitate ridicată, cu o reducere a RR de 34% (HR 0,66; 95% CI, 0,50–0,86) cu incidențe similare ale evenimentelor adverse grave. De remarcat că nu există analize de subgrup pentru pacienții cu diabet. Bazat pe aceste date, se recomandă o strategie intensivă de inițiere timpurie a tratamentului bazat pe dovezi (inhibitori SGLT2, ARNI/IECA, beta blocante și inhibitori ai receptorilor mineralcorticoizi), cu titrare rapidă către dozele țintă definite în studii și controale frecvente în primele 6 săptămâni după externare, pentru a reduce reinternările sau mortalitatea. Secvența de inițiere a terapiei ar trebui să se bazeze pe fenotipul individual al pacientului, ținând cont de tensiunea arterială, ritmul cardiac și frecvența cardiacă, precum și de funcția renală și de riscul de hiperpotasemie. În timp ce doza de început a inhibitorilor SGLT2 este aceeași ca și doza țintă, ARNI/IECA, beta blocantele și MRAs ar trebui să fie începute la doze mici și titrate către doza maximă tolerată. Pentru mai multe detalii despre terapia ICFER, vă rugăm să consultați Ghidurile ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.<sup>445</sup> Caracteristicile specifice pentru pacienții cu diabet sunt prezentate în secțiunile următoare.

#### 7.4.1.1. Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză

Două studii randomizate comparate cu placebo au investigat efectul unui inhibitor de SGLT2 în comparație cu placebo adăugat la terapia medicală optimă (OMT) la pacienții cu ICFER cu și fără diabet. Studiul DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) a inclus pacienți care se aflau în clasa New York Heart Association (NYHA) II–IV, aveau o fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) ≤40% în ciuda OMT și aveau NT-proBNP crescut (în ritm sinusal ≥600 pg/mL, în FiA ≥900 mg/mL sau ≥400 pg/mL dacă fuseseră spitalizați pentru insuficiență cardiacă în ultimele 12 luni). Pacienții cu diabet de tip 1 sau un eRFG <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> au fost excluși. Terapia cu dapagliflozin 10 mg o dată pe zi, față de placebo a redus riscul primar, o combinație de înrăutățire a insuficienței cardiace (spitalizare sau o vizită urgentă care a dus la terapie iv. pentru insuficiență cardiacă) sau decesul CV, cu 26% (HR 0,74; 95% CI, 0,65–0,85). În plus, dapagliflozin a redus mortalitatea de orice cauză (HR 0,83; 95% CI, 0,71–0,97) și a îmbunătățit simptomele, condiția fizică și calitatea vieții la pacienții cu ICFER.<sup>491,492</sup> Toate beneficiile clinice observate au fost independente de statutul de diabet și medicația anti-diabetică de fond și au fost consistente pe întreg spectrul HbA1c.<sup>491,493</sup> Studiul EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) a evaluat empagliflozin față de placebo și a inclus pacienți cu ICFER cu și fără diabet, cu NYHA clasa II–IV, LVEF ≤40% în ciuda OMT, un eRFG ≥20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> și un NT-proBNP crescut (FEVS ≤30% sau FEVS ≤40% și spitalizare pentru insuficiență cardiacă în ultimele 12 luni: NT-proBNP ≥600 pg/mL; EF 31–35%; NT-proBNP ≥1000 pg/mL; FEVS 36–40%; NT-proBNP ≥2500 pg/mL). Empagliflozin 10 mg o dată pe zi a redus riscul primar al bolii, o combinație de deces CV sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cu 25% față de placebo (HR 0,75; 95% CI, 0,65–0,86).<sup>494</sup> Acest efect a fost consistent la pacienții cu și fără diabet la început.<sup>495</sup> Tratamentul cu empagliflozin a îmbunătățit calitatea vieții.<sup>496</sup> O meta-analiză a studiilor DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a arătat o reducere constantă a spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau a decesului de cauză CV, a decesului de cauză CV și mortalității de orice cauză prin tratamentul cu inhibitori de SGLT2 fără heterogenitate semnificativă între studii.<sup>497</sup>

Un inhibitor al SGLT1 și -2, sotagliflozin, a fost investigat la pacienții cu diabet de tip 2 care au fost recent spitalizați pentru înrăutățirea insuficienței cardiace, indiferent de FEVS (studiu SOLOIST-WHF [Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure]). Pacienții cu eRFG <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> au fost excluși. Sotagliflozin a redus semnificativ RR al rezultatului primar compozit (decesul CV, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă sau vizita urgentă pentru insuficiență cardiacă) cu 33% în comparație cu placebo (HR 0,67; 95% CI, 0,52–0,85). Efectul tratamentului a fost consistent pe întreg spectrul FEVS.<sup>189</sup>

Prin urmare, inhibitorii de SGLT2, dapagliflozin, empagliflozin și sotagliflozin, sunt recomandați, în plus față de OMT (cu un ARNI/ACE-I, beta-blocant și MRA), la pacienții cu ICFER și diabet pentru a reduce decesul CV și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă.

Trei studii au investigat dacă inhibitorii de SGLT2 pot fi începuți în siguranță la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută. Studiul EMPA-RESPONSE-AHF (Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure) a randomizat 80 de pacienți cu IC acută cu (aproximativ o treime) și fără diabet pentru a primi empagliflozin sau placebo timp de 30 de zile.<sup>498</sup> Tratamentul cu empagliflozin nu a afectat dispneea pe scară analogică vizuală, răspunsul la diuretice, nivelurile NT-proBNP sau durata șederii în spital, dar ce a fost sigur, a crescut eliminarea urinară și a redus riscul de înrăutățire a IC,

respitalizare pentru IC sau deces la 60 de zile, în comparație cu placebo. În studiul SOLOIST-WHF menționat mai sus, 1222 de pacienți cu DZ de tip 2 au primit sotagliflozin sau placebo, cu o urmărire mediană de 9 luni (studiu oprit prematur).<sup>189</sup> Terapia cu sotagliflozin, inițiată înainte sau imediat după externare, a dus la semnificativ mai puține decese din cauze CV și la mai puține spitalizări și vizite urgente pentru insuficiență cardiacă decât placebo, fără creșterea riscului de leziuni renale acute. Studiul EMPULSE (A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure) a randomizat 530 de pacienți spitalizați cu și fără diabet cu diagnosticul de insuficiență cardiacă acută de novo sau IC decompensată, indiferent de FEVS, atunci când sunt stabili clinic, pentru a primi empagliflozin sau placebo. Mai mulți pacienți tratați cu empagliflozin au avut beneficii clinice (raport de câștig 1,36; 95% CI, 1,09–1,68) comparativ cu cei tratați cu placebo. Acest efect a fost la fel pentru IC acută de novo și cronică decompensată și a fost observat indiferent de FEVS sau de prezența diabetului.<sup>499</sup> În aceste studii, s-au raportat foarte puține cazuri de cetoacidoză diabetică euglicemică; totuși, medicii care tratează pacienți cu diabet cu inhibitori de SGLT2, în acest context ar trebui să fie conștienți de această complicație rară, dar cu potențial grav. De asemenea, este important să se evite interpretarea greșită a modificărilor eRFG, care ar putea duce la întreruperea inadecvată a agenților de modificare a bolii.

#### 7.4.1.2. Inhibitorul receptorilor de angiotensină și neprilisină (ARNI) și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

ARNI (sacubitril/valsartan) a demonstrat o eficacitate superioară față de enalapril în reducerea decesului CV și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICFer, cu sau fără diabet.<sup>471</sup> Dozele au fost titrate la o doză de 200 mg de 2 ori/zi de sacubitril/valsartan în decurs de 2-4 săptămâni.<sup>471</sup> Efectul benefic al sacubitril/valsartan față de enalapril a fost același pentru pacienții cu și fără diabet și pe tot spectrul de HbA1c.

IECA fost prima clasă de medicamente care au demonstrat reducerea mortalității și morbidității și ameliorarea simptomelor la pacienții cu ICFer.<sup>500</sup> Nu există diferențe în eficacitate între pacienții cu și fără diabet.<sup>501-503</sup> Deoarece IECA cresc riscul de hiperkaliemie și pot agrava funcția renală, se recomandă supravegherea nivelurilor serice de creatinină și potasiu.<sup>504-505</sup> Cu toate acestea, interpretarea greșită a modificărilor eRFG duce adesea la întreruperea inadecvată a medicației și ar trebui evitată.<sup>504-506</sup>

#### 7.4.1.3. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi

ARM steroidieni, spironolactona sau eplerenona, reduc mortalitatea și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICFer, cu rezultate consistente la pacienții cu sau fără diabet.<sup>507,508</sup> Eplerenona este mai specifică pentru blocarea aldosteronului și, prin urmare, cauzează mai puține cazuri de ginecomastie. Aceștia trebuie administrați cu precauție la pacienții cu funcție renală afectată și la cei cu concentrație serică de potasiu >5,0 mmol/L. ARM non-steroidian finerenona nu a fost evaluat la pacienții cu ICFer (Secțiunea 9).

#### 7.4.1.4. Beta-blocantele

Beta-blocantele sunt eficiente în reducerea mortalității generale și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICFer, indiferent de prezența sau absența diabetului.<sup>509-512</sup> Beneficiile tratamentului susțin în mod categoric utilizarea beta-blocantelor la pacienții cu ICFer și diabet.

#### 7.4.1.5. Blocanții receptorilor de angiotensină-II

Rolul BRA în gestionarea ICFer s-a schimbat în ultimii ani. Acum sunt recomandați pentru pacienții care nu tolerează ARNI sau IECA din cauza efectelor secundare grave. BRA au efecte de tratament similare la pacienții cu ICFer cu sau fără diabet.<sup>513-515</sup>

#### 7.4.1.6. Ivabradina

Ivabradina încetinește ritmul cardiac prin inhibarea canalelor "I<sub>f</sub>" din nodul sinusal și prin urmare, este eficientă doar la pacienții în ritm sinusal. Ivabradina a redus riscul de deces de cauză cardiovasculară și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă, indiferent de statusul diabetic.<sup>516</sup>

#### 7.4.1.7. Hidralazina și izosorbid dinitrat

Nu există dovezi care să susțină utilizarea acestei terapii combinate cu doză fixă la toți pacienții cu ICFer, ci mai degrabă este limitată la pacienții de culoare neagră autoidentificați conform etichetării produsului. Un studiu randomizat controlat (RCT) la pacienții de culoare neagră cu ICFer a arătat că adăugarea combinației de hidralazină și izosorbid dinitrat la terapia convențională (IECA, beta-blocant, AMR) a redus mortalitatea și

spitalizarea pentru IC la pacienții cu clasa NYHA III-IV.<sup>517</sup> Efectele benefice au fost la fel atât la pacienții cu diabet, cât și la cei fără diabet.<sup>518</sup>

#### 7.4.1.8. Digoxin

Digoxin poate reduce riscul de spitalizare pentru IC la pacienții cu ICFer tratați cu IECA, indiferent de statusul diabetic.<sup>519</sup>

#### 7.4.1.9. Diureticele

În ciuda lipsei de dovezi privind eficacitatea fie a diureticelor tiazidice, fie a celor de ansă în reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu IC, diureticele previn și tratează simptomele și semnele de congestie la pacienții cu IC.<sup>520</sup> În mod important, este justificată o utilizare judicioasă a terapiei cu diuretice, inclusiv ajustarea dozelor în mod alternativ de-a lungul timpului.<sup>521</sup>

#### 7.4.1.10. Terapia cu dispozitive și chirurgia

Utilizarea dispozitivelor cardiace (defibrilator cardiac intern [ICD], terapia de resincronizare cardiacă [CRT] și CRT cu defibrilator implantabil [CRT-D]) au eficacități și riscuri similare la pacienții cu ICFer, indiferent de prezența sau absența diabetului.<sup>522-525</sup> Aceste terapii ar trebui luate în considerare conform ghidurilor de tratament în populația cu ICFer. Transplantul cardiac ar putea fi luat în considerare în stadiul final al IC, dar un studiu prospectiv amplu al pacienților transplantați a indicat o probabilitate redusă de supraviețuire la 10 ani la cei cu diabet.<sup>526</sup>

**Tabelul 20 de recomandări. Recomandări de tratament la pacienții cu IC cu FEVS redusă și diabet**

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomandări pentru tratamentul farmacologic indicat la pacienții cu IC cu FEVS redusă (NYHA II-IV) și diabet</b>		
Inhibitorii de SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin sau sotagliflozin <sup>c</sup> ) sunt recomandați la toți pacienții cu FEVS redusă și DZ tip 2 pentru reducerea spitalizării IC sau decesului de cauză cardiovasculară. <sup>189,491,494,497</sup>	I	A
Sacubitril/Valsartan sau IECA se recomandă tuturor pacienților cu FEVS redusă și diabet pentru reducerea riscului spitalizării IC sau decesului. <sup>471,501,502,527</sup>	I	A
Beta-blocantele <sup>d</sup> se recomandă tuturor pacienților cu FEVS redusă și diabet pentru reducerea riscului spitalizării IC și decesului. <sup>509-512,528</sup>	I	A
MRA <sup>e</sup> sunt recomandați la pacienții cu ICFer și diabet pentru a reduce riscul de spitalizare și deces în IC. <sup>507,529</sup>	I	A
O strategie intensivă de inițiere a tratamentului bazat pe dovezi (inhibitori de SGLT2, Sacubitril/IECA, beta-blocante și MRA) cu titrarea rapidă la doze standard până la externare și evaluări frecvente în primele 6 săptămâni după spitalizarea IC se recomandă pentru reducerea riscului reinternării și decesului. <sup>490</sup>	I	A
<b>Recomandări de alte tratamente la pacienții cu IC cu FEVS redusă (NYHA II-IV) și diabet</b>		
Terapia cu stimuloare tip ICD, CRT-P sau CRT-D sunt recomandate la pacienții cu diabet, precum și în populația generală cu ICFer. <sup>522-525</sup>	I	A
BRA sunt recomandați la toți pacienții simptomatici cu ICFer și DZ care nu tolerează terapia cu Sacubitril/Valsartan sau IECA pentru reducerea spitalizării IC și decesului de cauză cardiovasculară. <sup>513-515</sup>	I	A
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu ICFer și DZ cu semne și/sau simptome de încărcare volemică pentru a ameliora simptomatologia, capacitatea de efort și reducerea spitalizării. <sup>520</sup>	I	C
Ivabradina ar trebui considerată că reduce riscul spitalizării IC sau decesului de cauză CV la pacienții ICFer și DZ în ritm sinusal, cu FC de repaus ≥70 bpm, care sunt simptomatici în ciuda tratamentului cu beta-blocante (doza maximă tolerată), IECA/Sartani și MRA. <sup>516</sup>	IIa	B
Hidralazina și Isosorbid dinitrat ar trebui considerate la pacienții de rasă neagră cu DZ și FEVS ≤35% sau FEVS <45% și cu dilatare de VS cu IC de clasa III-IV NYHA, pe lângă tratamentul cu IECA (sau Sacubitril/Valsartan), beta-blocant și MRA pentru reducerea riscului spitalizării și a decesului. <sup>517,518</sup>	IIa	B
Digoxin ar putea fi considerat la pacienții cu FEVS scăzută simptomatici cu ritm sinusal în ciuda tratamentului cu Sacubitril/Valsartan sau IECA, beta-blocant și MRA pentru a reduce riscul de spitalizare. <sup>519</sup>	IIb	B

BRA, antagonist de receptor angiotensina II; ARNI, inhibitor de receptor angiotensină/nepri-lisină; CRT-D, terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P terapie de resincronizare cardiacă-pacemaker; CV, cardiovascular; DZ, diabet zaharat; FEVS, fracție de ejeție a VS; ICD, defibrilator automat implantabil; IC, insuficiență cardiacă; ICFE<sub>r</sub> insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; ICFE<sub>p</sub>, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ICFE<sub>ur</sub>, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; IECA, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; MRA, antagonist de mineralocorticoid; NYHA, New York Heart Association; SGLT-2, co-transportor 2 sodiu glucoză;

<sup>a</sup>Clasă de recomandare;

<sup>b</sup>Nivelul de evidență;

<sup>c</sup>Sotagliflozin este un inhibitor dual SGLT1/2;

<sup>d</sup>Metoprolol succinat, Carvedilol, Bisoprolol și Nebivolol;

<sup>e</sup>MRA, Spironolactonă sau Eplerenonă;

### 7.4.2. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție moderat redusă

La fel ca în alte forme de IC, diureticele ar trebui utilizate pentru a controla semnele și simptomele de congestie.<sup>520</sup> Rezultatele retrospective ale studiilor clinice randomizate la pacienții cu ICFE<sub>r</sub> sau ICFE<sub>p</sub> indică faptul că pacienții cu o fracție de ejeție între 40–50% au beneficiat de terapii similare celor cu FEVS ≤40%.<sup>445</sup> Cu toate acestea, până în prezent, nu există un studiu RCT definitiv care să evalueze exclusiv terapiile la pacienții cu ICFE<sub>ur</sub>. Cele mai bune dovezi până în prezent provin din studiile cu inhibitorii SGLT2. Studiul EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) a inclus pacienți cu clasa NYHA II–IV, o FEVS >40%, și un NT-proBNP crescut (>300 pg/mL în ritm sinus; >900 pg/mL în FiA).<sup>530</sup> Pacienții cu un eRFG <20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> au fost excluși. În comparație cu placebo, empagliflozin a redus riscul primar, cât și riscul decesului de cauză cardiovasculară sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă, cu 21%, acest lucru fiind legat în principal de un risc mai mic cu 29% de spitalizare pentru IC.<sup>530</sup> Acest efect a fost independent de statusul diabetic, iar valoarea HbA1c-ul inițial nu a modificat efectele asupra rezultatului primar.<sup>531</sup> Studiul DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) a inclus 6263 de pacienți cu clasa NYHA II–IV, o FEVS >40%, un NT-proBNP crescut (>300 pg/mL în ritm sinus; >600 pg/mL în FiA), și un eRFG ≥25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. În comparație cu placebo, dapagliflozin a redus riscul primar, cât și riscul agravării insuficienței cardiace sau decesului cardiovascular, cu 18%, acest lucru fiind determinat în principal de o reducere a spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Acest efect a fost independent de statusul diabetic.<sup>532</sup> O meta-analiză care a inclus 12251 de participanți din studiile DELIVER și EMPEROR-Preserved a arătat că inhibitorii SGLT2, în comparație cu placebo, au redus riscul decesului de cauză cardiovasculară și primei spitalizări pentru insuficiență cardiacă (HR 0.80; 95% CI, 0.73–0.87), cu reduceri consistente în ambele componente: deces cardiovascular (HR 0.88; 95% CI, 0.77–1.00) și prima spitalizare pentru insuficiență cardiacă (HR 0.74; 95% CI, 0.67–0.83).<sup>533</sup>

Nu există un studiu specific care să evalueze ARNI la pacienții cu ICFE<sub>ur</sub>. Studiul PARAGON-HF, care a inclus pacienți cu FE ≥45%, deși nu a îndeplinit în totalitate riscul primar, a arătat o interacțiune semnificativă între FE și tratament. Sacubitril/valsartan, în comparație cu valsartanul, a redus probabilitatea decesului de cauză cardiovasculară și a spitalizării totale pentru insuficiență cardiacă cu 22% la cei cu o FEVS sub sau egală cu mediana de 57%.<sup>534</sup>

### 7.4.3. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată

În decursul ultimului deceniu, mai multe studii clinice randomizate ample nu au reușit să atingă pragul semnificativ științific în ceea ce privește efectele primare ale bolii la pacienții cu ICFE<sub>p</sub>, inclusiv: PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolactonă), Studiul complementar DIG (digoxin), și PARAGON-HF (sacubitril/valsartan).<sup>477,534-538</sup> După cum a fost prezentat mai sus în secțiunea 7.4.2, inhibitorii SGLT2 empagliflozin și dapagliflozin au redus riscul relativ al decesului de cauză cardiovasculară sau spitalizării pentru insuficiență cardiacă, cu 21%, respectiv 18%.<sup>530-532</sup> Efectul tratamentului asupra incidenței rezultatului primar nu a diferit între subgrupurile de FEVS și pacienții cu și fără diabet.<sup>531-533</sup> Inhibitorul combinat SGLT1 și 2, sotagliflozin, a fost investigat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au fost recent spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace, indiferent de FEVS-ul lor (studiu SOLOIST-WHF); 20,9% dintre pacienți aveau un FEVS ≥50%. Sotagliflozin a redus riscul primar al bolii, a decesului de cauză cardiovasculară, a spitalizării pentru insuficiență cardiacă și vizita în urgență pentru insuficiență cardiacă, cu 33%, cu un efect consistent pe întreg spectrul de FEVS inițial. Cu toate acestea, numărul de evenimente în grupul ICFE<sub>p</sub> a fost prea mic pentru a trage concluzii ferme.<sup>189</sup>

Terapia cu diuretice ar trebui utilizată pentru a reduce simptomele și semnele de congestie.<sup>520</sup> Diureticele de ansă sunt de preferat, însă diureticele tiazidice în doze mici ar putea fi utile pentru gestionarea hipertensiunii arteriale. Pentru tratarea comorbidităților împreună cu ICFE<sub>p</sub>, consultați Ghidurile ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.<sup>445</sup>

**Tablelul 21 de recomandări - Recomandări de tratament în IC la pacienții cu DZ și FEVS > 40%**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Empagliflozin sau Dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 2 și FEVS>40% (ICFE <sub>ur</sub> sau ICFE <sub>p</sub> ) pentru reducerea riscului de spitalizare sau a decesului de cauză CV. <sup>530-533</sup>	I	A
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu FEVS păstrată sau FEVS ușor redusă și DZ cu semne și/sau simptome de încărcare volemică pentru a ameliora simptomele, capacitatea de efort și a reduce spitalizarea. <sup>520</sup>	I	C

CV, cardiovascular; ICFE<sub>ur</sub>, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFE<sub>p</sub>, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; DZ, diabet zaharat.

<sup>a</sup>Clasa de recomandare

<sup>b</sup>Nivelul de evidență

### 7.5. Profilul de siguranță al agenților de scădere a glicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet

Pentru țintele glicemice la pacienții cu diabet, vă rugăm să consultați Secțiunea 5.2.

#### 7.5.1. Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză

Inhibitorii de SGLT2 (consultați de asemenea și Secțiunea 7.4.1.1), au fost investigați în diferite populații cu diabet, începând de la pacienții cu BCVA sau cu mai mulți factori de risc pentru BCVA, până la pacienții spitalizați recent pentru agravarea insuficienței cardiace, cu creșterea ratei absolute de reducere a rezultatelor legate de insuficiența cardiacă în funcție de riscul mai mare al pacientului (Figura 15; Supliment date online, Tabelul S15).

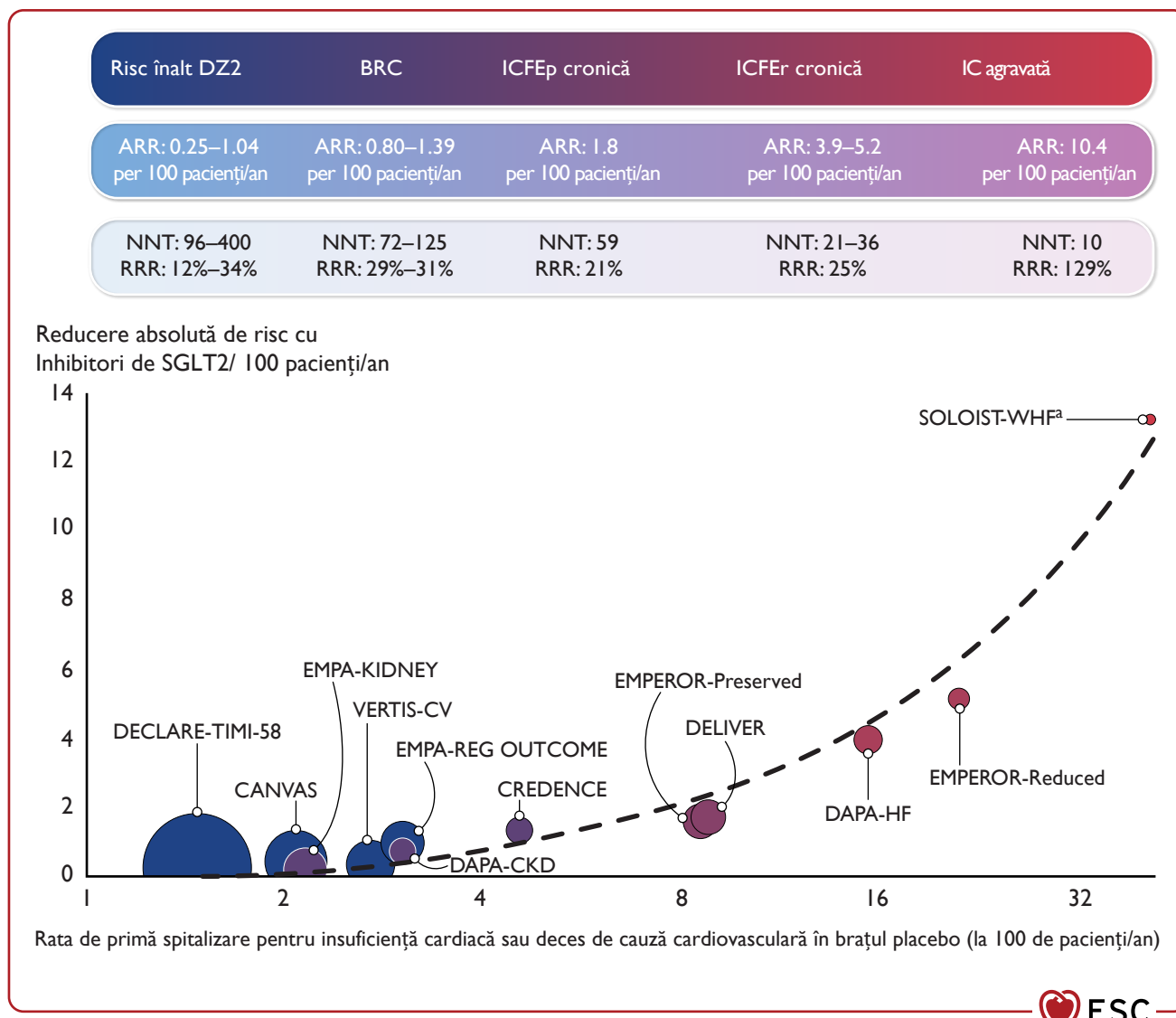
După cum s-a menționat mai sus, în studiile dedicate insuficienței cardiace, dapagliflozin și empagliflozin au redus decesul CV și spitalizarea pentru IC la pacienții cu ICFE<sub>r</sub>, indiferent de prezența sau absența diabetului, iar sotagliflozin a redus decesul CV și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu DZ tip 2 și spitalizarea recentă pentru insuficiență cardiacă de orice etiologie.<sup>189,491,494</sup> În plus, empagliflozin și dapagliflozin au redus riscul de deces CV sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICFE<sub>ur</sub> sau ICFE<sub>p</sub>.<sup>530,532</sup>

În timp ce studiile EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) și VERTIS CV (ertugliflozin) au investigat pacienți cu DZ și risc stabil de BCVA, programul CANVAS (canagliflozin) și studiul DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin) au inclus pacienți cu BCVA dovedită sau cu mai mulți factori de risc pentru BCV. În toate aceste CVOT-uri controlate cu placebo ale inhibitorilor SGLT2, doar o mică parte din pacienți aveau un istoric inițial de insuficiență cardiacă. Empagliflozin a redus riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă cu 35% la pacienții cu și fără istoric anterior de IC.<sup>71</sup> De asemenea, canagliflozin a redus semnificativ riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă cu 33%.<sup>151</sup> Dapagliflozin a redus semnificativ riscul decesului CV sau spitalizării pentru IC, un rezultat determinat în principal de ratele mai scăzute ale spitalizării pentru IC.<sup>152</sup> Acest efect a fost independent de prezența anterioară a IC.<sup>540</sup> Ertugliflozinul nu a redus riscul decesului CV sau spitalizării pentru IC, deși a existat o reducere semnificativă a spitalizării IC și a spitalizărilor repetate.<sup>154,541</sup>

În plus, patru studii au investigat efectul inhibiției SGLT2 la pacienții cu boală renală cronică: CREDENCE (cu canagliflozin) și SCORED (cu sotagliflozin) la pacienții cu DZ tip 2; DAPA-CKD (cu dapagliflozin) și EMPA-KIDNEY (cu empagliflozin) la pacienții cu și fără diabet. La acești pacienți cu un risc ridicat de insuficiență cardiacă, s-a observat o reducere consecventă a riscului de deces CV sau spitalizare pentru IC, cuprinsă între 23% și 31%.<sup>150,153,452,543</sup>

O meta-analiză a șase studii de rezultate ale patru inhibitori SGLT2 la pacienții cu DZ tip 2 (EMPA-REG OUTCOME, Programul CANVAS [două studii], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE, VERTIS CV) a demonstrat o reducere cu 32% a spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără heterogenitate între studii; efectul asupra spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost independent de.<sup>155</sup> Prin urmare, inhibitorii SGLT2 sunt recomandați pentru pacienții cu DZ tip 2 și mulți factori de risc pentru BCVA sau cu BCVA stabilită pentru a reduce spitalizările pentru IC.





**Figura 15** Reducerea riscului absolut cu inhibitorii ai co-transportatorului 2 de sodiu-glucoză, în raport cu riscul pacientului, pe baza ratei obiectivelor legate de IC în brațul placebo al studiilor respective. ARR, reducerea riscului absolut; BRC, boală cronică de rinichi; ICFEp, insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; IC, insuficiență cardiacă; NNT, numărul necesar de tratat; pt-ani, pacient-ani; RRR, reducerea riscului relativ; SGLT2, co-transportator 2 sodiu-glucoză; DZ2, diabet zaharat tip 2. Diagramele cu bule demonstrează reducerea consistentă a timpului către mortalitate CV sau prima spitalizare pentru IC cu inhibitorii de SGLT2 în toate studiile, cu un ARR mai mare la pacienții cu risc mai mare. Dimensiunea bulii reprezintă dimensiunea eșantionului din studiu. NNT este estimat din ARR. <sup>a</sup> Nu au fost raportate rate de evenimente ale primei spitalizări pentru IC sau mortalitate cardiovasculară în SOLOIST-WHF. <sup>189</sup> Figura adaptată după Butler et al. 2021.<sup>539</sup>

### 7.5.2. Agoniștii receptorilor de tip glucagon-like peptide-1

Opt studii clinice CV au fost finalizate în legătura cu agoniștii receptorilor de tip glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RAs) la pacienții cu DZ2, iar prevalența IC stabilite în aceste studii a variat între 9% și 24%. Majoritatea GLP-1 RAs au avut un efect neutru asupra riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în studiile randomizate controlate cu placebo care au evaluat siguranța CV a medicamentelor de scădere a glicemiei la pacienții cu DZ2 sau cu un risc crescut de BCVA, în ciuda creșterii frecvenței cardiace cu 3–5 b.p.m.<sup>70,72,158-153,544</sup> În plus, două meta-analize care au inclus opt studii și 60080 de pacienți au constatat că spitalizarea pentru insuficiență cardiacă a fost redusă cu 10–11% de GLP-1 RA în comparație cu placebo.<sup>164,545</sup>

Studiul AMPLITUDE-O, care a comparat efpeglenatidă cu placebo și a arătat un beneficiu nominal semnificativ asupra spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Studiul a inclus o randomizare stratificată în funcție de utilizarea la bază sau anticipată a inhibitorilor SGLT2 și a avut cea mai mare prevalență (15,2%) a utilizării inhibitorilor SGLT2 între studiile cu GLP-1 RA. Datele dintr-o analiză exploratorie a studiului AMPLITUDE-O sugerează că eficacitatea și siguranța efpeglenatidei au fost independente de utilizarea concomitentă a inhibitorilor SGLT2, inclusiv spitalizarea pentru IC.<sup>546</sup>

Au fost efectuate doar trei mici studii clinice randomizate (RCTs) cu GLP-1 RAs la pacienții cu ICFEr.<sup>547</sup> Studiul LIVE a alocat aleatoriu 241 de pacienți cu ICFEr cronică, stabil, cu sau fără DZ, la tratament cu placebo sau liraglutid.<sup>548</sup> În timp ce nu s-au observat modificări în FEVS, calitatea vieții sau clasa funcțională după 24 de săptămâni de tratament, mai multe evenimente adverse cardiace grave (tahicardie ventriculară susținută, FiA care necesită intervenție și agravare a IHD; 12 [10%] vs. 3 [3%] pentru liraglutid și placebo, respectiv; P= 0,04) au avut loc în grupul liraglutid. Studiul FIGHT (Impactul funcțional al GLP1 în tratamentul pentru insuficiență cardiacă) a ales aleatoriu 300 de pacienți cu și fără DZ cu ICFEr și o spitalizare recentă pentru insuficiență cardiacă la liraglutid sau placebo. După 180 de zile de tratament, rezultatul primar (timpul până la deces, timpul până la re-spitalizare pentru insuficiență cardiacă și schimbarea proporțională medie în nivelul NT-proBNP de la baza la 180 de zile) nu a fost diferit între grupuri. În plus, a existat o diferență între grupuri non-semnificativă în numărul de re-spitalizări pentru IC (63 [41%] în grupul liraglutid vs. 50 [34%] în grupul placebo; HR 1,30, 95% CI, 0,89–1,88; P = 0,17).<sup>549</sup> Al treilea studiu a fost un studiu randomizat mic (n=82), evaluând 12 săptămâni de albiglutidă vs. placebo la pacienții cu ICFEr. Nu s-au observat diferențe semnificative în FEVS, testul de mers de 6 minute, utilizarea glucozei miocardice sau utilizarea oxigenului.<sup>550</sup> Studiul a fost prea mic și prea scurt pentru a evalua rezultate clinice.

### 7.5.3. Inhibitorii de dipeptidil peptidază-4

Patru inhibitori de dipeptidil peptidază-4 (DPP-4) (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin și linagliptin) au fost examinați în studii controlate cu placebo la pacienții cu DZ2 cu sau la risc crescut de BCV. Saxagliptin a crescut semnificativ riscul de spitalizare pentru IC<sup>172</sup> și nu este recomandat la pacienții cu DZ cu sau cu un risc crescut de insuficiență cardiacă. Alogliptin a fost asociată cu o tendință non-semnificativă spre creșterea spitalizării pentru IC.<sup>173</sup> Sitagliptin și linagliptin au avut un efect neutru.<sup>174,178-180</sup> Vildagliptin, care nu a fost testat într-un CVOT, nu a avut efect semnificativ asupra FEVS, dar a condus la o creștere a volumelor ventriculare stângi într-un studiu mic.<sup>551</sup>

### 7.5.4. Insulina

La pacienții cu DZ tip 2 și IC avansată, utilizarea insulinei este asociată independent cu un prognostic semnificativ mai prost.<sup>552</sup> Două insuline bazale au fost evaluate formal în studii dedicate de rezultate CV. În studiul ORIGIN, 12 537 de pacienți (cu vârsta medie de 63,5 ani) cu un risc CV ridicat, cu IFG, IGT sau DZ2, au fost randomizați la tratament cu insulină glargină titrată pentru a obține o glucoză din sânge în post de  $\leq 5,3$  mmol/L ( $\leq 95$  mg/dL) sau îngrijire standard. După o urmărire medie de 6,2 ani, insulina glargină a avut un efect neutru asupra spitalizărilor pentru IC.<sup>553</sup> Studiul randomizat DEVOTE, o comparație dublu-orb, a insulinei ultra-lungi, cu administrare o dată pe zi, degludec vs. insulina glargină U100, a inclus 7637 de pacienți cu DZ2 cu BCV sau cu risc CV ridicat.<sup>181</sup> Tratamentul cu insulină degludec vs. insulină glargină nu a fost diferit în ceea ce privește spitalizarea pentru IC; prezența anterioară a IC a fost asociată independent cu spitalizarea ulterioară pentru IC.<sup>554</sup>

### 7.5.5. Metformin

Metformin este sugerat să fie sigur în toate stadiile IC cu funcție renală păstrată sau moderat redusă, stabilă (adică eRFG  $>30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Este asociată cu un risc mai mic de deces și spitalizare pentru IC în comparație cu insulina și sulfonilureicele în studiile observaționale, deși nu au fost efectuate studii randomizate, controlate sau dedicate, care să evalueze siguranța și eficacitatea metforminei.<sup>555-557</sup> Îngrijirile legate de acidul lactic nu au fost confirmate.<sup>558,559</sup>

### 7.5.6. Sulfoniluree

Datele privind efectele sulfonilureicelor asupra insuficienței cardiace sunt inconstante. Datele din două studii de cohortă retrospectivă, incluzând 111 971 de pacienți cu diabet, sugerează un profil de siguranță advers, arătând o rată a deceselor cu aproximativ 20–60% mai mare și un risc de insuficiență cardiacă cu aproximativ 20–30% mai mare în comparație cu metformin.<sup>560,561</sup> Cu toate acestea, în studiile UKPDS, NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) și ADOPT, nu au fost identificate semne crescute de IC.<sup>127,562-564</sup> În plus, datele din studiul CAROLINA care compară linagliptina (care nu a crescut riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în comparație cu placebo în studiul CARMELINA) cu glimepirida nu au arătat un risc crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă asociat cu această sulfoniluree.<sup>179</sup>

### 7.5.7. Tiazolidindionele

Tiazolidindionele au crescut riscul de spitalizare pentru IC în mai multe studii și nu sunt recomandate la pacienții cu diabet și IC simptomatic.

### 7.5.8. Considerații speciale: hipoglicemia și riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă

Deși evenimentele hipoglicemice severe au fost asociate cu o spitalizare mai mare pentru IC în unele, dar nu în toate studiile, nu există dovezi clare pentru o relație de cauzalitate.<sup>139,140,554,569</sup> Analizele recente au demonstrat asocieri bidirecționale între hipoglicemie și efectele CV, inclusiv IC, sugerând că acest lucru nu este causal, ci reflectă mai degrabă fragilitatea subiacentă și riscul de rezultate adverse.<sup>139,140</sup>

Figura 16 rezumă medicația hipoglicemiantă la pacienții cu IC și diabet zaharat de tip 2.

**Tabelul 22 de recomandări - Recomandări de tratament hipoglicemiant la pacienții cu DZ tip 2 cu sau fără IC**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomandări de tratament antidiabetic pentru reducerea spitalizării IC la pacienții cu DZ tip 2 cu sau fără prezența IC</b>		
Inhibitorii de SGLT2 sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 cu factori de risc pentru ateroscleroză sau ateroscleroză deja instalată pentru reducerea riscului de spitalizare. <sup>71,150-153,541</sup>	I	A
Inhibitorii de SGLT2 (dapagliflozin/empagliflozin/sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și ICFer pentru reducerea riscului de spitalizare. <sup>189,491,494,497</sup>	I	A
Empagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și FEVS $>40\%$ (ICFEur și ICFep) pentru reducerea riscului de spitalizare sau decesului de cauză CV. <sup>530,532,533</sup>	I	A
<b>Recomandări pentru agenți suplimentari de scădere a glicemiei cu siguranță demonstrată pentru spitalizarea IC la pacienții cu DZ de tip 2, dacă este necesar un control suplimentar al glucozei</b>		
Antagoniștii receptorilor de GLP-1 (lixiseratid, liraglutid, semaglutid, exenatid ER, dulaglutid, efpeglenatid <sup>d</sup> ) au efect neutru asupra riscului de spitalizare din cauza IC și ar trebui considerați ca tratament antidiabetic la pacienții cu DZ tip 2 sau la risc IC. <sup>70,158-164,545</sup>	IIa	A
Inhibitorii DPP-4 (sitagliptin și linagliptin) au un efect neutru asupra riscului de spitalizare a HF și trebuie luați în considerare pentru tratamentul de scădere a glucozei la pacienții cu DZ tip 2 cu risc IC de sau care au deja IC. <sup>174,179,180</sup>	IIa	A
Insulina bazală (glargin sau degludec) au efect neutru asupra riscului de spitalizare din cauza IC și ar trebui considerați ca tratament antidiabetic la pacienții cu DZ2 sau la risc IC. <sup>553,554</sup>	IIa	B
Metformin ar trebui considerat ca tratament antidiabetic la pacienții cu DZ tip 2 și IC.	IIa	B
<b>Recomandări de tratament antidiabetic cu risc crescut de spitalizare la pacienții cu DZ2</b>		
Pioglitazona este asociată cu creșterea riscului de IC la pacienții cu DZ tip 2 și nu este recomandată ca tratament antidiabetic la pacienții cu IC sau la risc pentru IC. <sup>165,566</sup>	III	A
Inhibitorul de DPP-4 (saxagliptin) este asociată cu risc crescut de spitalizare din cauza IC la pacienții cu DZ și nu este recomandat ca tratament antidiabetic la pacienții cu IC sau la risc pentru IC. <sup>172</sup>	III	B
<b>Recomandări pentru situații speciale</b>		
Se recomandă schimbarea tratamentului antidiabetic de la medicație fără beneficii CV sau siguranță dovedită la medicație cu beneficii CV dovedite. <sup>e</sup>	I	C

BCV, boală cardiovasculară aterosclerotică; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidil peptidază-4; DZ2, diabet zaharat tip 2; ER, eliberare prelungită; FEVS, fracție de ejeție a VS; GLP-1 AR, agonist de receptor glucagon-like peptid 1; IC, insuficiență cardiacă; ICFEur insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFep, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ICFer, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore; s.c. subcutanat; SGLT2, sodiu-glucoză cotransportor 2;

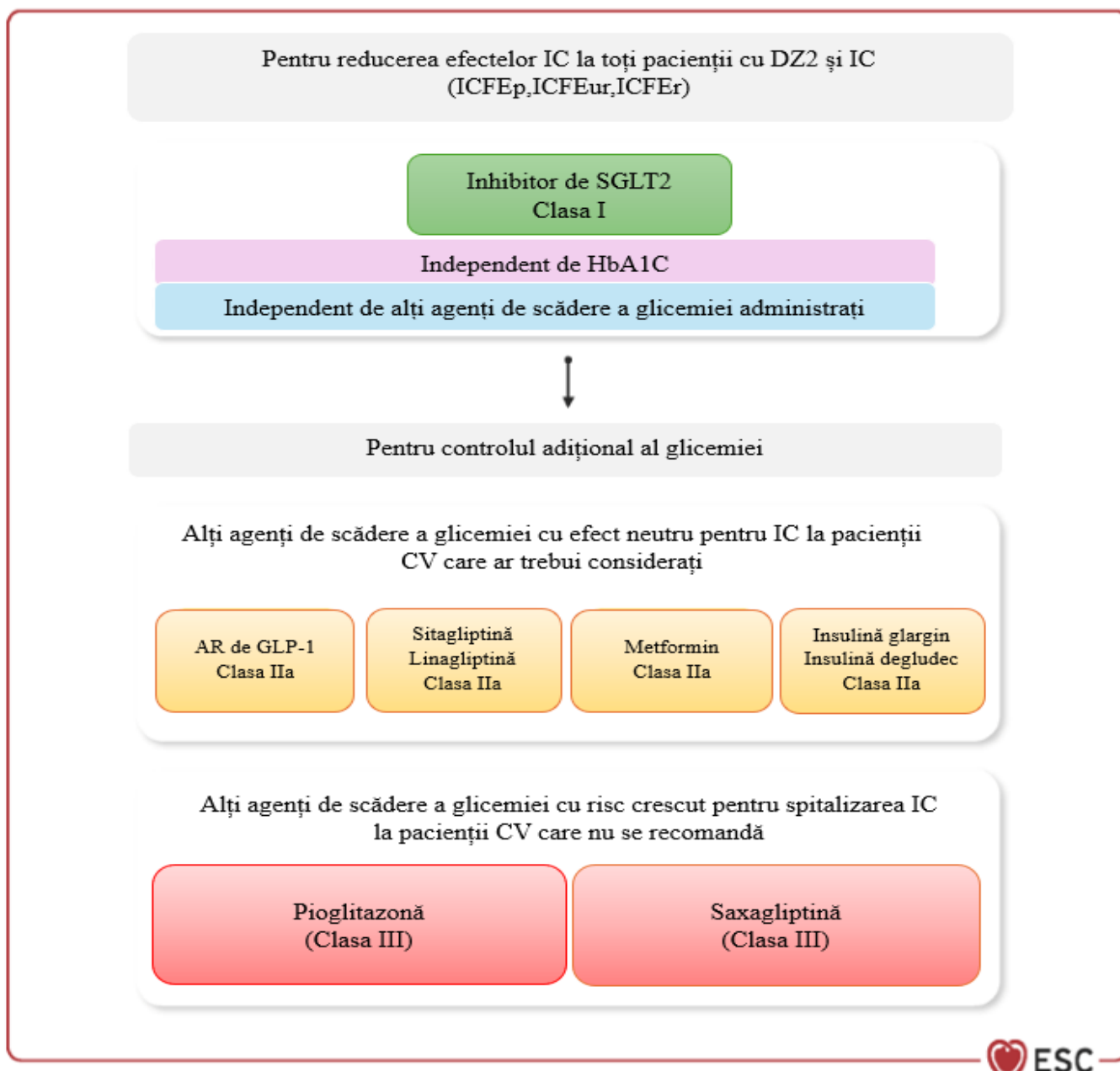
<sup>a</sup> Clasă de recomandare;

<sup>b</sup> Nivel de evidență;

<sup>c</sup> Sotagliflozin este un inhibitor dual SGLT1/2;

<sup>d</sup> IC cronică, stabilă;

<sup>e</sup> Agenți cu beneficii dovedite: inhibitori ai SGLT2: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin; GLP-1 RA: liraglutidă, semaglutidă s.c., dulaglutidă, efpeglenatidă. În studiul VERTIS CV, ertugliflozin nu a redus obiectivul primar (MACE în trei puncte) și nici obiectivul secundar cheie (deces CV sau spitalizare IC), dar a redus spitalizarea IC ca obiectiv secundar explorator.



**Figura 16** Tratamentul de scădere a glicemiei al pacienților cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2; CVOT, studiu evenimente cardiovasculare; DPP-4, dipeptidil peptidază-4; GLP-1 RA, agonist al receptorilor peptidici-1 asemănători glucagonului; Hb1Ac, hemoglobină glicată; IC, insuficiență cardiacă; ICFEur, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; ICFEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; ICFe, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; SGLT2, cotransportor sodiu-glucoză-2; T2DM, diabet zaharat de tip 2. <sup>a</sup>Aceasta include spitalizarea HF sau decesul de cauză cardiovasculară. <sup>b</sup>Empagliflozin, dapagliflozin sau sotagliflozin la pacienții cu ICFE, empagliflozin sau dapagliflozin la pacienții cu ICFE și ICFEur. <sup>c</sup>Preferat la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică și dacă este necesară scăderea greutății; a nu se combina cu inhibitori DPP-4.

## 8. Aritmii: fibrilația atrială, aritmii ventriculare, moarte cardiacă subită și diabetul

Diabetul poate crește riscul de aritmii cardiace prin mai mulți factori, inclusiv: factori de risc COV asociați (de exemplu, hipertensiunea), BCV (adică BCA, IM anterior, IC sau AVC) și factori asociați diabetului, cum ar fi controlul glicemic sau neuropatia diabetică.<sup>157,569-572</sup> Riscul de aritmii cardiace sau moarte cardiacă subită (MSC) la pacienții cu diabet este cel mai adesea legat de prezența și gravitatea BCV subiacente, dar factorii legați de diabet pot induce aritmii independent de comorbiditățile CV.<sup>157,573-577</sup> Riscul tulburărilor de conducere și necesitatea terapiei cu pacemaker poate fi, de asemenea, mai mare la pacienții cu DZ tip 2 decât la controale, deși gestionarea generală a acestor probleme nu ar trebui să difere de cea pentru alți pacienți.<sup>578,579</sup>

### 8.1. Fibrilația atrială și diabetul

#### 8.1.1. Epidemiologia fibrilației atriale și asocierea sa cu diabetul

Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau de tip 2 pot prezenta remodelare electrică și structurală atrială asociată cu o vulnerabilitate crescută pentru FiA.<sup>580-583</sup> Numeroase studii epidemiologice au raportat o asociere a diabetului (mai ales DZ tip 2) cu debutul FiA.<sup>584,585</sup> Analize recente, efectuate pe un eșantion mare, au confirmat că DZ tip 2 este, de asemenea, asociat independent cu o incidență mai mare de FiA.<sup>586-588</sup> Durata diabetului a fost, de asemenea, asociată cu FiA; fiecare an cu diabet conferă o creștere de 3% în riscul de FiA.<sup>589</sup> O meta-analiză a 11 studii cu 108.703 cazuri de FiA în 1.686.097 pacienți a arătat un risc mai mare cu 40% de FiA în prezența diabetului. Efectul a fost atenuat, dar încă semnificativ după ajustarea pentru alți factori de risc. (RR 1.24; 95% CI, 1.06–1.44).<sup>590</sup> Deși bărbații prezintă rate absolute pentru debutul FiA mai mari, ratele

relative de debut a FiA asociate cu diabetul sunt mai mari la femei decât la bărbați, atât pentru DZ tip 1, cât și pentru DZ tip 2.<sup>586-588</sup>

Diabetul și FiA sunt adesea asociate, iar când acest lucru se întâmplă, există un risc semnificativ mai mare de deces de orice cauză, deces CV, AVC, boală renală și IC, indiferent de tipul de diabet.<sup>541,577,591-596</sup> Factorii de risc frecvent asociați cu diabetul și FiA (și nu complet disociabili, de exemplu, hipertensiunea și obezitatea) sunt, de asemenea, susceptibili să agraveze prognosticul. În mai multe studii observaționale, asocierea ajustată cu vârsta a diabetului cu debutul FiA nu a mai fost semnificativă după ajustări multiple pentru hipertensiune, comorbidități CV, IMC sau obezitate, sugerând astfel că strategiile de prevenire a fibrilației atriale la pacienții cu diabet ar trebui să se concentreze pe controlul comorbidităților asociate diabetului (în special greutatea, apneea de somn și TA).<sup>597-600</sup>

Controlul intensiv al glicemiei (ținând HbA1c <6,0%) a fost asociat cu rate similare de debut a fibrilației atriale ca și o abordare mai puțin strictă (HbA1c <8,0%).<sup>601</sup> Cu toate acestea, rata debutului de FiA poate fi afectată de terapia pentru diabet.<sup>577</sup> Impactul agenților anti-hiperglicemici asupra riscului de FA este încă discutat. S-a sugerat că metformina și pioglitazona ar putea reduce riscul de FA.<sup>602</sup> Inhibitorii de SGLT2, în comparație cu placebo, au fost asociați cu mai multe cazuri de debut al FA în studiul EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin vs. placebo), dar cu mai puține cazuri incidente de FiA în CANVAS (canagliflozin vs. placebo) și DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin vs. placebo).<sup>71,151,153,604</sup> În studiul EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin, în comparație cu placebo, a redus consistent decesul de cauză CV sau spitalizarea pentru IC la pacienții cu diabet cu sau fără FiA. ( $P_{int} = 0.56$ ).<sup>604</sup> Recent s-a raportat că finerenona poate reduce debutul fibrilației atriale la pacienții cu DZ tip 2 și BRC.<sup>605</sup> Acest lucru este consistent cu rezultatele obținute cu alți MRAs în IC.<sup>508,606</sup>

În studiul ADVANCE, pacienții cu diabet și FiA (~8%) au avut riscuri mai mari de deces de orice cauză, deces CV, evenimente cerebrovasculare majore și IC comparativ cu pacienții cu diabet fără FA. Reducerea TA a determinat o reducere similară a riscului relativ de deces de orice cauză și deces CV, dar, datorită riscului lor mai mare de aceste evenimente, beneficiile absolute ale controlului TA au fost mult mai mari la pacienții cu FiA.<sup>607</sup> În studiul VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), pacienții hipertensivi cu debut nou de diabet au avut rate mai mari de debut de FiA comparativ cu pacienții fără diabet și au fost expuși la un risc mai mare de IC.<sup>608</sup> Prin urmare, FiA la pacienții cu diabet ar trebui privită ca un marker al unui rezultat advers, care ar trebui să determine un management agresiv al tuturor factorilor de risc concomitenți.<sup>609</sup>

### 8.1.2. Screening și gestionarea fibrilației atriale la pacienții cu diabet

Depistarea FiA la pacienții cu diabet are consecințe clinice deoarece riscul de AVC este semnificativ mai mare la acești pacienți. În absența altor comorbidități, riscul anual de AVC poate fi estimat la 2,2% pe an în diabet izolat.<sup>610</sup> Deoarece FiA asimptomatică ( silențioasă) nu este neobișnuită, pacienții cu diabet ar trebui să fie evaluați oportun pentru FiA prin palparea pulsului sau prin ECG.<sup>611</sup> Pacienții cu diabet cu risc crescut de FiA ar putea beneficia probabil de un screening activ pentru FiA, dar sunt necesare mai multe date pentru a defini strategiile optime de screening pentru FiA, inclusiv echipamente moderne, cum ar fi dispozitivele digitale purtabile la pacienții cu diabet. (Supliment date online, Tabelul S16).<sup>612,613</sup> Înainte de a începe tratamentul, FiA clinică ar trebui să fie bine documentată folosind ECG cu 12 derivații (≥30 s arătând ritmul cardiac fără unde P obiectivate și intervale R-R neregulate, când conducerea atrioventriculară nu este afectată, Figura 17).<sup>606,614</sup>

La pacienții cu diabet și FiA stabilită, se recomandă controlul ratei ventriculare pentru a reduce simptomele și pentru a preveni complicațiile legate de FiA, în timp ce pacienții asimptomatici au nevoie în principal de prevenția tromboembolică. La cei cu simptome persistente în ciuda unui control adecvat al frecvenței sau la cei cu disfuncție ventriculară atribuită unei frecvențe ventriculare ridicate prost controlate, ar trebui încercate strategii de control al ritmului, inclusiv cardioversia, utilizarea de medicamente antiaritmice și ablația cu cateter, care este managementul general în acest context, indiferent dacă diabetul este prezent sau nu.<sup>606,615-617</sup> Pentru detalii privind gestionarea fibrilației atriale, vă rugăm să consultați Ghidurile ESC/EACTS din 2020 pentru diagnosticul și managementul fibrilației atriale și documentele științifice recente ale European Heart Rythm Association.<sup>577,600,613</sup>

### 8.1.3. Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu FiA și diabet

Stratificarea riscului de accident vascular cerebral la pacienții cu FiA și diabet ar trebui să folosească scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (IC congestivă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 ani [2 puncte], Diabet zaharat, Accident vascular cerebral/ischemie tranzitorie [2 puncte], Boală vasculară, Vârsta

[65–74 ani], Sex feminin); după stratificare, prevenirea accidentelor vasculare cerebrale ar trebui să fie începută la pacienții cu >1 factor de risc.<sup>600,618</sup> Scorul este probabil mai mare la pacienții cu diabet datorită asociației comune cu alți factori de risc pentru AVC, cum ar fi HTA, vârsta peste 65 sau 75 de ani, boala vasculară asociată sau IC. Mai multe studii au constatat că diabetul prezice independent AVC la pacienții cu FiA.<sup>619</sup> Cu toate acestea, diabetul poate să nu fie un factor de risc semnificativ pentru AVC la persoanele în vârstă.<sup>620</sup> Grupul de lucru privind accidentul vascular cerebral în FiA a atribuit un RR de 1,7 (IC 95%, 1,4–2,0) pentru AVC la pacienții cu FiA și diabet, precum și un risc absolut de accident vascular cerebral de 2–3,5% pe an pentru pacienții non-anticoagulați în aceeași populație.<sup>621</sup> Probabil că diabetul nu este cel mai puternic factor de risc independent pentru AVC la pacienții cu FiA în comparație cu celelalte elemente din scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, dar este inclus în această unealtă de stratificare a riscului, dând un punct alături de celelalte elemente.<sup>600,618,622-624</sup> Riscul crescut de AVC asociat cu FiA și diabetul este similar în DZ tip 1 și DZ tip 2, cu excepția, poate, a unui risc ușor crescut în DZ tip 2 față de DZ tip 1 la pacienții <65 ani. Riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu diabet și FiA poate crește cu durata mai lungă a diabetului, creșterea nivelurilor de HbA1c și mai multe comorbidități legate de diabet, cum ar fi nefropatia și retinopatia.<sup>625,626</sup>

În timp ce un ACO este inițiat, un scor clinic de risc de sângerare, cum ar fi scorul HAS-BLED (Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală, Accident vascular cerebral, Istoric sau predispoziție la sângerare, Raport internațional normalizat labil, Vârsta >65 ani), Medicamente/Alcool concomitent) ar trebui utilizat pentru a identifica pacienții cu risc de sângerare și, mai important, pentru a aborda factorii de risc de sângerare potențial reversibili (care ar trebui luați în considerare la toți pacienții, indiferent de scorul HAS-BLED).<sup>600</sup> Datorită riscului crescut de mai multe evenimente adverse CV la pacienții cu diabet, o reducere a RR similară cu ACO-urile se traduce în general într-o reducere mai mare a ARR în populația cu diabet.<sup>577</sup> Eficacitatea și siguranța benefică a NOAC-urilor comparativ cu warfarina par a fi conservate la pacienții cu FiA și diabet, indiferent de riscul lor inițial de AVC sau de prezența altor factori de risc CV.<sup>577,627-629</sup>

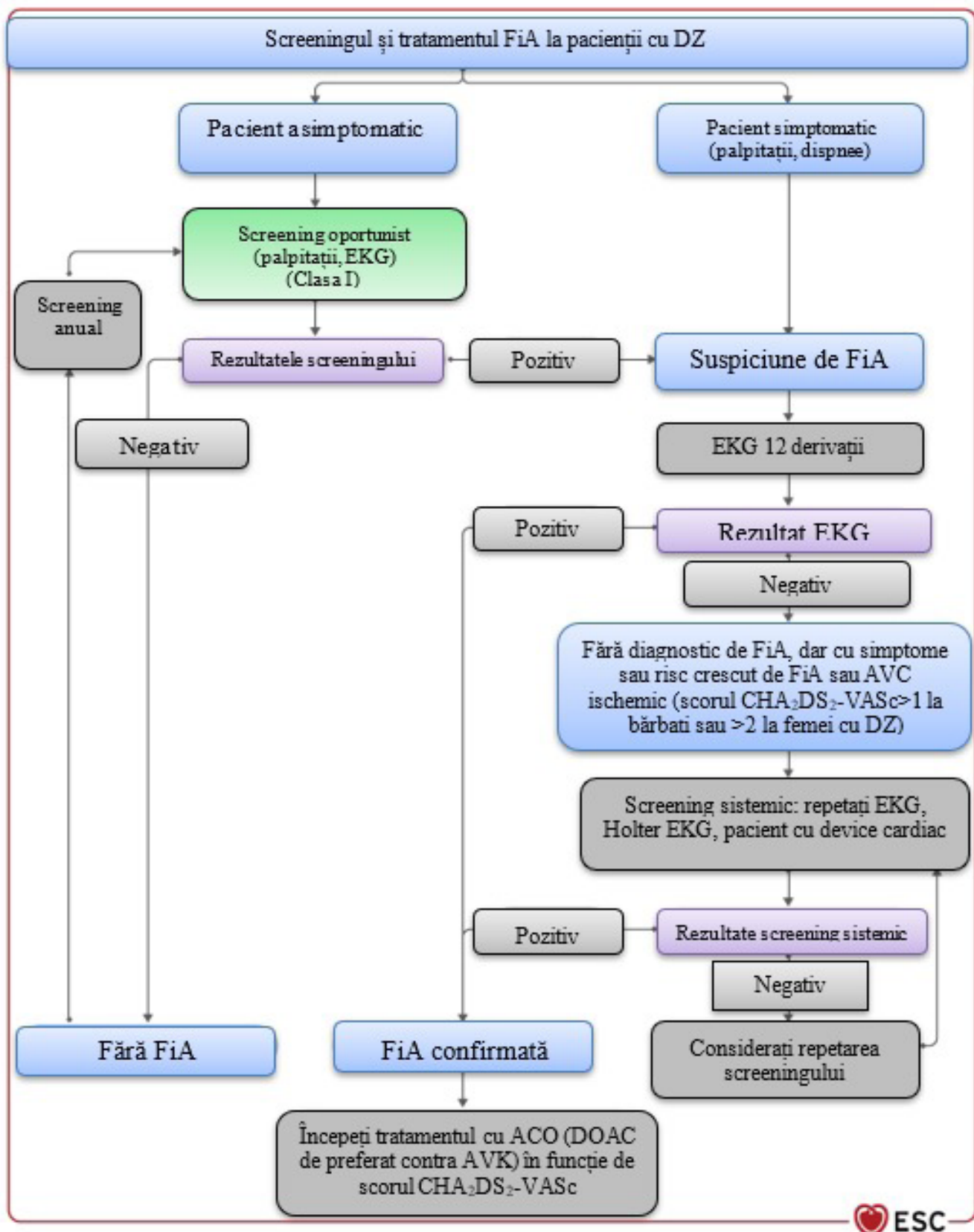
**Tabelul 23 de recomandări - Recomandări privind fibrilația atrială la pacienții cu diabet**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Screening</b>		
Screeningul oportunistic pentru FiA prin măsurarea pulsului sau ECG este recomandat la pacienții cu vârsta ≥65 de ani. <sup>577,611,630,631</sup>	I	B
Screeningul oportunistic pentru FiA prin măsurarea pulsului sau ECG este recomandat la pacienții cu diabet zaharat <65 de ani (în special atunci când sunt prezenți alți factori de risc), deoarece pacienții cu diabet zaharat prezintă o frecvență mai mare a FiA la o vârstă mai mică. <sup>577,611,631,632</sup>	I	C
Screeningul ECG sistematic trebuie luat în considerare pentru a detecta FiA la pacienții cu vârsta ≥75 de ani sau la cei cu risc crescut de accident vascular cerebral. <sup>577,633-635</sup>	Ila	B
<b>Anticoagularea</b>		
Anticoagularea orală este recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FiA și diabet și cu cel puțin un factor de risc suplimentar (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc) pentru accident vascular cerebral. <sup>636</sup>	I	A
Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FiA, DOAC sunt preferate față de AVK, cu excepția pacienților cu proteze valvulare mecanice sau stenoză mitrală moderată sau severă. <sup>637</sup>	I	A
Ar trebui luată în considerare anticoagularea orală pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FiA și diabet zaharat, dar fără alt factor de risc CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pentru accident vascular cerebral. Aceasta include pacienții cu DZ tip 1 sau DZ tip 2 <65 ani. <sup>638-640</sup>	Ila	B
Utilizarea unui scor formal, structurat, de risc de sângerare (scor HAS-BLED) ar trebui luată în considerare pentru a identifica factorii de risc modificabili și nemodificabili pentru sângerare la pacienții cu diabet și FiA și pentru a identifica pacienții care au nevoie de o urmărire mai atentă. <sup>641-643</sup>	Ila	B

FiA, fibrilația atrială, AVK, antagonist vitamina K; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta > 75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, AVC sau AIT (2 puncte), Boală vasculară, Vârsta 65-74 ani, Sexul (feminin); DOAC, anticoagulant oral direct; DZ, diabet zaharat tip; ECG, electrocardiogramă; HAS-BLED, Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală, Stroke, Istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, Vârsta > 65 ani, consum de droguri/alcool concomitent;

<sup>a</sup>Clasă de recomandare;

<sup>b</sup>Nivel de evidență;



**Figura 17** Screeningul pentru fibrilația atrială la pacienții cu diabet zaharat. FiA, fibrilație atrială; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor (2 puncte), Boală vasculară, Vârsta 65–74 ani, Categoria de Sex (feminin) ECG, electrocardiogramă; ACO, anticoagulant oral; NOAC, anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K; VKA, antagonist al vitaminei K.

## 8.2 Aritmiile ventriculare și riscul de moarte subită cardiacă la pacienții cu diabet

În comparație cu populația generală, pacienții cu diabet zaharat au un risc crescut atât de MSC (moarte subită cardiacă) cât și de evenimente care nu se soldează cu MSC.<sup>575,615,644-646</sup> Într-o meta-analiză a 14 studii care au implicat 346 356 de participanți și 5647 de cazuri de MSC, riscul de MSC a fost de două ori mai mare la pacienții cu diabet comparativ cu pacienții fără diabet zaharat (HR ajustat 2,25; 95% IC, 1,70-2,97).<sup>647</sup> Cu toate acestea, pacienții cu diabet zaharat au prezentat, de asemenea, un risc de aproape trei ori mai mare de evenimente care nu se soldează cu MSC comparativ cu pacienții fără diabet zaharat (HR ajustat 2,90; 95% IC, 1,89-4,46).<sup>646</sup> Bărbații de toate vârstele au un risc mai mare de MSC decât femeile, dar în prezența diabetului zaharat, riscul de MSC este mai mare atât la bărbați, cât și la femei.<sup>575,615,644-646,648</sup>

Atât hiperglicemia, cât și hipoglicemia sunt asociate independent cu un risc crescut de aritmii ventriculare.<sup>649</sup> Hipoglicemia indusă de insulină a fost asociată cu decesul în timpul nopții (numită și „sindromul morții în pat”) în DZ tip 1, iar decesele prin aritmii cardiace au fost raportate în mai multe studii privind DZ tip 2. Boala renală diabetică ar putea juca, de asemenea, un rol în mecanismul asociat aritmiilor soldate cu moarte subită în acest context.<sup>655</sup>

Aritmiile asociate hipoglicemiei sunt dificil de documentat, dar studiile observaționale care utilizează CGM (monitorizarea continuă a glicemiei) și monitorizare Holter în cohorte mici de DZ tip 2 au arătat că episoadele de hipoglicemie au fost frecvente, adesea asimptomatice și asociate cu diferite aritmii.<sup>656,657</sup> Comparativ cu hipoglicemia diurnă, episoadele nocturne au fost mai frecvente și asociate cu un risc mai mare de bradicardie sau ectopie atrială, în timp ce aritmiile ventriculare au fost la fel de frecvente.<sup>656,657</sup>

Utilizarea medicamentelor antiaritmice trebuie să respecte principiile generale și precauțiile legate de tratamentul farmacologic al aritmiilor cardiace.<sup>600,658</sup> La pacienții cu diabet zaharat și ICD, există un risc crescut de deces la cei care au terapie adecvată, comparativ cu cei care nu au.<sup>659</sup> În schimb, pacienții cu diabet zaharat pot avea un risc mai mic de terapie inadecvată sau șoc ICD, deoarece pot fi mai sedentari, cu tahicardie sinusală indusă de exerciții mai puțin frecventă și, de asemenea, o incidență mai mică a fracturii sondei de stimulare.<sup>600,658,659</sup>

Studiile observaționale au raportat o prelungire semnificativă a intervalului QT corectat (QTc), posibil asociată cu complicații microvasculare, modele atipice cu undă T micovoltată alternantă, variabilitate alterată a frecvenței cardiace sau turbulența frecvenței cardiace la pacienții cu diabet zaharat, dar niciunul dintre aceste teste nu trebuie utilizat în mod obișnuit pentru a stratifica riscul de aritmii ventriculare sau MSC în practica clinică.<sup>658,660-668</sup> De asemenea, poate exista un efect direct atât al hiperglicemiei, cât și al hipoglicemiei asupra intervalului QTc.<sup>669-671</sup> Mecanismele prin care hiperglicemia poate produce instabilitate ventriculară pot fi creșterea activității simplice, creșterea conținutului de calciu citosolic în miocite, sau ambele.<sup>672</sup> Riscul de evenimente cardiace este, de obicei, legat de boala cardiacă subiacentă, mai degrabă decât de extrasistolele ventriculare.<sup>669-671</sup>

Nu există nici un protocol specific diabetului pentru screeningul MSC, dar toți pacienții diagnosticați cu diabet zaharat ar trebui să fie supuși unei evaluări regulate a factorilor de risc CV sau a bolilor cardiace structurale.<sup>48,576,658</sup> Pacienții cu diabet zaharat și simptome sugestive pentru aritmii cardiace (de exemplu palpitații, pre-sincopă sau sincopă) trebuie supuși unei evaluări diagnostice detaliate suplimentare.<sup>576</sup> Pacienții cu diabet zaharat și extrasistole ventriculare frecvente, episoade de tahicardie ventriculară nesuținută sau simptome sugestive pentru IC trebuie examinați pentru prezența unei boli cardiace structurale subiacente și trebuie evaluată eligibilitatea acestora pentru o ICD; acesta este un principiu general în gestionarea pacienților cu IC, indiferent de statusul diabetului zaharat.<sup>658</sup> În cazul aritmiei ventriculare susținute, diagnosticarea bolii cardiace structurale subiacente cu tehnici imagistice și angiografie coronariană este de obicei necesară dacă nu pot fi identificați factori declanșatori evidenți, cum ar fi dezechilibrul electrolic.<sup>48,576,658</sup>

Deși aritmiile cardiace nu au fost investigate în mod specific în studiile LEADER sau EMPA-REG OUTCOME, s-a emis ipoteza că un efect antiaritmice al acestor medicamente (probabil mediat de stimularea cu eliberare de glucagon sau de creșterea corpilor cetoni din sânge, care pot avea efecte supresoare simplice) contribuie la reducerea riscului de deces CV.<sup>71,72</sup> În studiul DAPA-HF, dapagliflozin a redus riscul rezultatului compus de aritmie ventriculară importantă, stop cardiac resuscitat sau moarte subită cu 21% la pacienții cu ICFer, comparativ cu placebo.<sup>673</sup> Beneficiul a fost observat în principal >9 luni post-randomizare, sugerând că efectele benefice ale dapagliflozin necesită timp pentru dezvoltare și pot implica mecanisme celulare care încetinesc progresia ICFer.<sup>674</sup> Cu toate acestea, o meta-analiză recentă a indicat că inhibarea SGLT2 nu a fost asociată cu un risc global mai scăzut de MSC sau aritmii ventriculare

la pacienții cu DZ tip 2 și/sau IC și/sau BRC, deși estimările punctuale au sugerat potențiale beneficii.<sup>675</sup>

## 9. Boala renală cronică și diabetul

### 9.1 Definițiile bolii renale cronice, stadializarea și screening-ul

Boala cronică de rinichi are un efect major asupra morbidității și mortalității globale.<sup>676</sup> BRC este definită ca anomalii ale structurii sau funcționării rinichilor, prezente timp de >3 luni, cu implicații asupra sănătății. Este etapizată în principal pe categorii în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG) și albuminurie.<sup>677</sup> CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) a elaborat ecuații precise ale eRFG bazate pe măsurători ale creatininei ± cistatinei C.<sup>678</sup> O eRFG  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> nu constituie BRC decât dacă există albuminurie sau alte semne de boală renală (Tabelul 11).<sup>677</sup> Cu toate acestea, o scădere persistentă a eRFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (adică etapele G3-5) este suficientă pentru a confirma BRC. Acest nivel al eRFG este asociată cu un risc crescut de progresie a BRC și BCV.<sup>43,679,680</sup> Stadiul cel mai avansat al BRC este caracterizat printr-o eRFG  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, iar nomenclatura recent implementată se referă la aceasta ca „insuficiență renală”.<sup>681</sup> Astfel de niveluri scăzute de eRFG pot necesita începerea terapiei de substituție a funcției renale.<sup>677</sup>

Albuminuria este un marker precoce al nefropatiei și prezice atât riscul de insuficiență renală, cât și de BCV, independent de eRFG.<sup>43,682</sup> Nefropatia diabetică este o cauză principală de BRC la nivel global, iar screeningul persoanelor cu diabet zaharat pentru BRC este recomandat cel puțin anual.<sup>676,677</sup> O probă de urină care măsoară RACU este o metodă eficientă de identificare și cuantificare a albuminuriei.<sup>677,683</sup> Modificările pantei RACU sau eRFG sunt utilizate ca obiective finale de studiu surrogat pentru nefroprotecție, dar mai multe dovezi definitive pentru reducerea riscului de insuficiență renală la pacienții cu diabet necesită, în general, obiective categorice bazate pe o scădere susținută de  $\geq 40\%$  a RFG.<sup>684,685</sup>

**Tabelul 11 Stadializarea KDIGO în funcție de rata de filtrare glomerulară și categoriile raportului albumină-creatinină urinară cu diagramă de culori pentru riscul inițierii terapiei de întreținere de substituție renală**

Stadiul eRFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Stadiul albuminuriei		
	A1 <3 mg/ mmol (<30 mg/g)	A2 3–30 mg/ mmol (30–300 mg/g)	A3 >30 mg/ mmol (>300 mg/g)
G1 ( $\geq 90$ )	Verde	Verde	Verde
G2 (60–89)	Verde	Galben	Galben
G3a (45–59)	Galben	Portocaliu	Portocaliu
G3b (30–44)	Portocaliu	Roșu	Roșu
G4 (15–29)	Roșu	Roșu	Roșu
G5 (<15)	Roșu	Roșu	Roșu

BRC, boală renală cronică; eRFG, rata estimată de filtrare glomerulară; KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Rețineți că această stadializare utilizează un raport 1:10 pentru a converti raportul albumină-creatinină urinară din mg/mmol în mg/g, dar raportul precis este de 1:8,84. Culoarea verde prezintă un risc scăzut (și nu reprezintă BRC dacă nu există dovezi structurale sau histologice ale bolii renale). În raport cu riscul scăzut (estimat la 0,04/1000 pacient-an), culoarea galben reprezintă un risc moderat-crescut (cel puțin  $\sim 5\times$ ), culoarea portocaliu reprezintă un risc ridicat (cel puțin  $\sim 20\times$ ), iar culoarea roșu reprezintă un risc foarte ridicat (cel puțin  $\sim 150\times$ ). Riscul de deces cardiovascular reflectă aproximativ același model. Tabel adaptat din KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Retipărit cu permisiunea Elsevier.<sup>677</sup>

### 9.2. Managementul riscului de boli cardiovasculare și insuficiență renală la pacienții cu boală renală cronică și diabet zaharat

Riscul de BCV crește progresiv cu niveluri mai scăzute de eRFG și, la cei cu BRC avansată, anomaliile structurale ale inimii, IC și moartea subită sunt caracteristici particulare.<sup>679,680,686-688</sup> Riscul crescut de boală coronariană însoțește, de asemenea, BRC, adesea cu calcifierea plăcilor aterosclerotice.<sup>679,689</sup> Calcifierea accelerată a mediei vasculare, cu rigiditate vasculară crescută este, de asemenea, o caracteristică a BRC și este atribuită metabolismului dezechilibrat calciu-fosfat, denumit tulburare

mineral-osoasă asociată BRC (TMO-BRC).<sup>690,691</sup> Prin urmare, gestionarea riscului de BCV la pacienții cu BRC și diabet zaharat poate necesita luarea în considerare a intervențiilor multiple și a factorilor de risc tradiționali și specifici BRC.<sup>361,692-694</sup>

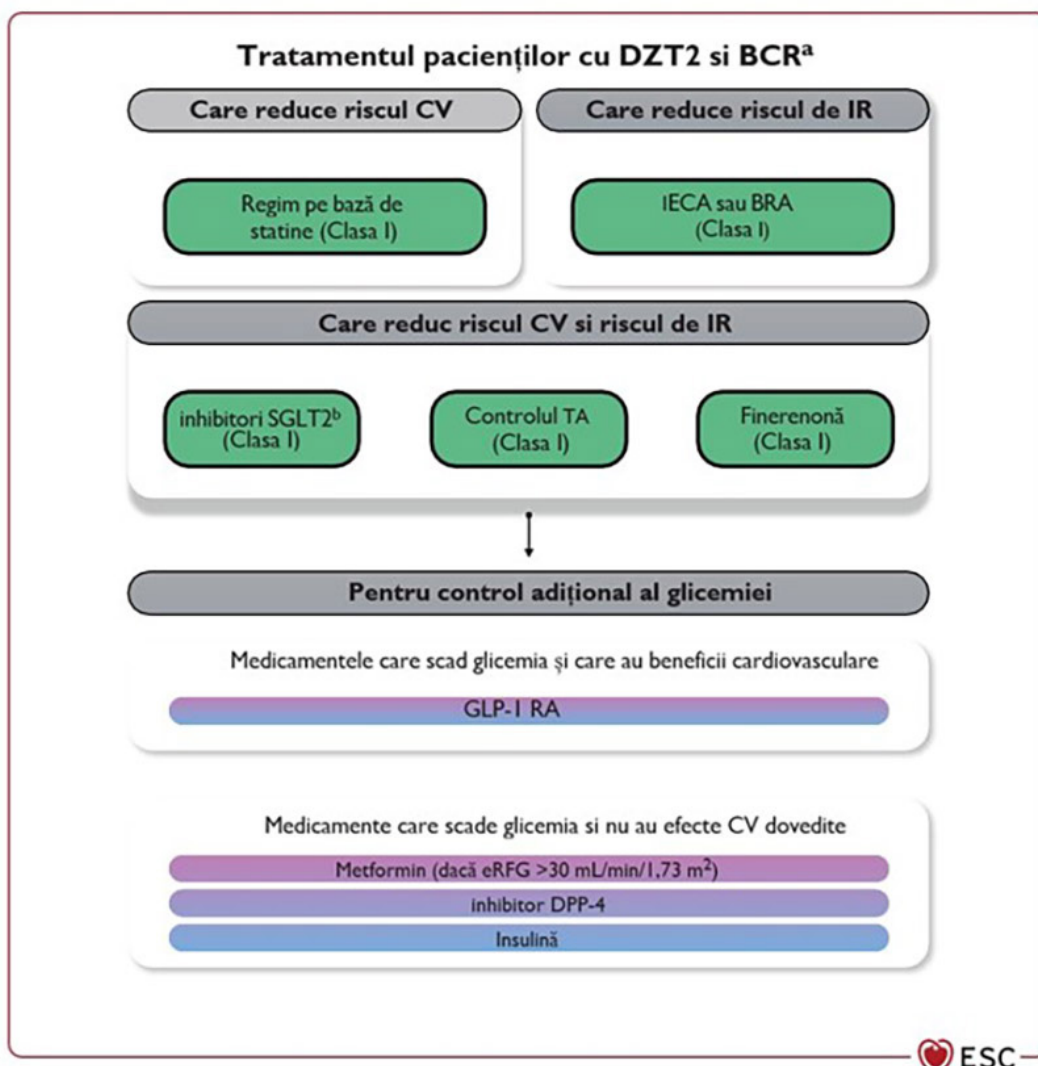
Tuturor pacienților cu diabet zaharat și BRC trebuie să li se ofere sfaturi standard privind oprirea fumatului, nutriția și exercițiile fizice.<sup>45</sup> Un IMC crescut este asociat independent cu riscul de BRC, iar intervențiile comportamentale pentru promovarea pierderii în greutate la persoanele cu DZ tip 2 reduc riscul de a dezvolta BRC cu risc foarte ridicat pe termen lung.<sup>57,695,696</sup> Managementul persoanelor cu diabet zaharat și BRC se bazează apoi pe inițierea și titrarea secvențială a dozelor farmacologice cu eficacitate dovedită (Figura 18).

Tratamentul pe bază de statine reduce riscul de evenimente aterosclerotice majore (de exemplu deces coronarian, IM non-fatal, accident vascular cerebral ischemic și revascularizare coronariană) la pacienții cu BRC, dar nu încetinește semnificativ progresia BRC.<sup>248,697-699</sup> Studiile privind terapia pe bază de statine, combinate în meta-analize colaborative, arată o tendință către reduceri relative mai mici per mmol/l de reducere a LDL-C la evenimentele aterosclerotice majore, pe măsură ce eRFG scade, cu incertitudine cu privire la beneficiile în rândul pacienților aflați în dializă.<sup>697</sup> Această diminuare a reducerii RR la scăderea eRFG implică faptul că sunt necesare regimuri intensive de scădere a LDL-C pentru a maximiza beneficiile.<sup>697</sup> Scopul la pacienții cu BRC și diabet zaharat ar trebui să fie obținerea celei mai mari reduceri absolute posibile a LDL-C în condiții de siguranță.<sup>697,700</sup>

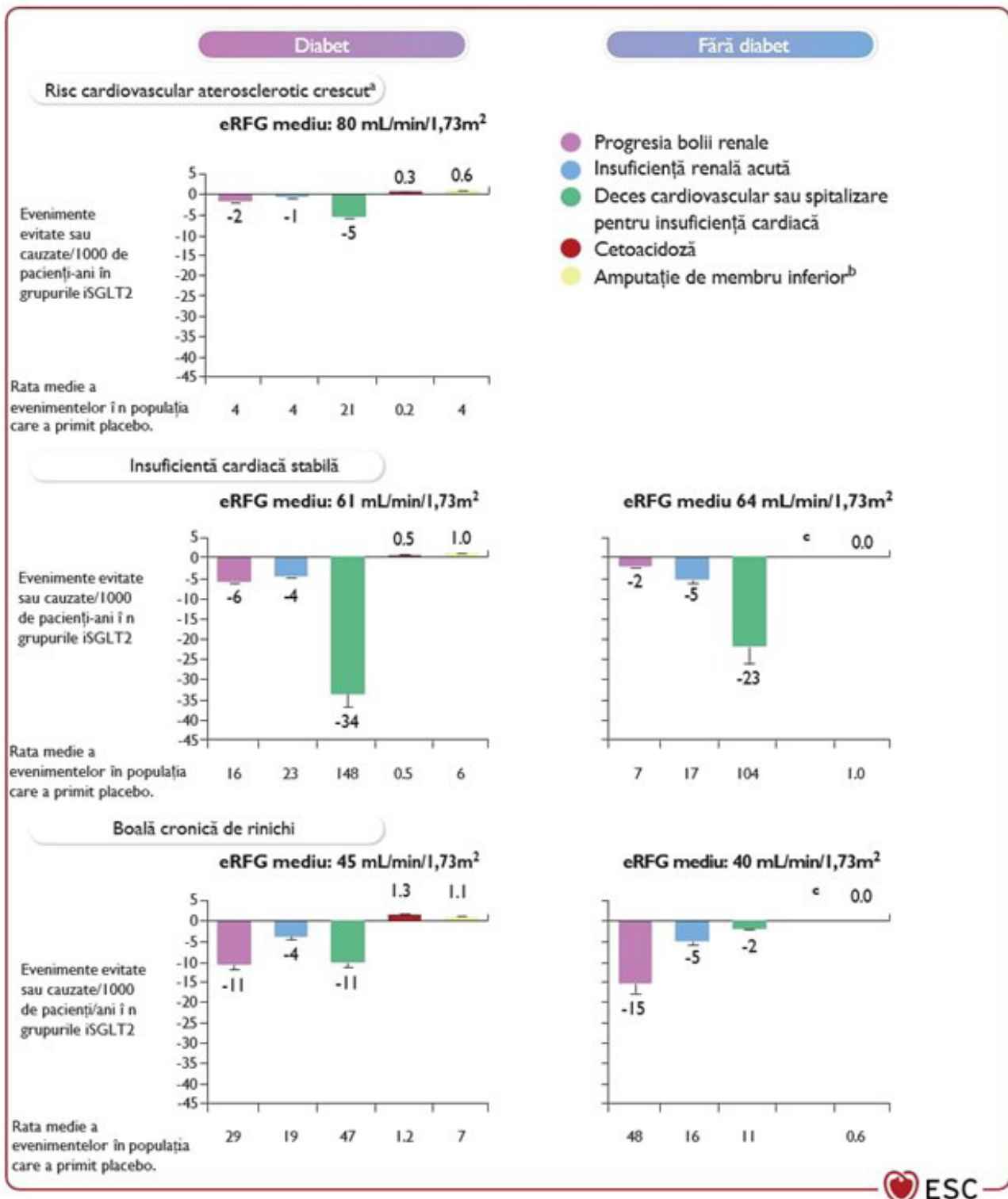
Patru studii mari care au recrutat diferite tipuri de pacienți cu BRC au confirmat siguranța scăderii intensive a LDL-C cu statine în monoterapie (atorvastatină, rosuvastatină, fluvastatină) sau combinarea unei doze moderate de simvastatină cu ezetimib.<sup>698,701-704</sup> Deși nu există un studiu dedicat, la scară largă, al unui inhibitor PCSK9 la pacienții cu BRC, analizele de subgrup în funcție de stadiul BRC din studiul FOURIER al inhibitorului PCSK9, evolocumab, au constatat că efectul său de scădere a LDL-C a fost păstrat la pacienții cu BRC în stadiul G3, iar beneficiile CV asupra evenimentelor aterosclerotice au fost nemodificate de eRFG inițială.<sup>699</sup>

Mai multe medicamente dezvoltate pentru a gestiona riscul de BCV sau hiperglicemia s-au dovedit a reduce riscul de progresie a BRC în studii mari care au recrutat pacienți cu DZ tip 2 și BRC (Figura 18). Acestea includ inhibitori SRA, inhibitori SGLT2 și finerenonă. Există tot mai multe dovezi că aceste intervenții ar trebui să înceapă devreme pentru a preveni leziunile organelor la pacienții cu risc.

Blocarea SRA cu un IECA (captopril) sau BRA (irbesartan/losartan) a prevenit insuficiența renală la pacienții cu diabet zaharat și nefropatia manifestă în studiile clinice dedicate.<sup>705-707</sup> BRA (irbesartan/telmisartan) au încetinit, de asemenea, progresia de la microalbuminurie (albuminurie stadiul A2) la nefropatie manifestă.<sup>708,709</sup> Prin urmare, acești inhibitori ai SRA sunt recomandați la pacienții cu diabet zaharat imediat ce BRC este diagnosticată clinic. Cu toate acestea, combinarea unui BRA cu un IECA nu este recomandată, deoarece studiile mari au identificat un risc crescut de hiperpotasemie și leziuni renale acute, fără beneficii suplimentare demonstrabile ale unei astfel de „blocade duble” asupra riscului de insuficiență renală sau BCV.<sup>710</sup>



**Figura 18** Management farmacologic pentru reducerea riscului de insuficiență cardiovasculară sau renală la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei II; TA, tensiunea arterială; BRC, boală renală cronică; CV, cardiovascular; BCV, boli cardiovasculare; DPP-4, dipeptidil peptidază-4; eRFG, rata estimată de filtrare glomerulară; GLP-1 RA, agonist al receptorilor peptidici-1 asemănători glucagonului; SRA, sistemul renină-angiotensină; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză-2; DZ TIP 2, diabet zaharat de tip 2; RACU, raportul albumină-creatinină urinară. <sup>a</sup>Un regim pe bază de statine reduce riscul CV în BRC, în timp ce IECA sau ARB reduc riscul de insuficiență renală; Inhibitorii SGLT2 și finerenona reduc atât riscul CV, cât și riscul de insuficiență renală. Inhibitorii SGLT2, inhibitorii SRA și finerenona sunt deosebit de eficienți în reducerea riscului de insuficiență renală atunci când este prezentă albuminuria [de exemplu, RACU ≥ 3 mg/mmol (30 mg/g); etapele A2 și A3]. <sup>b</sup>Canagliflozin, empagliflozin sau dapagliflozin.



**Figura 19** Beneficiile și daunele absolute ale inhibitorilor co-transportorului de sodiu-glucoză-2 la pacienții cu și fără diabet zaharat. eRFG, rata estimată de filtrare glomerulară; RR, risc relativ; SE, eroare standard; iSGLT2, inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză. Efectele absolute specifice grupului de pacienți au fost estimate prin aplicarea RR specifică subgrupului de diabet zaharat la rata medie a evenimentelor în brațele placebo (numai primul eveniment). Valorile negative indică evenimente evitate prin inhibarea SGLT2 la 1000 pacienți-an. Barele de eroare reprezintă SE în ceea ce privește numărul de evenimente evitate sau cauzate, estimat din incertitudinea RR. Valorile medii ale eRFG sunt date pentru populațiile combinate din studii în funcție de grupul de pacienți și starea diabetului. Ratele medii ale evenimentelor la populația placebo reprezintă numărul absolut de evenimente la 1000 pacienți-an în grupurile placebo din toate studiile efectuate în subpopulația respectivă. <sup>a</sup>În plus, au fost observate cu două (SE 0,5) mai puține infarcte miocardice la 1000 pacienți-ani de tratament SGLT2i în grupul cu diabet zaharat și risc cardiovascular aterosclerotic ridicat. <sup>b</sup>RR-uri pentru a determina efectele absolute pentru amputarea membrilor inferioare au inclus studiul CANVAS. <sup>c</sup>Prea puține evenimente de cetoacidoză pentru a estima efectele absolute. Figură adaptată de la Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group și SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Acesta este un articol cu acces liber distribuit sub termenii licenței CC-BY Creative Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/><sup>214</sup>



În schimb, combinarea unui inhibitor SGLT2 cu un IECA sau BRA are efecte benefice clare asupra riscului de insuficiență renală și spitalizare pentru IC la pacienții cu BRC și DZ tip 2.<sup>153,542</sup> Studiile controlate cu placebo CREDENCE, DAPA-CKD și EMPA-KIDNEY au fost oprite mai devreme pentru eficacitate în timpul testării canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin.<sup>153,543,711</sup> Toate cele trei studii au constatat că reducerile de risc pentru progresia bolii renale nu au fost modificate de eRFG inițial, EMPA-KIDNEY raportând beneficii clare la pacienții cu eRFG 20-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>153,542,543,712,713</sup> EMPA-KIDNEY a inclus 254 de pacienți cu o eRFG <20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> randomizați și, odată introduși, inhibitorii SGLT2 au putut fi continuați până la necesitatea TSFR. Deoarece pacienții cu eRFG scăzut prezintă cel mai mare risc absolut de progresie a bolii renale, rezultatele acestor studii ar trebui să încurajeze inițierea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu BRC până la cel puțin o eRFG de 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> cu utilizare continuă până la necesitatea TSFR (în ciuda faptului că eRFG scăzut atenuază substanțial efectul lor de scădere a HbA1c). Meta-analiza tuturor studiilor mari cu inhibitori SGLT2 arată că beneficiile inhibitorilor SGLT2 asupra riscului de spitalizare din cauza IC sau deces CV sunt, de asemenea, nemodificate de eRFG (la nivel de studiu, *Figura 19*).<sup>714</sup> Inhibitorul SGLT1/2 combinat sotagliflozin a fost analizat comparativ cu placebo în studiul SCORE la pacienții cu DZ TIP 2 și BRC (eRFG 25-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>); sotagliflozin a redus obiectivul compus primar al numărului total de decese CV, spitalizări pentru IC și vizite urgente pentru IC cu 26% față de placebo (HR 0,74; 95% IC, 0,63-0,88; P < 0,001).<sup>150</sup> Prin urmare, inițierea unui inhibitor SGLT2 alături de un IECA sau BRA este recomandată la pacienții cu DZ TIP 2 după primele dovezi clinice ale BRC. La pacienții cu DZ tip 1 și BRC, absența studiilor ample cu monitorizare suficientă înseamnă că nu este clar dacă beneficiile absolute ale inhibitorilor SGLT2 asupra insuficienței renale și rezultatelor BCV sunt depășite de riscul absolut ridicat de cetoacidoză asociat cu inhibitorii SGLT2.<sup>715,716</sup>

MRA reduc TA și albuminuria la pacienții cu BRC.<sup>717</sup> Studiile controlate cu placebo FIDELIO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease) și FIGARO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease) au demonstrat pentru antagonistul de receptor mineralocorticoid nesteroidian, finerenona, că aceste efecte se traduc prin reducerea riscului de insuficiență renală și reducerea rezultatului combinat CV, incluzând decesul CV, IM non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau spitalizare pentru IC la pacienții cu BRC și DZ tip 2 care sunt deja pe terapie IECA sau BRA maximală.<sup>718-720</sup> FIDELIO-DKD a demonstrat un risc redus al unui rezultat renal categoric, un rezultat compozit primar care combină insuficiența renală, o scădere susținută a eRFG cu cel puțin 40%, sau deces din cauze renale, la pacienții cu eRFG între 25 și 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> și RACU între 34 și 567 mg/mmol (30 și 5000 mg/g), sau eRFG între 60 și 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> cu RACU între 34 și 567 mg/mmol (300 și 5000 mg/g; eRFG mediu 43 ± 13 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Valoarea mediană a RACU 96 mg/mmol [852 mg/g]).<sup>719</sup>

Informațiile privind siguranța și eficacitatea asocierii MRA cu inhibitori SGLT2 în BRC sunt limitate, deoarece numai ~4% din FIDELIO-DKD, ~8% din FIGARO-DKD, ~5% din DAPA-CKD și nici unui participant CREDENCE li s-au prescris această combinație.<sup>53,718,719,721</sup> Analizele pe subgrupuri, luând în considerare inhibitorii MRA și SGLT2 coprescriși, sugerează că utilizarea lor combinată nu modifică rezultatele privind siguranța din studiile clinice cheie.<sup>150,189,722-726</sup>

FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD au exclus pacienții cu potasiu de >4,8 mmol/l, deoarece MRA determină hiperpotasemie.<sup>718,719</sup> Combinarea inhibitorilor SRAA și SGLT2 nu pare să provoace hiperkaliemie și s-a emis ipoteza că inhibitorii SGLT2 reduc riscul de hiperkaliemie severă în rândul utilizatorilor de MRA cu IC.<sup>153,542,710,723,724,727,728</sup> Prin urmare, finerenona este recomandată în asociere cu un inhibitor SRA la pacienții cu DZ TIP 2 și eRFG >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> cu RACU ≥ 34 mg/mmol (≥ 300 mg/g), sau eRFG 25-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> și RACU ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g), cu monitorizare adecvată a potasiului.<sup>718,719</sup>

### 9.3 Tensiunea arterială și controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat și boală renală cronică

În cazul pacienților cu DZ tip 2, scăderea TA reduce riscul CV, cu beneficii relative similare la persoanele cu sau fără BRC.<sup>196,693,729</sup> Reducerile riscului relativ pentru BCV pentru fiecare 10 mmHg de scădere a TAS sunt mai mari la pacienții cu un TAS inițial de ≥ 140 mmHg, dar un risc redus de accident vascular cerebral și albuminurie, este evident cu o reducere suplimentară a TAS la cei cu TAS < 140 mmHg.<sup>196</sup> Cu toate acestea, este incert dacă scăderea intensivă a TAS moderat crescută previne insuficiența renală.

Efectul controlului glicemic strict, comparativ cu tratamentul standard, asupra riscului de insuficiență renală este, de asemenea, incert, dar o astfel de abordare reduce riscul de apariție sau agravare a nefropatiei diabetice pe baza valorilor măsurate ale albuminuriei.<sup>132,133,730</sup> Țintele HbA1c personalizate de 6,5-8,0% (48-64 mmol/mol) sunt sugerate pentru persoanele cu diabet zaharat și BRC, cu o țință <7,0% (<53 mmol/mol) **încă** recomandată pentru a reduce complicațiile microvasculare, ori de câte ori este posibil.<sup>132,133</sup> Când eRFG este >30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se poate utiliza metformin cu ajustarea adecvată a dozei, dar sub eRFG de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, administrarea de metformin trebuie oprit, în general, pentru a evita riscul de acidoză lactică din cauza acumulării acestuia.<sup>731,732</sup>

În cazul BRC, monitorizarea HbA1c poate fi mai puțin fiabilă atunci când eRFG este de <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, iar auto-monitorizarea sau CGM pot ajuta la obținerea în siguranță a unui control glicemic strict la acești pacienți.<sup>45</sup>

O altă strategie potențială pentru a ajuta la atingerea țintelor glicemice la pacienții cu BRC este utilizarea GLP-1 RA. Extrapolând dovezile din studiile efectuate la pacienții cu DZ tip 2, se sugerează că GLP-1 RA îmbunătățesc în condiții de siguranță controlul glicemic și pot reduce riscul de greutate și CV la pacienții cu BRC.<sup>164</sup> Meta-analiza studiilor cu GLP-1 RAs (lixisenatidă, liraglutid, semaglutidă, exenatidă, albiglutidă, dulaglutidă, efpeglenatidă) a arătat că aceștia reduc favorabil nivelurile de albuminurie în DZ tip 2, unii GLP-1 RA reducând MACE la cei cu antecedente de BCV sau cu risc CV ridicat.<sup>164</sup> Dimensiunea reducerilor RR pe MACE pare similară la persoanele cu sau fără eGFR redus.<sup>164</sup> Dulaglutida a fost testată la pacienții cu DZ TIP 2 și BRC stadiile G3-4. Ea a fost la fel de eficientă în scăderea HbA1c ca insulina glargin, dar a redus greutatea, a avut rate mai mici de hipoglicemie simptomatică și a încetinit declinul eRFG comparativ cu insulina glargin.<sup>733</sup> Beneficiile GLP-1 RA asupra riscului de insuficiență renală nu au fost încă confirmate și o evaluare definitivă a semaglutidei în studiul FLOW (Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease) efectuat pe 3535 de pacienți cu DZ tip 2 și BRC albuminurică este în curs de desfășurare.<sup>734</sup>

O alternativă la GLP-1 RA în BRC este un inhibitor DPP-4. Linagliptina scade în siguranță HbA1c la pacienții cu DZ tip 2 și BRC, dar nu reduce riscul de BCV sau insuficiență renală.<sup>180</sup>

### 9.4 Rolurile terapiei antitrombotice și strategii invazive în gestionarea bolii cardiovasculare aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat și boală renală cronică

Doza mică de ASA (75-100 mg/zi) este indicată la pacienții cu diabet și/ sau BRC și BCVA.<sup>325</sup> În prevenția primară a BCVA la pacienții cu DZ tip 2 și BRC, beneficiile și riscurile administrării de ASA în doză mică pot fi contrabalansate.<sup>291,292,325,735</sup> BRC este asociată atât cu un risc crescut de BCVA, cât și cu un risc crescut de sângerare, iar astfel efectele nete ale administrării de ASA în doză mică (75 mg/zi) la pacienții cu BRC (stadiile G3-G4 sau G1-G2 cu albuminurie) fără BCVA sunt testate în studiul mare, deschis, ATTACK (Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease).<sup>679,736,737</sup> Beneficiul net al rivaroxabanului în doză mică (2,5 mg de două ori pe zi) asupra riscului aterosclerotic contra riscului de sângerare este de asemenea testat în studiul mare, controlat cu placebo, TRACK (Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease) la persoane cu BRC stadiile G4-G5 care prezintă un risc crescut de BCV datorat diabetului, vârstei >65 de ani sau BCVA anterioare.<sup>738</sup>

Strategiile de management invazive vs. medicale pentru BCA stabilă moderată sau severă în BRC au fost evaluate în cadrul studiului ISCHEMIA-CKD (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease), în care 57% (444/777) dintre participanți aveau diabet.<sup>739</sup> Studiul a fost efectuat în paralel cu studiul de amploare mare ISCHEMIA.<sup>740</sup> Atunci când rezultatele ambelor studii sunt luate în considerare împreună, ISCHEMIA-CKD sugerează că o abordare conservatoare inițială folosind terapii medicale intensive pentru gestionarea BCA stabile este potrivită pentru pacienții cu diabet și o eRFG <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>739</sup> ISCHEMIA-CKD nu a replicat beneficiile antianginoase ale unei strategii invazive observate în ISCHEMIA, dar astfel de beneficii nu ar trebui excluse din cauza puterii mai mici a studiului.<sup>739,740</sup> De asemenea, trebuie menționat că pacienții cu infarct miocardic acut, BCA instabilă sau niveluri inacceptabile de angină au fost excluși din ambele studii, ceea ce înseamnă că managementul optim al acestor condiții la pacienții cu BRC ar putea include în continuare o strategie intensivă (*Secțiunea 6*).

Nivelul seric de fosfat poate crește în stadiile avansate ale BRC (de exemplu, eGFR <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) și este asociat cu un risc crescut de BCV.<sup>694</sup> Reducerea fosfatului, controlul hormonului paratiroidian și menținerea nivelurilor normale de calciu sunt practici comune în nefrologie, în ciuda lipsei de dovezi definitive că acestea modifică riscul de BCV.<sup>691,741</sup> Unele dovezi sugerează că doza de chelatori de fosfat bazat pe calciu ar trebui să fie restricționată.<sup>742,743</sup> La pacienții cu DZ tip 2 și BRC, corectarea anemiei de cauză renală îmbunătățește calitatea vieții, dar nu reduce riscul de BCV și poate crește riscul de accident vascular cerebral.<sup>744</sup> Se recomandă consultarea unui specialist nefrolog pentru gestionarea unui nivel crescut de fosfat seric (>1,5 mmol/L) sau altor semne ale TMO-BRC și pentru anemia de cauză renală (de exemplu, hemoglobina <10 g/dL).

**Tabelul 24 de recomandări – Recomandări pentru pacienții cu boală cronică de rinichi și diabet**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Scăderea intensivă a LDL-C cu statine sau o combinație statină/ezetimib este recomandată. <sup>c,697,698</sup>	I	A
O țință a TA de ≤ 130/80mmHg este recomandată pentru a reduce riscul de BCV și albuminurie. <sup>196</sup>	I	A
Ținte ale HbA1c personalizate cuprinse între 6,5-8,0% (48-64 mmol/mol) sunt recomandate, cu o țință <7,0% (<53 mmol/mol) pentru a reduce complicațiile microvasculare, ori de câte ori este posibil. <sup>132,133</sup>	I	A
Doza maximă de IECA sau BRA este recomandată. <sup>705-709</sup>	I	A
Un inhibitor SGLT2 (canagliflozin, empagliflozin sau dapagliflozin) <sup>d</sup> este recomandat la pacienții cu DZ tip 2 și BRC cu eRFG ≥20 ml/min/1,73m <sup>2</sup> pentru a reduce riscul de BCV și insuficiență renală. <sup>150,153,542,543,711,714,715</sup>	I	A
Finerenona este recomandată în asociere cu IECA sau BRA la pacienții cu DZ TIP 2 și eRFG >60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> cu RACU ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) sau eRFG 25-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> și RACU ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) pentru a reduce evenimentele CV și insuficiența renală. <sup>718-720</sup>	I	A
Un GLP-1 RA este recomandat la eRFG >15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> pentru a obține un control glicemic adecvat, datorită riscului scăzut de hipoglicemie și efectelor benefice asupra greutateii, riscului CV și albuminuriei. <sup>165</sup>	I	A
Doza mică de ASA (75-100mg/zi) este recomandată la pacienții cu BRC și BCVA. <sup>325,735</sup>	I	A
Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să fie examinați în mod obișnuit pentru boala renală prin evaluarea eRFG definită de CKD-EPI și RACU. <sup>43,678,745</sup>	I	B
Se recomandă tratamentul cu terapie medicală intensivă sau o strategie invazivă inițială la persoanele cu BRC, diabet și BCA stabilă moderată sau severă, datorită rezultatelor similare. <sup>e,740,746</sup>	I	B
Se poate lua în considerare sfatul unui specialist nefrolog pentru gestionarea unui nivel crescut de fosfat seric, a altor dovezi ale TMO-BRC și a anemiei renale.	IIb	C
Utilizarea combinată a unui BRA cu un IECA nu este recomandată. <sup>710</sup>	III	B

ASA, acid acetilsalicilic; BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; BCA, boală arterială coronariană; BCV, boli cardiovasculare; ; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei II; CKD-EPI, epidemiologia bolii renale cronice; CV, cardiovascular; DZ TIP 2, diabet zaharat de tip 2; GLP-1 RA, agonist al receptorilor peptidici-1 glucagon-like; eRFG, rata estimată de filtrare glomerulară;

HbA1c, hemoglobină glicată; IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; RACU, raportul albumină-creatinină urinară; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză-2; TA, tensiunea arterială; TMO-BRC, tulburare mineral-osoasă asociată BRC;

<sup>a</sup>Clasa de recomandare.

<sup>b</sup>Nivelul evidențiat.

<sup>c</sup>Puține dovezi ale beneficiului la pacienții dializați.

<sup>d</sup>Sotagliflozin reduce riscul CV, dar nu a demonstrat o reducere a riscului de insuficiență renală.

<sup>e</sup>Rezultatele primare și secundare cheie ale studiului „ISCHEMIA-CKD au fost compuse din „deces sau infarct miocardic non-fatal” și, respectiv, „deces, infarct miocardic non-fatal sau spitalizare pentru angină instabilă, insuficiență cardiacă sau stop cardiac resuscitat».

## 10. Afecțiunile aortei și arterelor periferice și diabetul

### 10.1. Impactul diabetului asupra aterosclerozei periferice

Diabetul este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea și progresia aterosclerozei.<sup>747-751</sup> Numărul persoanelor cu ateroscleroză asociate diabetului zaharat este în continuă creștere, odată cu creșterea numărului de pacienți cu diabet zaharat la nivel mondial. Ateroscleroza periferică însumează BAP a membrelor inferioare și ateroscleroza carotidiană.

#### 10.1.1. Diabetul și boala arterială periferică a membrelor inferioare

Impactul diabetului diferă între teritoriile vasculare.<sup>747</sup> Corelația puternică dintre BAP și diabet este bine stabilită.<sup>747-749</sup> Până la 30% dintre toți pacienții cu claudicație intermitentă și ~50-70% dintre pacienții cu ischemie critică a membrelor au diabet.<sup>750-752</sup> Pacienții cu diabet zaharat și LEAD prezintă caracteristici anatomice și morfologice specifice, care sunt importante pentru o gestionare ulterioară.<sup>753</sup> În plus, pacienții cu diabet zaharat au ocluzii ale arterelor sub nivelul genunchiului mai des decât pacienții fără diabet. În plus, calcificarea severă, cum ar fi scleroza mediei și dezvoltarea circulației colaterale, este tipică pentru acești pacienți.<sup>753</sup>

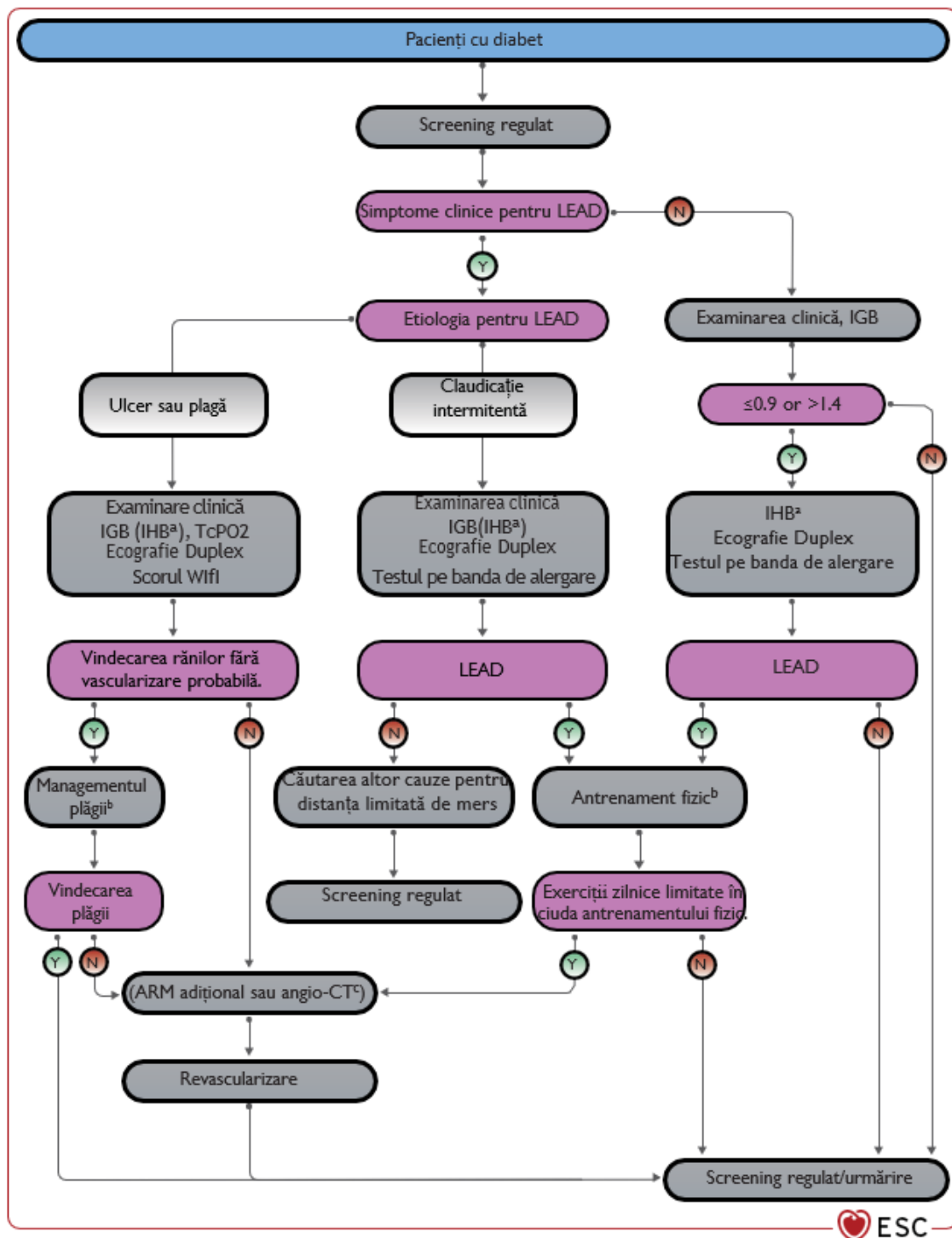
În comparație cu pacienții fără diabet, cei cu diabet zaharat dezvoltă LEAD la o vârstă mai tânără și au o progresie mai rapidă a LEAD, cu mai mulți pacienți care au ischemie critica a membrelor. Durata prelungită a diabetului zaharat, controlul glicemic suboptimal, factorii de risc CV coexistenți și alte leziuni ale organelor țintă (de exemplu proteinurie) cresc prevalența LEAD.<sup>751</sup> Mai mult decât atât, pacienții cu microangiopatie prezintă un risc crescut de ischemie critică a membrelor și amputație majoră.<sup>754,755</sup> Într-un studiu de cohortă cu 125 674 de participanți, prezența bolilor microvasculare, cum ar fi retinopatia, nefropatia sau neuropatia, a crescut independent riscul de amputație.<sup>754</sup>

Pentru pacienții cu ulcer al piciorului diabetic (boala piciorului diabetic), riscul de deces la 5 ani este de 2,5 ori mai mare decât pentru pacienții cu diabet fără ulcer al piciorului.<sup>752,756</sup> La pacienții cu diabet zaharat, durerea este adesea mascată din cauza neuropatiei periferice cu sensibilitate scăzută la durere. Prin urmare, ateroscleroza este adesea avansată atunci când este diagnosticată. Ischemia critică a membrelor este prezentarea clinică a bolii avansate, caracterizată prin durere ischemică de repaus. Cu toate acestea, durerea poate fi absentă la pacienții cu diabet zaharat. Ghidul ESC din 2017 privind diagnosticul și tratamentul bolilor arteriale periferice și Global Vascular Guidelines din 2019 privind gestionarea ischemiei cronice care amenință membrele au propus clasificarea Wound, Ischaemia, and foot Infection (WIFI) pentru a stratifica riscul de amputare și beneficiile potențiale ale revascularizării ([Date suplimentare online, tabelul S17](#)).<sup>747,757,758</sup> Pacienții cu diabet zaharat și ischemie critică a membrelor prezintă un risc foarte mare de amputație și plăgi recurente. Toți acești factori cresc riscul de infecție a membrelor.

Deși 20-30% dintre pacienții cu diabet zaharat au LEAD, mai mult de jumătate dintre aceștia nu au simptome clinice.<sup>760</sup> Prin urmare, screeningul și diagnosticul precoce sunt importante pentru a permite tratamentul precoce și pentru a preveni amputația majoră. Evaluarea clinică include istoricul medical, evaluarea simptomelor, palparea pulsurilor periferice și evaluarea culorii și temperaturii pielii. În plus, examinarea pentru neuropatie este importantă; cu toate acestea, sensibilitatea examenului clinic este limitată.<sup>761</sup> Prin urmare, screeningul pentru LEAD este indicat la pacienții cu diabet zaharat și ulcerări ale piciorului.<sup>747,761</sup> Există o lipsă de dovezi privind frecvența screening-ului pentru LEAD la pacienții cu diabet zaharat, dar pare plauzibil să se evalueze perfuzia piciorului în mod regulat.

Un indice gleznă-braț (IGB) ≤0,90 este diagnostic pentru LEAD, cu sensibilitate de 80% și specificitate de 95% la toate populațiile.<sup>760,762</sup> Cu toate acestea, precizia IGB este mai mică la pacienții cu diabet zaharat.<sup>762,763</sup> Dincolo de LEAD, un IGB ≤0,90 (sau >1,40) este asociat cu un risc crescut de deces și evenimente CV.<sup>762,763</sup> Măsurarea IGB poate fi dificilă în cauza calcificării mediei (IGB >1,40), caz în care alte teste sunt utile pentru diagnosticarea LEAD, inclusiv analiza formei unde Doppler a gleznei sau indicele haluce-braț (IHB), care poate fi util deoarece media arterelor digitale este slab afectată de către calcinoză. Un IHB <0,70 este diagnostic pentru LEAD.<sup>747,763</sup>

La pacienții cu claudicație intermitentă, un test pe banda de alergare este util pentru evaluarea distanței de mers pe jos.<sup>747</sup> Scanarea duplex este imagistica de primă linie pentru confirmarea LEAD și trebuie efectuată cel puțin atunci când este indicată revascularizarea. Angiografia prin rezonanță magnetică sau angiografia CT pot ajuta, de asemenea, la planificarea tratamentului ulterior ([Figura 20](#)).



**Figura 20** Screeningul și managementul bolii arteriale periferice la pacienții cu diabet zaharat. IGB, indice gleznă-brăț; CTA, angiografie cu tomografie computerizată ; LEAD, boala arterială a extremităților inferioare; MRA, angiografie prin rezonanță magnetică; IHB, indicele haluce-brăț; TcPO2, presiunea oxigenului transcutanat; Wifl, rană, rană, ischemie, infecție a piciorului.

<sup>a</sup> IHB când IGB >1.4.

<sup>b</sup> Informații suplimentare privind gestionarea plăgilor și antrenamentul fizic pot fi găsite în Ghidurile ESC din 2017 privind diagnosticul și tratamentul bolilor arteriale periferice.<sup>747</sup> <sup>c</sup>MRA sau CTA atunci când ecografia duplex nu este suficientă pentru planificarea revascularizării

Datorită importanței ridicate a comorbidităților la pacienții cu diabet zaharat, cooperarea interdisciplinară este crucială. Managementul medical al LEAD la pacienții cu diabet zaharat nu diferă de cel recomandat pacienților cu BCVA în general, inclusiv inhibitori SGLT2 și GLP-1 RA.<sup>47,757,764,765</sup> Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că pentru inhibitorii SGLT2 canagliflozin, riscul de amputare a fost crescut în studiul CANVAS, o constatare care nu a fost repetată în studiul CREDENCE care a comparat canagliflozin cu placebo la pacienții cu DZ tip 2 și BRC și nici în CVOT (studiu al rezultatelor în cadrul afecțiunilor cardiovasculare)

cu alți inhibitori SGLT2.<sup>151</sup> Cu toate acestea, în conformitate cu cerințele Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente, riscul de amputație în cazul tratamentului cu canagliflozin este descris în secțiunea atenționări și precauții a informațiilor de prescriere. Există unele discuții cu privire la faptul dacă utilizarea GLP-1 RA ar putea fi preferabilă la pacienții cu LEAD. Studiile în curs de desfășurare pot ajuta la clarificarea acestei întrebări în viitor.

Date recente au arătat că asocierea de doze mici de ASA și rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi reduce MACE și evenimentele adverse

majore ale membrelor, inclusiv amputarea (MALE) comparativ cu ASA și placebo, în special la pacienții cu BAP.<sup>766</sup> O analiză a unui subgrup de pacienților cu LEAD a arătat o rată MACE și MALE semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu BCA și un beneficiu mai mare al terapiei combinate.<sup>767</sup> Îmbunătățirea prognosticului a fost similară la pacienții cu (44%) și fără diabet. Numărul total de evenimente hemoragice majore a crescut, dar sângerarea fatală sau critică a organelor nu a crescut.

Pacienții cu claudicație intermitentă ar trebui să ia parte la programe de antrenament (30-45 min, de cel puțin trei ori pe săptămână), deoarece exercițiile fizice intensive regulate îmbunătățesc distanța de mers pe jos.<sup>747</sup>

La pacienții cu ischemie critică a membrelor, revascularizarea trebuie încercată atunci când este posibil, iar amputația trebuie luată în considerare numai atunci când opțiunile de revascularizare eșuează.<sup>768</sup> În ceea ce privește modalitatea de revascularizare aleasă, ne referim la ghiduri dedicate. Nu a existat un studiu specific privind strategiile de revascularizare la pacienții cu diabet zaharat; cu toate acestea, o revizuire a 56 de studii care au inclus pacienți cu diabet zaharat a sugerat rate mai mari de salvare a membrelor după revascularizare (78-85% la 1 an), comparativ cu managementul conservator.<sup>768</sup> Datorită progresiei bolii, urmărirea pe termen lung este foarte importantă la pacienții cu diabet zaharat și LEAD.<sup>769</sup>

### 10.1.2. Diabetul și boala arterială carotidiană

Conform rezultatelor unui studiu recent realizat în comunitate, prevalența diabetului zaharat s-a corelat liniar cu plăcile de la nivelul carotidei, iar pacienții cu diabet zaharat au avut ateroscleroză carotidiană mai avansată decât cei fără diabet.<sup>770</sup> Pe baza unui studiu prospectiv de cohortă cu 300 de pacienți, care a arătat o prevalență ridicată a aterosclerozei carotidiene, în special la bărbați, s-a sugerat screeningul pacienților de sex masculin cu diabet zaharat și antecedente de BCA sau IGB <0,85.<sup>771</sup> Cu toate acestea, la pacienții cu diabet zaharat fără antecedente de boală cerebrovasculară, există doar dovezi limitate că screeningul carotidian îmbunătățește rezultatele, iar screeningul regulat nu este recomandat.<sup>747,772</sup> Boala asimptomatică carotidiană este frecvent tratată conservator, iar pacientul este urmărit cu ajutorul ecografiei duplex.

Revascularizarea carotidiană trebuie luată în considerare la pacienții asimptomatici cu unul sau mai mulți indicatori ai unui risc crescut de accident vascular cerebral (atac ischemic tranzitor/accident vascular anterior, infarct silențios ipsilateral, progresia stenozei sau plăci cu risc crescut) și dacă rata estimată a accidentului vascular cerebral perioperator sau a mortalității este de <3% și speranța de viață a pacientului este de >5 ani. La pacienții simptomatici, revascularizarea carotidiană este indicată dacă stenoza este de >70% și trebuie luată în considerare dacă stenoza este de >50%, presupunând că rata estimată a accidentului vascular cerebral perioperator sau a mortalității este de <6%.<sup>747</sup>

În ceea ce privește impactul diabetului asupra revascularizării carotidiene, o meta-analiză a 14 studii observaționale care au implicat 16.264 de pacienți a arătat că pacienții cu diabet zaharat au avut un risc mai mare de accident vascular cerebral perioperator și deces față de cei fără diabet.<sup>773</sup> Studiul CREST (Carotidian Revascularization Endarterectomy versus Stenting) a fost singurul studiu care a comparat endarterectomia carotidiană cu stentarea carotidiană și a înscris suficienți pacienți cu diabet zaharat (n=759) pentru analiza subgrupurilor.<sup>774</sup> Deși ratele de restenoză au fost scăzute la 2 ani după stentarea carotidiană (6,0%) și endarterectomia carotidiană (6,3%), diabetul a prezis restenoza în cazul ambelor tehnici.

Detalii privind strategiile de revascularizare pot fi găsite în Ghidurile ESC 2017 privind diagnosticul și tratamentul bolilor arteriale periferice.<sup>747</sup>

### 10.2. Diabetul și anevrismul aortic

Dovezile actuale arată un risc mai mic de dezvoltare a anevrismului aortic la pacienții cu diabet zaharat, comparativ cu persoanele fără diabet.<sup>759,775,776</sup> Există diferite mecanisme în discuție, inclusiv efectele asupra volumului matricei extracelulare, glicarea matricei extracelulare, formarea produșilor finali de glicare avansată, inflamația, stresul oxidativ și biologia trombului intraluminal.<sup>777</sup> În plus, unele medicamente, cum ar fi metforminul utilizat pentru tratarea diabetului zaharat, par să aibă efecte protectoare asupra dezvoltării anevrismelor aortei abdominale. Cu toate acestea, anevrismul aortic este asociat cu ateroscleroza și se recomandă prevenția secundară generală pe baza consensului experților.

**Tabelul 25 de recomandări — Recomandări pentru bolile arteriale periferice și aortice la pacienții cu diabet zaharat**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Boala arterială periferică a membrelor inferioare</b>		
La pacienții cu diabet zaharat și LEAD simptomatică, terapia antiplachetară este recomandată. <sup>325</sup>	I	A
La pacienții cu diabet zaharat și ischemie critică a membrelor, se recomandă evaluarea riscului de amputare; scorul WIfi este util în acest scop. <sup>747,758</sup>	I	B
Deoarece pacienții cu diabet zaharat și LEAD prezintă un risc CV foarte mare, se recomandă o țintă LDL-C de <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) și o reducere LDL-C de cel puțin 50%.	I	B
Screeningul pentru LEAD este recomandat în mod regulat, cu evaluare clinică și/sau măsurare IGB.	I	C
Educarea pacienților cu privire la îngrijirea picioarelor este recomandată în cazul pacienților cu diabet zaharat, în special celor cu LEAD, chiar dacă sunt asimptomatici. Recunoașterea timpurie a pierderii de țesut și/sau a infecției și trimiterea la o echipă multidisciplinară este obligatorie pentru a crește rata de salvare a membrelor.	I	C
Un IGB ≤0,90 este diagnosticul de LEAD, indiferent de simptome. În cazurile simptomatice, se recomandă o evaluare suplimentară inclusiv ecografia duplex.	I	C
Când IGB este crescut (>1,40), se recomandă alte teste neinvazive, inclusiv IHB sau ecografia duplex.	I	C
Ecografia duplex este recomandată ca metodă imagistică de primă linie pentru evaluarea anatomiei și a statusului hemodinamic a arterelor extremităților inferioare.	I	C
În cazul ischemiei critice a membrelor, revascularizarea este recomandată ori de câte ori este posibil pentru salvarea membrilor. <sup>747,758</sup>	I	C
La pacienții cu LEAD cronică, simptomatică, fără risc crescut de sângerare, o combinație de rivoraxaban în doză mică (2,5 mg de 2 ori pe zi) și ASA (100 mg o dată pe zi) ar trebui luată în considerare. <sup>766</sup>	Ila	B
<b>Boala arterelor carotide</b>		
La pacienții cu diabet zaharat și boală arterială carotidiană, se recomandă punerea în aplicare a aceluiași strategii diagnostice și terapeutice (medicale, chirurgicale sau endovasculare) ca și în cazul pacienților fără diabet.	I	C
<b>Anevrismul aortic</b>		
La pacienții cu diabet zaharat și anevrism aortic, se recomandă implementarea aceluiași strategii diagnostice și terapeutice (medicale, chirurgicale sau endovasculare) ca și în cazul pacienților fără diabet.	I	C

ASA, acid acetilsalicilic; LEAD, boală arterială a extremităților inferioare; CV, cardiovascular; IGB, indice gleznă-brăț; IHB, indicele haluce-brăț; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; WIfi, rană, ischemie, infecție a piciorului.

<sup>a</sup>Clasa de recomandare.

<sup>b</sup>Nivelul de evidență

## 11. Diabetul zaharat tip 1 și boala cardiovasculară

Această secțiune rezumă recomandările bazate pe dovezi pentru gestionarea eficientă a factorilor de risc CV la pacienții cu DZ tip 1; secțiunea nu abordează controlul nivelurilor de glucoză, care trebuie să urmeze principiile autogestionării pacientului sub îndrumarea echipei multidisciplinare de îngrijire a diabetului, în conformitate cu recomandările clinice ale EASD/ADA.<sup>1</sup>

Persoanele cu DZ tip 1 se confruntă cu o creștere de trei ori mai mare a mortalității în comparație cu populația generală, ceea ce se traduce printr-o reducere cu 11 ani a speranței de viață; mortalitatea cauzată de BCV reprezintă 30-44% din totalul deceselor la pacienții cu DZ tip 1.<sup>780-784</sup>

Studiul DCCT a investigat în mod prospectiv nu doar impactul unei strategii de tratament intensiv pentru reducerea glicemiei asupra complicațiilor microvasculare la pacienții cu DZ tip 1, ci și rata evenimentelor macrovasculare la un urmărire pe termen lung. Acest studiu a arătat că terapia intensivă cu insulină, cu o durată medie de 6,5 ani, a redus la jumătate incidența și progresia consecințelor microvasculare, ceea ce a fost asociat cu o scădere semnificativă a HbA1c în comparație cu terapia convențională.<sup>126</sup> După o urmărire medie de 17 ani la >90% dintre pacienții înrolați inițial, riscul CV a fost, de asemenea, redus semnificativ cu 42% în grupul cu tratament intensificat, iar reducerea HbA1c în primii 6,5 ani a fost asociată semnificativ cu o reducere a riscului CV.<sup>785</sup> În studiul EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), pacienții au fost urmăriți timp de peste 30 de ani și s-au concluzionat următoarele: (i) hiperglicemia este principalul mediator modificabil al complicațiilor tardive în DZ tip 1; (ii) controlul aproape de valorile normale ale glicemiei reduce incidența și progresia complicațiilor microvasculare, cum ar fi retinopatia, nefropatia și neuropatia; și (iii) terapia intensivă a diabetului reduce complicațiile CV în DZ tip 1.<sup>786</sup>

Recent, o analiză de mediere și modele multivariabile ale studiului EDIC au arătat că calitatea ajustării factorilor de risc tradiționali explică doar aproximativ 50% din efectul cardioprotectiv al îmbunătățirii controlului metabolic.<sup>787</sup> Aproximativ 40% din efectul cardioprotectiv rămâne pentru HbA1c sau concentrațiile crescute de glucoză per se. În consecință, analize recente din Registrul Național al Diabetului din Suedia au evaluat semnificația prognostică a 17 factori de risc pentru deces, infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral. Din cei 32.611 pacienți cu DZ tip 1 din această cohortă a registrului suedez, 5,5% au decedat în decurs de 10,4 ani. Cei mai puternici predictorii ai decesului și a rezultatelor cardiovasculare au fost HbA1c, albuminuria, durata diabetului, tensiunea arterială sistolică și concentrația de LDL-C. Astfel, reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu DZ TIP 1 este legată atât de scăderea HbA1c, cât și de controlul altor factori de risc cardiovascular clasici, inclusiv tensiunea arterială și concentrația de LDL-C.<sup>788</sup>

Prin urmare, valorile țintă pentru controlul glucozei sunt recomandate pentru cei mai mulți adulți cu DZ tip 1 de raportul comun de consens al ADA și EASD: HbA1c <53 mmol/mol sau <7,0%; glucoza preprandială 4,4–7,2 mmol/L sau 80–130 mg/dL; și glucoza postprandială la 1–2 ore <10,0 mmol/L sau <180 mg/dL.<sup>13</sup> Hipoglicemia ar trebui evitată, în special la pacienții cu complicații cardiovasculare.

Progresele în tehnologiile pentru diabet au început o nouă eră în practica clinică, iar utilizarea monitorizării continue a glicemiei (CGM) a devenit acum larg răspândită. CGM poate îmbunătăți semnificativ controlul glicemic în DZ tip 1, furnizând informații mai detaliate și introducând noi variabile de rezultat, inclusiv timpul în intervalul dorit și variabilitatea glicemică.<sup>138</sup>

Strategiile de management ar trebui să se adapteze la noile terapii și tehnologii pe măsură ce devin disponibile, în conformitate cu dorințele și preferințele persoanei cu diabet.

## 11.1. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 1

În ceea ce privește obiectivele de tratament și limitele pentru alți factori de risc cardiovascular, o întrebare critică este predicția riscului cardiovascular la pacienții cu DZ tip 1 fără BCV. Determinarea riscului de BCVA la pacienții cu DZ tip 1 este mai puțin studiată decât la pacienții cu DZ tip 2.

În 2011, un studiu observațional folosind datele din Registrul Național al Diabetului din Suedia, care a implicat 3661 de pacienți, a propus un model de estimare a riscului cardiovascular pe 5 ani pentru utilizare la pacienții cu DZ tip 1.<sup>789</sup> Mai recent, Steno Type 1 Risk Engine a fost validat extern la 5 ani, dar lipsește validarea la 10 ani.<sup>790</sup> Vârsta la debut și durata diabetului sunt doi factori de risc care contribuie la estimarea riscului cardiovascular. Astfel, pacienții diagnosticați cu DZ tip 1 la o vârstă tânără prezintă o incidență crescută a BCV. În plus, mortalitatea excesivă la pacienții diagnosticați cu DZ tip 1 sub vârsta de 10 ani, comparativ cu cei cu vârsta de 26–30 de ani la momentul diagnosticului, a fost evidențiată de un studiu suedez.<sup>791</sup> Acest concept a fost subliniat de studiul Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC), care a arătat că durata diabetului este un factor de risc independent pentru MACE.<sup>791,792</sup> Mulți alți factori de risc legați de gestionarea diabetului, inclusiv controlul glicemiei, necesitățile de insulină, fumatul, neuropatia autonomă cardiacă, răspunsul imun disfuncțional și rezistența la insulină, trebuie să fie luați în considerare.<sup>788</sup>

Un instrument recent de evaluare a riscului, dezvoltat pe baza Registrului Diabetic scoțiano-suedez și validat în Registrul Național al Diabetului din Suedia, poate oferi predicții individualizate ale riscului.<sup>793</sup> Acest instrument de predicție a riscului BCVA pe 10 ani poate facilita

estimarea riscului și discuțiile cu pacienții cu DZ tip 1. Puteți accesa instrumentul de predicție a riscului cardiovascular pe 10 ani la următorul link: <https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>

## 11.2. Managementul riscului cardiovascular

Analogiile recomandărilor pentru modificările factorilor de risc în pacienții cu DZ tip 1 derivă din faptul că nu există dovezi directe că reducerea riscului cardiovascular prin scăderea factorilor de risc cardiovascular cauzali, cum ar fi LDL-C sau tensiunea arterială, diferă la pacienții cu DZ tip 1 sau DZ tip 2. Cu toate acestea, în majoritatea studiilor clinice pentru evaluarea tratamentelor pentru nivelul lipidelor, tensiunea arterială, agenții antiplachetari și anticoagulante, pacienții cu DZ tip 1 au fost excluși sau au fost recrutați în grupuri mici. În continuare, vom rezuma recomandările din secțiunile respective, cu accent pe aspecte specifice sau precauții care ar trebui luate în considerare la pacienții cu DZ tip 1.<sup>794</sup>

### 11.2.1. Exerciții fizice și stilul de viață

Datele privind efectele exercițiilor fizice asupra DZ tip 1 sunt neconcludente. Exercițiile fizice tip aerobic au îmbunătățit HbA1c la pacienții cu DZ tip 1, dar nu a afectat IMC, TA și valorile lipidelor.<sup>795</sup>

### 11.2.2. Scăderea lipidelor

Statinele rămân piatra de temelie a tratamentului hipolipemiant. La pacienții tineri cu DZ tip 1, începerea precoce a tratamentului cu statine poate fi justificată de durata lungă a bolii, doi factori de risc adiționali sau microalbuminurie. În meta-analiza Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, au fost incluși și 1466 de pacienți cu DZ tip 1.<sup>248</sup> Creșterea absorbției colesterolului în DZ tip 1 comparativ cu DZ tip 2 poate explica de ce ezetimib, un medicament care scade direct absorbția colesterolului, poate reduce LDL-C mai mult în DZ tip 1 decât în DZ tip 2.<sup>796,797</sup>

### 11.2.3. Tensiunea arterială

Persoanele cu DZ tip 1 pot beneficia de strategii stricte de scădere a TA. O analiză recentă a studiului EDC la pacienți fără BCA cunoscută a arătat că pragul optim al TA asociat cu un risc redus de BCV a fost de 120/80 mmHg la adulții tineri cu DZ tip 1 cu debut în copilărie.<sup>798</sup> Monitorizarea ambulatorie de rutină a TA este recomandată pentru identificarea subiecților cu hipertensiune mascată, așa cum s-a demonstrat într-un studiu finlandez în care un sfert dintre pacienții cu DZ tip 1 au avut hipertensiune arterială subiacentă și rigiditate arterială crescută.<sup>799</sup>

### 11.2.4. Terapia antiplachetară

Terapia antiplachetară poate fi benefică la persoanele cu DZ tip 1 fără BCVA simptomatic care au cel puțin un factor de risc CV major suplimentar.<sup>800</sup>

## 11.3. Agenți de scădere a glicemiei, în afară de insulină

Agoniștii receptorului GLP-1 sau inhibitorii SGLT2 nu sunt indicați pentru DZ tip 1.

Deși agoniștii receptorului GLP-1 și inhibitorii SGLT2 reduc riscul CV la pacienții cu DZ TIP 2 în CVOT mari, nu sunt disponibile astfel de date pentru pacienții cu DZ tip 1. Pentru agoniștii receptorului GLP-1, în ciuda potențialului de reducere a HbA1c și a greutateii la pacienții cu DZ tip 1 în studiul ADJUVANT ONE Treat-To-Target (The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes), au fost exprimate îngrijorări cu privire la ratele crescute de hipoglicemie simptomatică și hiperglicemie cu cetoză.<sup>801</sup> Un alt studiu clinic randomizat la pacienții cu DZ tip 1 nu a arătat, de asemenea, nicio reducere globală semnificativă a HbA1c de către liraglutid comparativ cu placebo.<sup>802</sup> Adăugarea inhibitorilor SGLT2 la o doză mai mică decât de obicei la tratamentul cu insulină în DZ tip 1 poate reduce variabilitatea glucozei și facilita controlul glicemiei, reducând astfel dozele de insulină și episoadele de hipoglicemie.<sup>803</sup> Cu toate acestea, cetoacidoza la niveluri mai scăzute ale glucozei, așa-numita „cetoacidoză euglicemică”, a fost raportată la 2–3% dintre pacienții cu DZ tip 1 tratați cu inhibitorii SGLT2.<sup>804</sup> Aceasta este o complicație potențial letală.

## 11.4. Tratamentul nefroprotector la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Ca și în cazul pacienților cu DZ tip 2, pacienții cu DZ tip 1 trebuie examinați în mod regulat pentru boala renală prin evaluarea eRFG definită de CKD-EPI și RACU.<sup>677</sup> Blocarea SRA cu un IECA previne insuficiența renală la pacienții cu DZ tip 1 și nefropatie evidentă (secțiunea 9).<sup>705,805</sup> Prin urmare, inhibitorii SRA sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 1 imediat ce leziunile renale sunt evidente clinic pentru prima dată.

**Tabelul 26 de recomandări 26 — Recomandări pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel1 <sup>b</sup>
La pacienții cu DZ tip 1, se recomandă ca ajustarea medicației care scad glicemia să urmeze principiile autogestio-nării pacientului sub îndrumarea echipei multidisciplinare de îngrijire a diabetului.	I	C
Se recomandă evitarea episoadelor de hipoglicemie, în special la cei cu BCV stabilită. <sup>780-782</sup>	I	C
Statinele ar trebui luate în considerare pentru scăderea LDL-C în cazul adulților cu DZ TIP 1 care au peste 40 de ani și fără istoric de BCV, pentru a reduce riscul CV. <sup>787</sup>	Ila	B
Statinele ar trebui luate în considerare în cazul adulților mai tineri de 40 de ani cu DZ tip 1 și alți factori de risc CV sau leziuni microvasculare de organ țintă sau risc CV $\geq$ 10%, pentru a reduce riscul CV. <sup>787,788</sup>	Ila	B
Utilizarea modelului de predicție scoțiano-suedez poate fi luat în considerare pentru a estima riscul la 10 ani de BCV la pacienții cu DZ tip 1. <sup>793</sup>	IIb	B

CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; DZ, diabet zaharat.

<sup>a</sup>Clasa de recomandare

<sup>b</sup>Nivelul de evidență

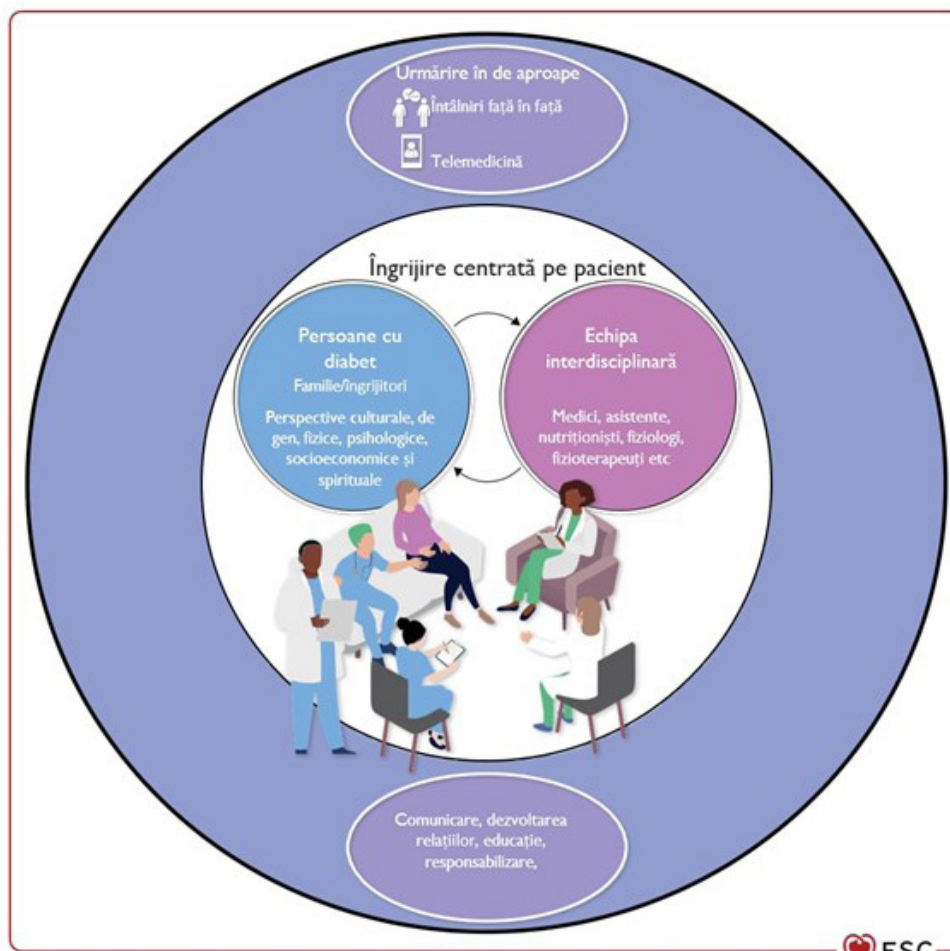
## 12. Îngrijirea centrată pe pacient

Este sugerată o abordare centrată pe pacient, care încurajează și împuternicește pacienții să participe activ la găsirea soluțiilor pentru problemele lor.<sup>806</sup> Îngrijirea centrată pe pacient, inclusiv luarea deciziilor în comun, depășește menținerea consimțământului activ al persoanei la decizii și participarea persoanei la elaborarea planului terapeutic. Ea modelează gestionarea bolii pentru a avansa viața și calitatea vieții legate de sănătate

a pacientului.<sup>806,807</sup> Ajută oamenii să ia decizii mai bune în domeniul îngrijirii medicale bazate pe preferințele lor informate în colaborare cu profesioniștii în sănătate (HCPs).<sup>806</sup> Îngrijirea centrată pe persoană necesită:

- Identificarea și integrarea nevoilor pacientului, a contextului și a culturii acestuia în deciziile privind practicile de sănătate.<sup>808-812</sup>
- Participarea activă a persoanei ca factor cheie pentru auto-gestionarea reușită.<sup>808</sup> Acest lucru cuprinde toate tipurile de preferințe, precum și nevoile fizice, psihosociale, comportamentale și financiare în elaborarea planului terapeutic.<sup>808,813</sup> De asemenea, se referă la planificarea meselor, activitatea fizică planificată, gestionarea simptomelor, monitorizarea glicemiei, tratamentele medicale și gestionarea episoadelor de boală și a nivelurilor scăzute și ridicate ale glicemiei, precum și consecințele psihosociale, culturale și spirituale ale stării de sănătate.<sup>814-816</sup>
- Motivarea și sprijinirea persoanelor cu diabet, cum ar fi: încurajarea renunțatului la fumat; adoptarea unei diete sănătoase; creșterea activității fizice și a exercițiilor; gestionarea altor comorbidități, cum ar fi artrita, insuficiența renală, fragilitatea și deteriorarea cognitivă, care cresc riscul interacțiunilor medicamentoase; și gestionarea greutății corporale, ținând cont de factorii psihosociale.<sup>817,825</sup>
- Echipele interdisciplinare formate din persoana în cauză (inclusiv îngrijitorii/familia), medici, asistenți medicali, asistenți sociali, fizioterapeuți, terapeuți ocupaționali, dieteticieni, farmaciști, specialiști în activitate fizică și psihologi sunt eficiente pentru îmbunătățirea comunicării eficiente, colaborării și prevenirea bolilor cardiovasculare.<sup>827,828</sup> Cele mai eficiente modele de îngrijire preventivă sunt cele care adoptă o abordare de gestionare totală a riscului (adică cele care abordează toți factorii de risc care afectează sănătatea cardiovasculară) folosind consiliere comportamentală cu planuri de acțiune, educație, stabilirea unor obiective cuprinzătoare și abordări de rezolvare a problemelor, și terapii dovedite sprijinite de urmărirea frecventă, fie față în față, fie prin telefon și/sau intervenții de sănătate digitală.<sup>820,829,830</sup>

**Figura 21** rezumă modelul abordării îngrijirii centrate pe pacient pentru pacienții cu diabet zaharat cu sau fără BCV, luând în considerare sexul și factorii culturali și socioeconomi.



**Figura 21** Abordarea îngrijirii centrate pe pacient pentru pacienții cu diabet zaharat cu sau fără boli cardiovasculare.

**Tabelul 27 de recomandări – Recomandările privind îngrijirea centrată pe persoană în diabet**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Programele de educație structurate sunt recomandate pacienților cu diabet zaharat pentru a îmbunătăți cunoștințele despre diabet, controlul glicemic, managementul bolii și abilitarea pacientului. <sup>811,812,821</sup>	I	A
Îngrijirea centrată pe persoană este recomandată pentru a facilita controlul comun și luarea deciziilor în contextul priorităților și obiectivelor persoanei. <sup>822-824</sup>	I	C
Ar trebui luată în considerare furnizarea de strategii individuale de abilitare pentru a spori auto-eficacitatea, auto-îngrijirea și motivația la pacienții cu diabet zaharat. <sup>825,826,831-834</sup>	Ila	B

<sup>a</sup>Clasă de recomandare<sup>b</sup>Nivel de evidență

### 13. Îndrumări practice

Noile ghiduri și recomandări clinice pentru tratarea DZ sunt centrate pe pacient și bazate pe dovezi; tabloul clinic și riscul de complicații cardio-renale, mai degrabă decât doar HbA1c, sunt în centrul deciziilor de tratament personalizat. Obiectivele terapeutice primare la pacienții cu diabet zaharat și BCVA sau aflați la risc crescut de complicații CV sunt protejarea organelor și îmbunătățirea prognosticului (Figura 1). În consecință, ghidurile ESC privind BCV și diabetul se bazează pe datele extinse de la marile trialuri clinice CV din ultimii ani. Pentru pacienții cu DZ și BCVA, există o multitudine de date, dar reducerea riscului CV la cei fără BCV aterosclerotică este mai puțin clară. Astfel, pentru a oferi recomandări privind strategiile de tratament pentru scăderea riscului CV la pacienții cu DZ, dar fără BCV aterosclerotică sau afectare de organ țintă severă, necesitatea unui instrument adecvat privind stratificarea riscului la acești pacienți este de o importanță majoră. Prin urmare, o extensie a SCORE2 pentru DZ, denumită SCORE2-Diabet, este oferită pentru a prezice riscul pe 10 ani de evenimente CV fatale și non-fatale (IM, accident vascular cerebral) în patru regiuni europene cu risc la pacienții fără BCVA sau afectare de organ țintă severă.<sup>63</sup>

Implementarea ghidurilor actuale ar trebui încurajată nu doar prin utilizarea instrumentelor educaționale dezvoltate de ESC, inclusiv Ghidul de practică clinică ESC, dar și prin integrarea acestuia în sistemele naționale de evidență electronică a sănătății și soluții digitale de asistență medicală.

Conceptul bazat pe dovezi al Ghidurilor actuale, mesajele sale cheie și lacunelor în dovezi ca nevoi medicale pentru cercetări viitoare trebuie să fie distribuite tuturor părților interesate din domeniul sănătății, factorilor de decizie, politicienilor și publicului larg. Conștientizarea ar trebui crescută, respectiv, la nivel național și european, inclusiv în parlamentul Uniunii Europene (UE) și în comisiile responsabile.

Din punctul nostru de vedere, ghidul actual ar putea oferi un model pentru abordarea pacienților cu multiple comorbidități cu boli comune, cronice, netransmisibile, cum ar fi BCV aterosclerotică, IC, diabet și BRC. Bolile netransmisibile reprezintă una dintre cele mai mari sarcini pentru sistemele și societățile de sănătate din Europa și din multe alte zone ale lumii. Prin urmare, sperăm că ghidurile actuale vor contribui la obiectivul final al gestionării BCV și riscului CV la pacienții cu diabet: îmbunătățirea prognosticului pacienților și a calității vieții legate de sănătate.

### 14. Mesaje cheie

#### Diagnosticul diabetului zaharat

- Creșterea glicemiei a jeun sau o glicemie întâmplătoare, creșterea HbA1c sau un TTGO anormal reprezintă criteriile ale diagnosticului de diabet; un singur test anormal este suficient în prezența simptomelor, în timp ce două teste anormale sunt de obicei suficiente în absența simptomelor.
- Diabetul nedagnosticat este frecvent, în special la persoanele cu BCV. Prin urmare, screening-ul pentru diabet la toate persoanele cu BCV, inclusiv IC, este recomandat folosind HbA1c și/sau glicemia a jeun.

#### Evaluarea riscului cardiovascular

- Toți pacienții cu diabet ar trebui evaluați pentru prezența BCVA și a afectării de organ țintă severă.
- La pacienții cu DZ tip 2 fără BCV aterosclerotică simptomatică sau afectare de organ țintă severă, trebuie calculat riscul de BCV pe 10 ani prin SCORE2-Diabet.

#### Mod de viață

- Pentru fumători, renunțarea la fumat este o țintă principală a intervenției în stilul de viață la pacienții cu BCV și diabet.
- Exercițiile fizice ar trebui introduse la toți pacienții cu BCV și DZ tip 2, urmând paradigma „fiecare pas contează”.
- La pacienții cu obezitate și DZ tip 2 cu sau fără BCV, reducerea greutateii combinate cu creșterea zilnică a activității zilnice prin sesiuni de exerciții structurate sunt componente cheie ale stilului de viață pentru a îmbunătăți controlul metabolic, a îmbunătăți capacitatea de efort și rezultatele clinice.
- O dietă mediteraneană suplimentată cu ulei de măsline și/sau nuci reduce incidența evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BCV.

#### Țintele glicemice

- Controlul bun al glicemiei reduce bolile microvasculare pe termen scurt și lung.
- Controlul bun al glicemiei reduce complicațiile macrovasculare pe termen lung (peste 20 de ani).
- Hipoglicemia este asociată cu rezultate adverse CV și este cel mai bine de evitat.

#### Terapia de scădere a glicemiei

- Complicațiile BCVA sunt frecvente la pacienții cu DZ tip 2.
- Starea glicemică ar trebui evaluată sistematic la toți pacienții cu sau aflați la risc crescut de BCV, deoarece statusul glicemic influențează multe decizii clinice în cardiologie.
- Independent de valoarea inițială a HbA1c sau de agenții suplimentari de scădere a glicemiei, inhibitorii SGLT2 selectați și AR GLP-1 reduc evenimentele CV la pacienții cu DZ tip 2 cu BCVA și/sau afectare de organ țintă severă.

#### Tensiunea arterială

- Țintele TA ar trebui individualizate pentru pacienții hipertensivi.
- Controlul optim al TA reduce riscul de complicații micro și macrovasculare.
- Controlul TA necesită adesea mai multe terapii medicamentoase cu un IECA și un BCC sau diuretic. Terapia duală este recomandată ca tratament de primă linie.
- Toți pacienții hipertensivi cu diabet zaharat, indiferent de tratamentele lor antihipertensive, ar trebui să-și monitorizeze TA la domiciliu.

#### Lipidele

- Statinele rămân terapia de primă linie și de ultimă generație pentru a scădea nivelul LDL-C.
- Ezetimib și inhibitorii PCSK9 în plus față de statine (dacă nu s-au atins obiectivele de tratament) - sau singuri (în caz de intoleranță la statine) - reduc semnificativ nivelurile de LDL-C, îmbunătățind astfel rezultatele CV.

#### Terapia antitrombotică

- Pe baza prezenței BCVA și a riscului CV individual, agenții antiplachetari sunt piatra de temelie în prevenția evenimentelor CV la pacienții cu diabet zaharat.
- Scurtarea sau de-escaladarea DAPT la clopidogrel ar trebui evitată la pacienții cu diabet zaharat post-SCA, având în vedere riscul CV de fond ridicat, lipsa datelor de eficacitate și bioactivarea slabă a clopidogrelului.
- Dezescaladarea ghidată prin testarea funcției trombocitelor trebuie evitată pe baza lipsei de dovezi și a bioactivării slabe a clopidogrelului.

#### Abordare multifactorială

- Consilierea continuă, multidisciplinară este necesară pentru a realiza schimbări pe termen lung ale stilului de viață.

#### Managementul bolii coronariene

- La pacienții cu boală coronariană, inhibitorii SGLT2 și/sau AR GLP-1 reduc riscul de evenimente CV.
- La pacienții cu diabet zaharat și afectare coronariană multivasculară, anatomie coronariană adecvată pentru revascularizare și mortalitate chirurgicală scăzută, CABG este superior PCI.

#### Insuficiența cardiacă

- Prognosticul pacienților cu diabet și IC este mai rău comparativ cu pacienții cu IC fără diabet.
- Beta-blocantele, ARNI/IECA, antagoniștii de mineralocorticoid și inhi-

bitorii SGLT2 sunt recomandate ca terapii de bază pentru pacienții cu ICfEr și diabet.

- Empagliflozin și dapagliflozin reduc obiectivul combinat de deces CV sau spitalizare pentru IC la pacienții cu IC și FEVS >40%.
- Tratatamentul de scădere a glicemiei cu inhibitori de SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat și IC reduce obiectivele legate de IC.
- Saxagliptin și pioglitazonă cresc riscul de spitalizare pentru IC la pacienții cu diabet și IC.

### Aritmiile

- FiA este frecventă la pacienții cu diabet și crește mortalitatea, riscul de accident vascular cerebral și riscul de IC.
- Screening-ul pentru FiA este recomandat pacienților cu diabet zaharat cu vârsta  $\geq 65$  de ani prin palparea pulsului (sau folosind dispozitive portabile) și screening ECG sistematic când vârsta este  $\geq 75$  de ani. FA ar trebui să fie întotdeauna confirmată prin ECG.
- Screeningul oportunist pentru FiA prin luarea pulsului sau ECG este recomandat la pacienții cu diabet zaharat cu vârsta <65 de ani, având în vedere riscul lor de FiA și riscul posibil asociat de accident vascular cerebral ischemic.

### Boala cronică de rinichi

- BRC la pacienții cu diabet zaharat este asociată cu risc crescut de a dezvolta insuficiență renală și BCV.
- Pacienții cu diabet ar trebui să fie testați în mod regulat pentru BRC sau să li se stadializeze BRC, prin evaluarea eGFR și RACU.
- Anumite medicamente, IECA/BRA, inhibitori de SGLT2 și finerenona reduc riscul de insuficiență renală și riscul de BCV la pacienții cu DZ tip 2 și BRC.

### Bolile aortice și arteriale periferice

- AOMI este o complicație frecventă la pacienții cu diabet și asociată cu un prognostic mai prost.
- Pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc mai mare de apariție a CLTI (ischemie cronică critică) ca primă manifestare clinică a AOMI, susținând screening-ul regulat cu măsurarea IGB pentru diagnosticul precoce.
- Managementul pacienților cu BAP membre inferioare și indicațiile privind diferitele strategii de tratament sunt similare la pacienții cu sau fără diabet, deși opțiunile de revascularizare pot fi cu rezultate mai slabe la pacienții cu diabet din cauza leziunilor difuze și distale.

### Diabetul de tip 1

- Terapia de scădere a glicemiei în DZ tip 1 ar trebui să urmeze principiile autogestionării pacientului sub îndrumarea echipei multidisciplinare de asistență medicală a diabetului zaharat.

### Îngrijire centrată pe persoană

- O abordare centrată pe persoană este un factor cheie în autogestionarea cu succes, având ca rezultat o mai mare satisfacție a pacientului, aderența la planurile terapeutice și rezultate îmbunătățite în materie de sănătate.
- Factorii importanți pentru autogestionarea diabetului și a comorbidităților sunt educația, motivația, încurajarea și susținerea continuă a persoanelor.

## 15. Lacune în dovezi

### Diagnosticul diabetului zaharat

- Sunt necesare programe globale de screening pentru diabet, ajustate la grupuri etnice și demografice regionale care să stabilească cel mai precis și mai rentabil test de screening.

### Mod de viață

- Trialuri clinice randomizate raportate la beneficiul pe termen lung al exercițiilor fizice în reducerea evenimentelor CV sunt necesare în diferite grupuri de pacienți cu diabet și BCV, spre exemplu boala coronariană, ICfEr, ICfEp, FiA, BAP.
- De asemenea sunt necesare trialuri clinice ranzomizate mari care să evalueze beneficiile unei echipe multidisciplinare în vederea creșterii aderenței la intervențiile în stilul de viață și la medicația optimă a pacienților cu DZ și BCV.
- Aplicabilitatea și cele mai bune practici ale telemedicinii trebuie evaluate la pacienții vârstnici și fragili cu DZ tip 2 și BCV.

### Țintele glicemice

- Rolul independent al hipoglicemiei, variabilitatea valorilor glicemice, intervalul de timp și hiperglicemia postprandială în patologia CV, necesită cercetări suplimentare.
- Sunt necesare studii la scară largă pentru a înțelege rolul strategiilor moderne de monitorizare a glucozei (CGM) în îmbunătățirea evenimentelor macrovasculare și a rezultatelor IC.

### Terapia de scădere a glicemiei

- Rămâne neclar dacă terapia combinată cu AR GLP-1 și inhibitorii SGLT2 este complementară în rezultatele cardio-renale la pacienții cu DZ tip 2.
- Este necesară evaluarea unui control glicemic mai riguros, obținut cu medicamente noi și dacă acesta ar putea dovedi o eficacitate CV mai bună.

### Tensiunea arterială

- Lipsesc date importante privind gestionarea TA în DZ tip 1.
- Țintele optime pentru TAD (izolat) la pacienții cu diabet și hipertensiunea arterială rămân neclare.
- Mai multe informații despre optimizarea protecției CV în diabet prin gestionarea TA pe baza valorilor TA în afara cabinetului ar trebui furnizate prin studii randomizate.

### Lipidele

- Nivelurile țintă optime de LDL-C pentru pacienții cu diabet sunt necesar a fi stabilite; dovezi științifice lipsesc în special pentru DZ tip 1.
- Noile medicamente hipolipemice, cum ar fi inclisiran, au nevoie de date privind eficiența în rezultatele CV atât în populația generală, cât și la pacienții cu diabet.

### Terapia antitrombotică

- Sunt necesare mai multe date privind prevenția primară CV pentru pacienții cu DZ tip 1.
- Trialuri clinice randomizate de fază 3 care testează medicamente anti-trombotice pentru prevenția CV ar trebui să includă clasificări omogene ale riscului de sângerare, pentru putea realiza un profil beneficiu-risc comparabil al terapiei mono sau combinate prin diferite studii.
- Profilul beneficiu-risc al aspirinei în prevenția CV la pacienții cu diabet zaharat, a demonstrat leziuni aterosclerotice semnificative (periferice sau coronariene), sau scor de calciu la nivelul arterelor coronare crescut, dar fără istoric de AVC sau IM, fiind necesare astfel dovezi suplimentare în trialuri clinice randomizate.
- Deoarece afectarea microvasculară documentată a rinichilor și/sau a ochilor prezice în mod independent evenimentele CV viitoare, trebuie evaluat dacă pacienții cu diabet cu boală microvasculară și fără antecedente de evenimente adverse majore cardiovasculare ar beneficia de profilaxia primară precoce.
- Trebuie demonstrat prin trialuri clinice randomizate bazate pe eficacitate dacă DAPT la 12 luni post-SCA poate fi redusă la o perioadă mai scurtă la pacienții cu diabet zaharat utilizând SAPT cu aspirină sau cu un inhibitor P2Y12.
- Durata optimă a TAT post-SCA la pacienții cu diabet și FA este necesar să fie stabilită.

### Abordare multifactorială

- Este necesară stabilirea unui protocol de optimizare a aderenței la tratament, adresându-se în special pacienților cu diabet și alte comorbidități precum și populației în vârstă.
- Diferențele legate de sex și etnie privind eficacitatea intervențiilor multifactoriale, trebuie să fie evaluate.
- Evaluarea aplicațiilor de e-sănătate pentru a îmbunătăți aderența la modificările stilului de viață și a medicației este necesară la pacienții cu BCV și diabet.

### Managementul bolii coronariene

- Controlul optim al glicemiei și strategiile antiglicemice pe perioada spitalizării privind influența asupra rezultatelor SCA și bolii coronariene stabile, precum și după revascularizare coronariană, rămân de stabilit.
- Cu toate că noile generații de DES au îmbunătățit rezultatele la pacienții diabetici, trialuri clinice randomizate sunt necesare pentru a putea acoperi lipsa dovezilor în ceea ce privește rezultatele comparative dintre CABG și PCI.
- Niciun trial clinic nu a fost focusat pe revascularizarea pacienților diabetici cu afectarea trunchiului coronarian principal.
- Date semnificative privind pacienții cu afectare coronariană și diabet zaharat tip 1 lipsesc.
- Efectul strategiilor antiinflamatorii la pacienții cu diabet ar trebui evaluat în studii dedicate.



**Insuficiență cardiacă**

- Efectul finerenonei asupra rezultatelor cardio-renale la pacienții cu diabet zaharat și ICFer sau ICFep trebuie examinat.
- Sunt necesare mai multe studii privind mecanismul prin inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc rezultatele IC.
- Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a ghida optimizarea terapiei medicale la pacienții cu IC și DZ tip 1.
- Beneficiul prognostic al screeningului IC prin dozarea BNP/NT-proBNP la pacienții diabetici asimptomatici trebuie să fie luat în considerare.

**Aritmiile**

- Este necesară o evidență mai bună a riscului de aritmii atriale și ventriculare asociate cu DZ tip 1 precum și modalitatea optimă de management a acestora.
- Metodele optime de screening și tratament pentru pacienții cu diabet încă au nevoie să fie studiate în trialuri clinice randomizate.
- Rolul fibrilației atriale în diabetul zaharat trebuie studiat în trialuri clinice cardio-vasculare.
- Rolul inhibitorilor de SGLT2 de reducere a riscului de deces CV prin reducerea riscului de tahiaritmii ventriculare ar trebui să fie evaluat mai atent.

**Boala renală cronică**

- Efectele CV și renale ale utilizării antagoniștilor de mineralocorticoid non-steroidieni la pacienții cu BRC sub tratament cu IECA/BRA + iSGLT2 trebuie investigate.
- Beneficiile nete ale terapiei antiplachetare la pacienții diabetici și cu boală renală cronică cu sau fără BCVA trebuie analizate.

**Bolile aortice și arteriale periferice**

- Frecvența și modalitatea de screening vascular la pacienții cu diabet trebuie să fie evaluate.
- Sunt necesare studii specifice pentru a ajuta clinicienii să aleagă diferite strategii farmacologice în funcție de prezența BAP.

**Diabet zaharat tip 1**

- Managementul privind cardioprotecția la pacienții cu debut precoce al DZ tip 1 necesită evaluare.

- Rolul ameliorării rezistenței la insulină și utilizarea terapierilor adjuvante în reducerea riscului CV rămâne de stabilit.
- Studii privind modificarea stilului de viață la pacienții cu DZ tip 1 lipsesc.

**Îngrijirea centrată pe persoană**

- Este necesar un management mai bun al BCV la femeile cu diabet.
- Sunt necesare abordări interdisciplinare eficiente pentru a gestiona mai bine controlul glicemic și pentru a minimiza riscul complicațiilor.
- Lipsesc date privind personalizarea sănătății mobile (mHealth) pentru evaluarea modului în care factorii individuali, cum ar fi alfabetizarea în domeniul sănătății, cultura, statutul socioeconomic, îmbătrânirea, comportamentele și planul de tratament, influențează implicarea pacientului prin utilizarea instrumentelor mHealth și rezultatele clinice ulterioare.

**16. Diferențele de gen**

Studiile epidemiologice sugerează că diabetul este un factor de risc mai puternic pentru BCV la femei comparativ cu bărbații. Datele de la trialurile mari clinice CV nu sugerează diferențe de sex în ceea ce privește beneficiul reducerii riscului CV în DZ tip 2, spre exemplu prin utilizarea tratamentului cu iSGLT2 sau AR GLP1.

Deși femeile sunt sub-reprezentate în studiile clinice, nu există dovezi pentru recomandări specifice sexului pentru gestionarea BCV la pacienții cu diabet. Cu toate acestea, datele epidemiologice și cele din practică sugerează că terapia medicală este mai puțin probabil să fie aplicată la fel la femei comparativ cu bărbații.<sup>835-837</sup> Acest lucru ar trebui evaluat în studii viitoare. Prin urmare, recomandăm implementarea strategiilor de recrutare echilibrate în funcție de sex pentru viitoarele studii clinice cardio-vasculare. În plus, analize specificate care abordează diferențele de sex sunt necesare. Cel mai important, ar trebui depuse toate eforturile pentru a se asigura că femeile primesc oportunități egale de asistență medicală în gestionarea BCV în diabet.

**17. Mesaje „Ce să faci” și „Ce să nu faci” din ghid****Tabelul 12 „Ce să faci” și „Ce să nu faci”**

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomandări pentru diagnosticul de diabet</b>		
Screeningul pentru diabet este recomandat la toți indivizii cu BCV, utilizând glicemia a jeun și/sau HbA1C.	I	A
Este recomandat ca diagnosticul de diabet să fie bazat pe valoarea HbA1c și/sau glicemia a jeun, sau printr-un test TTGO în caz de dubiu.	I	B
<b>Recomandări pentru evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet</b>		
Se recomandă screeningul pacienților cu diabet pentru prezența afectării de organ țintă severă.	I	A
Se recomandă evaluarea istoricului medical și a prezenței simptomelor care sugerează BCVA la pacienții cu diabet zaharat.	I	B
La pacienții cu DZ tip 2 fără BCVA simptomatică sau afectare de organ țintă severă, se recomandă estimarea riscului de BCV pe 10 ani prin SCORE2-Diabet.	I	B
<b>Recomandări privind scăderea în greutate la pacienții cu diabet</b>		
Se recomandă ca persoanele supraponderale sau cu obezitate să reducă greutatea și să crească activitatea fizică pentru a îmbunătăți controlul metabolic și profilul general de risc de BCV.	I	A
<b>Recomandări nutriționale la pacienții cu diabet</b>		
Se recomandă adoptarea unei diete mediteraneene sau bazată pe plante cu conținut ridicat de acizi grași nesaturați pentru a reduce riscul CV.	I	A
<b>Recomandări privind activitatea fizică/exercițiile la pacienții cu diabet</b>		
Se recomandă creșterea oricărui tip de activitate fizică (de exemplu, 10 minute de mers zilnic) la toți pacienții cu DZ tip 2 cu și fără BCV. Ideal este o activitate săptămânală de 150 min de intensitate moderată sau 75 min de intensitate crescută.	I	A

Se recomandă adaptarea tipurilor de exerciții fizice la comorbiditățile asociate cu DZ tip 2, de ex. fragilitate, neuropatie sau retinopatie.	I	B
Se recomandă introducerea antrenamentului cu exerciții structurate la pacienții cu DZ tip 2 și BCV stabilită, de ex. boală coronariană, ICFE <sub>p</sub> , ICFE <sub>ur</sub> , ICFE <sub>r</sub> sau FIA pentru a îmbunătăți controlul metabolic, capacitatea de efort și calitatea vieții și pentru a reduce evenimentele CV.	I	B
Se recomandă efectuarea exercițiilor de rezistență pe lângă exercițiile de duranță de cel puțin două ori pe săptămână.	I	B
<b>Recomandări privind renunțarea la fumat la pacienții cu diabet zaharat</b>		
Se recomandă renunțarea la fumat pentru a reduce riscul cardiovascular.	I	A
<b>Recomandări privind țintele glicemice</b>		
Se recomandă aplicarea unui control glicemic strict (HbA <sub>1c</sub> <7%) pentru a reduce complicațiile microvasculare.	I	A
Se recomandă evitarea hipoglicemiei, în special la pacienții cu BCV.	I	B
Se recomandă individualizarea țintelor HbA <sub>1c</sub> în funcție de comorbidități, durata diabetului și speranța de viață.	I	C
<b>Recomandări privind tratamentul de scădere a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și BCVA pentru a reduce riscul cardiovascular</b>		
Se recomandă să se acorde prioritate utilizării agenților de scădere a glicemiei cu beneficii CV dovedite, urmați de agenți cu siguranță CV dovedită, în defavoarea celor fără beneficiu CV dovedit sau siguranță CV dovedită.	I	C
<b>Inhibitori ai co-transportatorului 2 sodiu-glucoză</b>		
Inhibitorii SGLT2 cu beneficii CV dovedite sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 BCVA pentru a reduce evenimentele CV, independent de HbA <sub>1c</sub> inițială sau țintă și independent de medicația concomitentă de scădere a glicemiei	I	A
<b>Agoniști ai receptorului glucagon like peptid 1</b>		
AR GLP-1 cu beneficii CV dovedite sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 2 și BCVA pentru a reduce evenimentele CV, independent de valoarea inițială sau țintă a HbA <sub>1c</sub> și independent de medicația concomitentă de scădere a glicemiei.	I	A
<b>Recomandări privind tensiunea arterială la pacienții cu diabet</b>		
<b>Screening pentru hipertensiune arterială</b>		
Măsurătorile regulate ale TA sunt recomandate la toți pacienții cu diabet zaharat pentru a detecta și trata hipertensiunea arterială pentru a reduce riscul CV.	I	A
<b>Țintele terapeutice</b>		
Tratamentul medicamentos antihipertensiv este recomandat persoanelor cu diabet când TA este $\geq 140/90$ mmHg.	I	A
Se recomandă tratarea hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat în mod individualizat. Scopul TA este de a scădea TAS la 130 mmHg și <130 mmHg dacă este tolerat, dar nu <120 mmHg. La persoanele în vârstă (vârsta > 65 de ani), se recomandă țintirea TAS la 130–139 mmHg.	I	A
<b>Tratament și evaluare</b>		
Modificări ale stilului de viață (scădere în greutate în caz de exces ponderal, activitate fizică, restricție de alcool, restricție de sodiu, consum crescut de legume, folosind produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi) sunt recomandate pacienților cu diabet și hipertensiune arterială.	I	A
Se recomandă inițierea tratamentului cu o combinație între un IECA și un BCC sau un diuretic tiazidic/ tiazidic-like.	I	A
<b>Recomandări privind profilul lipidic și diabetul zaharat</b>		
<b>Țintele lipidice la pacienții cu diabet</b>		
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc CV moderat, se recomandă o țintă de LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL).	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc CV crescut, se recomandă o țintă de LDL-C de <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și o reducere a LDL-C cu cel puțin 50%.	I	A
La pacienții cu DZ tip 2 cu risc CV foarte mare, o țintă de LDL-C de <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și reducerea LDL-C cu cel puțin 50% este recomandată.	I	B
La pacienții cu DZ tip 2, se recomandă ca obiectiv secundar atingerea unei ținte a non-HDL-C de <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) la pacienții cu risc CV foarte mare și <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) la pacienții cu risc CV crescut.	I	B
<b>Tratamentul hipolipemiant la pacienții cu diabet zaharat</b>		
Statinele sunt recomandate ca tratament de primă alegere pentru scăderea LDL-C la pacienții cu diabet zaharat și niveluri de LDL-C peste țintă. Administrarea statinelor este definită pe baza profilului de risc CV al pacienților și a nivelurilor țintă recomandate de LDL-C (sau non-HDL-C).	I	A

Un inhibitor PCSK9 este recomandat la pacienții cu risc CV foarte mare, cu niveluri persistent crescute ale LDL-C peste țintă, în ciuda tratamentului cu o doză maximă tolerată de statine, în asocieri cu ezetimib sau la pacienții cu intoleranță la statine.	I	A
Dacă LDL-C țintă nu este atins cu statine, se recomandă terapia combinată cu ezetimib.	I	B
<b>Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu diabet zaharat și sindrom coronarian acut sau cronic fără indicații de anticoagulare orală pe termen lung</b>		
Aspirina în doză de 75-100 mg/zi este recomandată la pacienții cu diabet zaharat și antecedente de IM sau revascularizare (CABG sau stentare).	I	A
La pacienții cu SCA și diabet revascularizat prin PCI, se recomandă un inhibitor al receptorului P2Y12 (ticagrelor sau prasugrel) în plus față de Aspirină (75–100 mg/zi), menținut timp de 12 luni.	I	A
Clopidogrel 75 mg/zi după încărcare adecvată (de exemplu, 600 mg sau cel puțin 5 zile deja pe terapie de întreținere) se recomandă în adăugare la Aspirină timp de 6 luni după stentarea coronariană la pacienții cu SCC, indiferent de tipul de stent, cu excepția cazului în care este indicată o perioadă mai scurtă din cauza riscului sau apariției unei sângerări amenințătoare de viață.	I	A
Clopidogrelul este recomandat ca alternativă în caz de intoleranță la Aspirină.	I	B
La pacienții cu diabet zaharat și SCA tratați cu DAPT care sunt supuși CABG și nu necesită terapie ACO pe termen lung, este recomandată reluarea și continuarea tratamentului cu un inhibitor de receptor P2Y12 de îndată ce este considerat sigur după intervenția chirurgicală.	I	C
<b>Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu diabet zaharat și sindrom coronarian acut sau cronic și/sau după intervenție coronariană percutanată care necesită anticoagulare orală pe termen lung</b>		
La pacienții cu FiA și care primesc terapie antiplachetară, eligibili pentru anticoagulare și fără contraindicație, sunt recomandate de preferință NOAC decât AVK.	I	A
La pacienții cu SCA sau SCC și diabet zaharat care beneficiază de implantare de stent coronarian și care au indicație de anticoagulare, se recomandă tripla terapie cu aspirină în doză mică, clopidogrel și ACO timp de cel puțin 1 săptămână, urmată de terapie dublă cu ACO și agent unic, oral, antiagregant plachetar.	I	A
<b>Recomandări pentru protecția gastrică</b>		
Când medicamentele antitrombotice sunt utilizate în combinație, inhibitorii pompei de protoni sunt recomandați pentru a preveni sângerările gastro-intestinale.	I	A
Când se utilizează clopidogrel, omeprazolul și esomeprazolul nu sunt recomandate pentru protecția gastrică.	III	B
<b>Recomandări pentru o abordare multifactorială la pacienții cu diabet</b>		
Se recomandă identificarea și tratarea precoce a factorilor de risc și a comorbidităților.	I	A
Se recomandă o abordare multifactorială a gestionării DZ tip 2 cu obiective de tratament.	I	B
Sunt recomandate abordări comportamentale multidisciplinare care combină cunoștințele și abilitățile diferiților îngrijitori.	I	C
<b>Recomandări privind revascularizarea la pacienții cu diabet</b>		
Se recomandă implementarea tehnicilor similare de revascularizare (de exemplu, utilizarea DES și abordul radial pentru PCI și utilizarea arterei mamare interne stângi ca greafă pentru CABG) la pacienții cu și fără diabet.	I	A
Revascularizarea miocardică în SCC este recomandată atunci când angina persistă în ciuda tratamentului cu medicamente antianginoase sau la pacienții cu suprafață mare documentată de ischemie (>10% VS).	I	A
Revascularizarea completă este recomandată la pacienții cu STEMI fără șoc cardiogen și cu afectare coronariană multivasculară.	I	A
Revascularizarea imediată de rutină a leziunilor non-culprit la pacienții cu IM cu afectare multivasculară care prezintă șoc cardiogen nu se recomandată.	III	B
<b>Recomandări pentru controlul glicemic la pacienții cu diabet și sindrom coronarian acut</b>		
Se recomandă evaluarea statusului glicemic la evaluarea inițială la toți pacienții cu SCA.	I	B
Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat sau hiperglicemie cunoscută (definită ca niveluri de glucoză $\geq 11,1$ mmol/L sau $\geq 200$ mg/dL).	I	C
<b>Recomandări pentru screeningul și diagnosticul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet</b>		
<b>Evaluarea insuficienței cardiace</b>		
Dacă se suspectează IC, se recomandă măsurarea BNP/NT-proBNP.	I	B

La fiecare consult, la toți pacienții cu diabet zaharat, se recomandă anamneza sistematică pentru prezența simptomelor și/sau semnelor de IC.	I	C
<b>Teste de diagnostic la toți pacienții cu suspiciune de insuficiență cardiacă</b>		
Se recomandă efectuarea ECG în 12 derivații.	I	C
Se recomandă efectuarea ecocardiografiei transtoracice.	I	C
Se recomandă radiografie toracică.	I	C
Sunt recomandate teste de sânge de rutină pentru comorbidități, inclusiv hemoleucograma completă, uree, creatinină și electroliți, funcție tiroidiană, lipidele și starea fierului (feritină și TSAT).	I	C
<b>Recomandări pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă și diabet</b>		
<b>Recomandări pentru tratamentul farmacologic indicat la pacienții cu ICFEr (clasa NYHA II–IV) și diabet</b>		
Inhibitorii SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin sau sotagliflozin) sunt recomandați la toți pacienții cu ICFEr și DZ2 pentru a reduce riscul de spitalizare IC și deces.	I	A
Sacubitril/valsartan sau un IECA este recomandat la toți pacienții cu ICFEr și diabet pentru a reduce riscul de spitalizare și deces pentru IC.	I	A
Beta-blocantele sunt recomandate la pacienții cu ICFEr și diabet pentru a reduce riscul de spitalizare și de deces pentru IC.	I	A
Antagoniștii de mineralocorticoid sunt recomandați la pacienții cu ICFEr și diabet pentru a reduce riscul de spitalizare și deces în IC.	I	A
Se recomandă o strategie intensivă de inițiere precoce a tratamentului bazat pe dovezi (inhibitori SGLT2, ARNI/IECA, beta-blocante și MRA), cu creșterea titrării la dozele țintă definite de studii, începând înainte de externare și cu vizite frecvente de urmărire în primele 6 săptămâni după o spitalizare pentru IC, pentru a reduce reinternările sau mortalitatea.	I	B
<b>Recomandări pentru alte tratamente indicate la pacienții selecționați cu ICFEr (clasa NYHA II–IV) și diabet</b>		
Terapia cu dispozitiv cu ICD, CRT-P sau CRT-D este recomandată la pacienții cu diabet zaharat, la fel ca în populația generală cu ICFEr.	I	A
Blocanții receptorilor de angiotensină sunt recomandați la pacienții simptomatici cu ICFEr și diabet care nu tolerează sacubitril/valsartan sau IECA, pentru a reduce riscul de spitalizare IC și deces.	I	A
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu ICFEr și diabet cu semne și/sau simptome de congestie lichidă pentru ameliorarea simptomelor, capacitatea de efort și spitalizarea pentru IC.	I	C
<b>Recomandări pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție a ventriculului stâng &gt;40% și diabet</b>		
Empagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 2 și FEVS >40% (ICFEur și ICFEp) pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau deces CV.	I	A
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu ICFEp sau ICFEur și diabet cu semne și/sau simptome de congestie pentru ameliorarea simptomelor, a capacității de efort și reducerea spitalizării pentru IC.	I	C
<b>Recomandări privind medicamentele pentru scăderea glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu și fără insuficiență cardiacă</b>		
<b>Recomandări privind medicamentele pentru scăderea glicemiei pentru a reduce spitalizarea pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără insuficiență cardiacă existentă</b>		
Inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin sau sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 cu mulți factori de risc pentru BCVA sau cu BCVA stabilită pentru a reduce riscul de spitalizare IC.	I	A
Inhibitorii SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin sau sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și ICFEr pentru a reduce riscul de IC, de spitalizare și deces.	I	A
Empagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZ tip 2 și FEVS >40% (ICFEur și ICFEp) pentru a reduce riscul de IC de spitalizare sau deces CV.	I	A
<b>Recomandări privind medicamentele pentru scăderea glicemiei cu risc crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu DZ tip 2</b>		
Pioglitazona este asociată cu un risc crescut de apariție a IC la pacienții cu diabet și nu este recomandată pentru scăderea glicemiei la pacienții cu risc de IC (sau cu IC diagnosticată anterior).	III	A
Inhibitorul DPP-4 saxagliptin este asociat cu un risc crescut de spitalizare pentru IC la pacienții cu diabet și nu este recomandat pentru tratamentul de scădere a glicemiei la pacienții cu risc de IC (sau cu IC diagnosticată anterior).	III	B

<b>Recomandări pentru o atenție specială la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet</b>		
Se recomandă trecerea tratamentului de scădere a glicemiei de la agenți fără beneficiu CV dovedit sau cu siguranță dovedită la agenți cu dovezi ale beneficiului CV.	I	C
<b>Recomandări privind FiA la pacienții cu diabet</b>		
<b>Screening pentru FiA în diabet</b>		
Se recomandă screening pentru FiA prin luarea pulsului sau ECG la pacienții cu vârsta $\geq 65$ de ani.	I	B
Screeningul pentru FiA prin luarea pulsului sau ECG este recomandat la pacienții cu diabet zaharat $< 65$ de ani (în special atunci când sunt prezenți alți factori de risc) deoarece pacienții cu diabet prezintă o frecvență mai mare a FiA la o vârstă mai fragedă.	I	C
<b>Anticoagularea pentru FA la pacienții cu diabet zaharat</b>		
Anticoagularea orală este recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FiA și diabet și cu cel puțin un factor de risc suplimentar (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc) pentru accident vascular cerebral.	I	A
Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FiA, NOAC sunt recomandate de preferință față de AVK, cu excepția pacienților cu proteze mecanice valvulare sau stenoză mitrală moderată până la severă.	I	A
<b>Recomandări pentru pacienții cu boală renală cronică și diabet</b>		
Se recomandă scăderea intensivă a LDL-C cu statine sau o combinație statină/ezetimib.	I	A
Se recomandă o țintă a TA de $\leq 130/80$ mmHg pentru a reduce riscul de BCV și albuminurie.	I	A
Sunt recomandate ținte personalizate ale HbA1c 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol), cu o țintă $< 7,0\%$ ( $< 53$ mmol/mol) pentru a reduce complicațiile microvasculare, acolo unde este posibil.	I	A
Se recomandă doza maximă tolerată de IECA sau BRA.	I	A
Un inhibitor SGLT2 (canagliflozin, empagliflozin sau dapagliflozin) este recomandat la pacienții cu DZ tip 2 și BRC cu un RFG $\geq 20$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> pentru a reduce riscul de boli cardiovasculare și insuficiență renală	I	A
Finerenona este recomandată în plus față de un IECA sau BRA la pacienții cu DZ tip 2 și eGFR $> 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> cu RACU $\geq 30$ mg/mmol ( $\geq 300$ mg/g) sau eGFR 25–60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> și RACU $\geq 3$ mg/mmol ( $\geq 30$ mg/g) pentru a reduce evenimentele CV și insuficiența renală.	I	A
Un AR-GLP1 este recomandat la eGFR $> 15$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> pentru a obține un control glicemic adecvat, datorită riscului scăzut de hipoglicemie și efecte benefice asupra greutateii, riscului CV și albuminuriei.	I	A
Aspirina în doză mică (75-100 mg/zi) este recomandată la pacienții cu BRC și BCV aterosclerotică.	I	A
Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să fie examinați în mod obișnuit pentru boli renale prin evaluarea eGFR definită de CKD-EPI și RACU.	I	B
Tratamentul cu o strategie medicală intensivă sau o strategie invazivă inițială este recomandat la persoanele cu BRC, diabet zaharat și boală coronariană stabilă moderată sau severă, datorită rezultatelor similare.	I	B
Utilizarea combinată a unui ARB cu un ACE-I nu este recomandată.	III	B
<b>Recomandări pentru bolile aortei și ale arterelor periferice și diabet</b>		
<b>Boala arterială a extremităților inferioare la pacienții cu diabet zaharat</b>		
La pacienții cu diabet zaharat și BAP membre inferioare simptomatice, se recomandă terapia cu antiagregante plachetare.	I	A
La pacienții cu diabet zaharat și ischemie cronică severă se recomandă evaluarea riscului de amputație; scorul WIfI este util în acest scop.	I	B
Deoarece pacienții cu diabet zaharat și BAP membre inferioare prezintă un risc CV foarte mare, se recomandă o țintă a LDL-C de $< 1,4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) și o reducere a LDL-C cu cel puțin 50%.	I	B
Screening-ul pentru BAP membre inferioare este recomandat în mod regulat, cu evaluare clinică și/sau măsurare IGB.	I	C
Educarea pacientului cu privire la îngrijirea picioarelor este recomandată la pacienții cu diabet zaharat și în special la cei cu BAP, chiar dacă sunt asimptomatici. Recunoașterea din timp a pierderii de țesut și/sau a infecției și trimiterea către o echipă multidisciplinară este obligatorie pentru a îmbunătăți salvarea membrului.	I	C
Un IGB $\leq 0,90$ este diagnosticul de BAP membre inferioare, indiferent de simptome. În cazurile simptomatice, evaluarea ulterioară, inclusiv prin ecografie doppler este recomandată.	I	C
Când IGB este crescut ( $> 1,40$ ), se recomandă alte teste non-invasive, inclusiv IDB sau ecografie doppler.	I	C
Ecografia doppler este recomandată ca metodă imagistică de primă linie pentru a evalua anatomia și starea hemodinamică a arterelor extremităților inferioare.	I	C

În cazul CTLL, revascularizarea este recomandată ori de câte ori este fezabilă pentru salvarea membrilor.	I	C
<b>Boala arterelor carotide la pacienții cu diabet</b>		
La pacienții cu boala arterelor carotide și diabet, se recomandă implementarea aceluiași protocol diagnostic și măsuri terapeutice (medicale, chirurgicale, endovasculare) ca la pacienții fără diabet.	I	C
<b>Anevrismul de aortă la pacienții cu diabet</b>		
La pacienții cu anevrism de aortă ascendentă și diabet, se recomandă implementarea aceluiași protocol diagnostic și măsuri terapeutice (medicale, chirurgicale, endovasculare) ca la pacienții fără diabet.	I	C
<b>Recomandări pentru diabetul de tip 1 și bolile cardiovasculare</b>		
La pacienții cu DZ tip 1, se recomandă ca ajustarea medicamentelor pentru scăderea glicemiei să urmeze principiile autogestionării pacientului sub îndrumarea echipei multidisciplinare de asistență medicală pentru diabet.	I	C
Se recomandă evitarea episoadelor de hipoglicemie, în special la cei cu BCV stabilită.	I	C
<b>Recomandări privind îngrijirea centrată pe persoană în diabet</b>		
Programele de educație structurate sunt recomandate pacienților cu diabet pentru îmbunătățirea cunoștințelor diabetului, controlului glicemic, managementul bolii și abilitarea pacientului.	I	A
Îngrijirea centrată pe persoană este recomandată pentru a facilita controlul comun și luarea deciziilor în contextul priorităților și obiectivelor persoanei.	I	C

ACO, anticoagulante orale; AOMI, arteriopatia obliterantă a membrilor inferioare; AR-GLP, agoniști de receptori glucagon-like peptid 1; ARNI, inhibitor al receptorului angiotensinei și nepril-sinei; ASA, aspirină; BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; BCV, boală cardiovasculară; BRA, blocant al receptorului pentru angiotensină; BCC, blocante ale canalelor de calciu; BRC, boală cronică de rinichi; BNP, peptid natriuretic tip B; CABG, by-pass coronarian; BAC, Boala arterelor coronare; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc, insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta >75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral ischemic sau tranzitor (2 puncte), boală arterială, vârsta 65-74 ani, sexul (feminin); CKD-EPI epidemiologia bolii cronice de rinichi; CLTI, Ischemia cronică critică; CRT-D, terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator implantabil; CRT-P, terapie de resincronizare cardiacă-pacemaker; CV cardiovascular; DAPT, terapie duală antiplachetară; DES, stent farmacologic activ; DPP-4 dipeptidil peptidază 4; DZ, diabet zaharat; ECG, electrocardiogramă; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; FIA, fibrilație atrială; FEVS, fracție de eiecție a ventriculului stâng; HbA1c, hemoglobină glicozilată; HDL-col lipoproteine cu densitate mare; IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; IC insuficiență cardiacă; IDB indice deget brăt; ICD defibrilator automat implantabil; ICFEur, insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție ușor redusă; ICFEp, insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție păstrată; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție redusă; IM, infarct miocardic; IGB, indice gleznă-brat; LDL-Col, lipoproteine cu densitate moleculară mică; MRA, antagonist de receptor de mineralocorticoid; NOAC, anticoagulant oral non-vitamina K; NT-proBNP, N terminal peptid natriuretic pro B; NYHA, New York Heart Association; o.d, o dată pe zi; PCSK9, proprotein-convertaza subtilizin/kexin de tipul 9; PCI, intervenție coronariană percutană; RACU, raport urinar albumină/creatinină; SCA, sindrom coronarian acut; SCC, sindrom coronarian cronic; SCORE 2 Diabet, scor pentru estimarea riscului de BCV pe următorii 10 ani la pacienții cu diabet; SGLT2, sodiu-glucoză co transportor 2; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; SRA, sistem renin angiotensin; TA, tensiunea arterială; TAS, tensiunea arterială sistolică; TTGO, test de toleranță la glucoza orală; LOT, leziune de organ țintă; TS, coeficient de saturare a transferinei; VKA, antagonist de antivitamină K; VS, ventricul stâng; Wifl, rană, ischemie, infecția piciorului.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare;

<sup>b</sup>Nivel de evidență;

## 18. Indicatori de calitate

Indicatorii de calitate (QI) sunt instrumente care pot fi utilizate pentru a evalua calitatea îngrijirii, incluzând structura, procesul și rezultatele îngrijirii.<sup>838</sup> Ei pot, de asemenea servi ca un mecanism de îmbunătățire a aderării la recomandările Ghidului, prin inițiative asociate de îmbunătățire a calității și evaluarea comparativă a clinicienilor.<sup>839-840</sup>

Ca atare, rolul indicatorilor în îmbunătățirea îngrijirilor și rezultatelor pentru BCV este din ce în ce mai recunoscut de autoritățile din domeniul sănătății, de organizațiile profesionale, plători și public.<sup>838</sup>

ESC înțelege necesitatea de a măsura și raporta calitatea și rezultatele îngrijirii CV și a stabilit metode de dezvoltare a indicatorilor de calitate pentru cuantificarea îngrijirii și a rezultatelor pentru bolile cardiovasculare.<sup>838</sup>

Până în prezent, ESC a dezvoltat mai mulți indicatori de calitate pentru o serie de BCV în paralel cu redactarea Ghidurilor de practică clinică ESC.<sup>841-844</sup>

ESC își propune să-și armonizeze QI-urile pentru diferite condiții CV și să le integreze cu registrele ESC, oferind date reale despre modele și rezultate ale îngrijirii BCV în întreaga Europă.<sup>845</sup>

## 19. Date suplimentare

Datele suplimentare sunt valabile online pe European Heart Journal.

## 20. Declarație privind disponibilitatea datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestei cercetări.

## 21. Informații despre autor

Author/Task Force Member Affiliations: Katharina Schütt, Department

of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; Dirk Müller-Wieland, Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; Ramzi A. Ajjan, Clinical Population and Sciences Department, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom, Department of Diabetes and Endocrinology, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, United Kingdom; Manuel J. Antunes, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; Ruxandra M. Christodorescu, Department V Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy V. Babeș, Timișoara, Romania, Research Center Institute of Cardiovascular Diseases, Timișoara, Romania; Carolyn Crawford (United Kingdom), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; Emanuele Di Angelantonio, Department of Public Health and Primary Care University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, Health Data Science Centre, Human Technopole, Milan, Italy; Björn Eliasson, Institute of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; Christine Espinola-Klein, Department of Angiology, Center of Cardiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; Laurent Fauchier, Cardiology Department Centre Hospitalier Universitaire Trousseau, Université de Tours, Tours, France; Martin Halle, Preventive Sports Medicine and Sports Cardiology, Technical University of Munich, Muenchen, Germany; **William G. Herrington**, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; **Alexandra Kautzky-Willer**, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, Institute for Gender Medicine, La pura women's health resort Kamptal, Gars am Kamp, Austria; **Ekaterini Lambrinou**, Department of Nursing, Cyprus University of Technology, Limassol, Cyprus; **Maciej Lesiak**, 1st Department of Cardiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; **Maddalena Lettino**, Cardiothoracic and Vascular Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy;

**Darren K. McGuire**, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States of America, Parkland Health and Hospital System, Dallas, United States of America; **Wilfried Mullens**, Cardiology, Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium, Faculty of Medicine and Life Sciences, University Hasselt, Hasselt, Belgium; **Bianca Rocca**, Section of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; and **Naveed Sattar**, School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.

## 22. Appendix

### ESC Scientific Document Group

Includes Document Reviewers and ESC National Cardiac Societies.

**Document Reviewers:** Eva Prescott (CPG Review Co-ordinator) (Denmark), Francesco Cosentino (CPG Review Co-ordinator) (Sweden), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Riccardo Asteggiano (Italy), Iris Baumgartner (Switzerland), Sergio Buccheri (Sweden), Hector Bueno (Spain), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Alaide Chieffo (Italy), Christina Christersson (Sweden), Andrew Coats (United Kingdom), Bernard Cosyns (Belgium), Martin Czerny (Germany), Christi Deaton (United Kingdom), Volkmar Falk (Germany), Brian A. Ference (United Kingdom), Gerasimos Filippatos (Greece), Miles Fisher (United Kingdom), Heikki Huikuri (Finland), Borja Ibanez (Spain), Tiny Jaarsma (Sweden), Stefan James (Sweden), Kamlesh Khunti (United Kingdom), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Basil

S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Norway), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Gianfranco Parati (Italy), Agnes A. Pasquet (Belgium), Carlo Patrono (Italy), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Massimo F. Piepoli (Italy), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Xavier Rossello (Spain), Peter Rossing (Denmark), Lars Ryden (Sweden), Eberard Standl (Germany), Lale Tokgozoglu (Türkiye), Rhian M. Touyz (Canada/United Kingdom), Frank Visseren (Netherlands), Massimo Volpe (Italy), Christiaan Vrints (Belgium), and Adam Witkowski (Poland).

**ESC National Cardiac Societies** actively involved in the review process of the 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Lusine Hazarapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Andreas Zirlik; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Yasmin Rustamova; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, Michal Vrablík; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Morten Schou; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Riikka Lautamäki; **France:** French Society of Cardiology, Victor Aboyans; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Klimiashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Malte Kelm; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Gábor Kiss; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Berglind Libungan; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Maeve Durkan; **Israel:** Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Furio Colivicchi; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Meiramgul Tundybayeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saadé; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jolita Badarienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana-Astra Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mustapha El Hattatoui; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Fabrice Martens; **North Macedonia:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Eva Cecilie Knudsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Paweł Burchardt; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **San Marino:** San Marino Society

of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branko Beleslin; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Emil Martinka; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Almudena Castro Conde; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Linda Mellbin; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, David Carballo; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Fathia Mghaieth; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Baris Gungor; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Stephen Wheatcroft; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Raisa Trigulova.

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

## 23. Muğtımiri

The Task Force Chairs thank Marlo Verket for her support in the coordination of this document.

## 24. Bibliografie

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;**183**:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**103**:150–160. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1327–1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- World Health Organization. *Classification of Diabetes Mellitus 2019*. Geneva, Switzerland, 1–36.
- WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Use of glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation*. Geneva, Switzerland, 2011.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2021;**44**(Suppl 1):S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**:S5–S20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>
- Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, Jagannathan R, Eriksson K-F, Nilsson PM, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 2018;**41**:171–177. <https://doi.org/10.2337/dc17-1351>
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010;**33**:562–568. <https://doi.org/10.2337/dc09-1524>
- Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;**41**:2648–2668. <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>
- Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019;**10**:1–15. <https://doi.org/10.4239/wjdv10.i1.1>
- Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;**44**:2589–2625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
- Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;**311**:1225–1233. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1873>
- Foteinopoulou E, Clarke CA, Pattenden RJ, Ritchie SA, McMurray EM, Reynolds RM, et al. Impact of routine clinic measurement of serum C-peptide in people with a clinician-diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021;**38**:e14449. <https://doi.org/10.1111/dme.14449>
- Kietsiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariens RA, Ajan RA. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:2609–2618. <https://doi.org/10.1111/dom.13848>
- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2020;**43**:3117–3128. <https://doi.org/10.2337/dci20-0065>
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:16–38. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>
- Bellis A, Mauro C, Barbato E, Cieriello A, Cittadini A, Morisco C. Stress-induced hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndrome: from molecular mechanisms to new therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:775. <https://doi.org/10.3390/ijms22020775>
- Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–2144. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09089-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09089-X)
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880–1890. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>
- International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;**33**:676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
- Harreiter J, Fadl H, Kautzky-Willer A, Simmons D. Do women with diabetes need more intensive action for cardiovascular reduction than men with diabetes? *Curr Diab Rep* 2020;**20**:61. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2>
- Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;**369**:m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
- Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzinski M, Talbot O, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;**320**:1005–1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;**62**:905–914. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
- Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:1735–1742. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2790>
- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019;**5**:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
- Daly B, Touli KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002488. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am College Cardiol* 2013;**61**:e78–e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Zhou M, Liu J, Hao Y, Liu J, Huo Y, Smith SC, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:147. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0793-x>
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019;**140**:e294–e324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>
- Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;**14**:133. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0296-y>
- Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1545–1551. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1545>
- Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**:145–150. <https://doi.org/10.2337/dc10-1206>
- Preiss D, Sattar N. Diabetic microvascular complications as simple indicators of risk for cardiovascular outcomes and heart failure. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:555–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30097-3)
- Tabák AG, Brunner EJ, Lindbohm JV, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Sattar N, et al. Risk of macrovascular and microvascular disease in diabetes diagnosed using oral glucose tolerance test with and without confirmation by hemoglobin A1c: the Whitehall II cohort study. *Circulation* 2022;**146**:995–1005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430>
- Mak K-H, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1795–1806. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)



41. Chan JC, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020;**396**:2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)
42. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;**314**:52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
43. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;**380**:1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
44. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:588–597. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;**102**(Suppl 5S):S1–S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
46. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2011;**18**:393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
47. Berkelmans GF, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FL, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;**40**:2899–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
48. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
49. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
50. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;**44**:2544–2556. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
51. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
52. Østergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, Taylor O, Pennells L, Kaptoge S, et al. Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIAbetes Lifetime perspective model (DIAL2). *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:61–69. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac232>
53. Ling J, Koye D, Buizen L, Khunti K, Montvida O, Paul SK. Temporal trends in comorbidities and cardiometabolic risk factors at the time of type 2 diabetes diagnosis in the UK. *Diabetes Obes Metab* 2021;**23**:1150–1161. <https://doi.org/10.1111/dom.14323>
54. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;**171**:404–410. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2>
55. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Progr Cardiovasc Dis* 2019;**62**:306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
56. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
57. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:801–809. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70156-1)
58. Look AHEAD Research Group. Effects of intensive lifestyle intervention on all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes and overweight/obesity: results from the Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2022;**45**:1252–1259. <https://doi.org/10.2337/dc21-1805>
59. Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, Johnson KC, Pi-Sunyer X, White U, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation* 2020;**142**:2420–2430. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050941>
60. Wills AC, Arreola EV, Olaiya MT, Curtis JM, Helligren MI, Hanson RL, et al. Cardiorespiratory fitness, BMI, mortality, and cardiovascular disease in adults with overweight/obesity and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2022;**54**:994–1001. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002873>
61. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;**391**:541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
62. Karjalainen JJ, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Piira O-P, Lepojärvi ES, Perkiömäki JS, et al. Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;**38**:706–715. <https://doi.org/10.2337/dc14-2216>
63. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;**41**:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
64. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;**115**:1447–1463. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>
65. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018;**41**:1526–1534. <https://doi.org/10.2337/dc17-2222>
66. Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland JJ, et al. Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;**154**:1309–1319.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024>
67. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;**372**:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
68. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
69. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;**384**:1719–1730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028198>
70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
72. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
73. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Thomas AJ, Connert JE, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA* 2018;**319**:266–278. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20813>
74. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;**273**:219–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
75. Carlsson LM, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, Taube M, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med* 2020;**383**:1535–1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002449>
76. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* 2021;**397**:1830–1841. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
77. Doumouras AG, Wong JA, Paterson JM, Lee Y, Sivapathasundaram B, Tarride J-E, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease: a population-based retrospective cohort study. *Circulation* 2021;**143**:1468–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052386>
78. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson A-M, Miftaraj M, Ottosson J, Näslund I, et al. Pros and cons of gastric bypass surgery in individuals with obesity and type 2 diabetes: nationwide, matched, observational cohort study. *BMJ Open* 2019;**9**:e023882. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023882>
79. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2

- diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:344–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
80. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;**165**:491–500. <https://doi.org/10.7326/M16-0361>
  81. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
  82. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;**378**:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
  83. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1335–1344. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2195>
  84. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;**393**:447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
  85. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;**399**:1876–1885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2)
  86. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, et al. n–3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>
  87. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n–3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>
  88. Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation* 2019;**139**:2113–2125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401>
  89. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1479–1490. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2478>
  90. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;**391**:1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
  91. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;**393**:1831–1842. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)
  92. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;**349**:g4164. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4164>
  93. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, Serag H, Golovko G, Khanipov K, et al. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: findings of the Pro-HEART trial. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1342–1348. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13213>
  94. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;**37**(Suppl 1):S120–S143. <https://doi.org/10.2337/dc14-S120>
  95. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am College Cardiol* 2020;**75**:632–647. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>
  96. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;**385**:1067–1077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>
  97. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Tj A, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1285–1295. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3130>
  98. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002495. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
  99. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, De Gonzalez AB, Viswanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:959–967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
  100. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;**49**:1262–1267. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306>
  101. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johansson N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**304**:2253–2262. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1710>
  102. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Björkesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: the Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;**42**:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
  103. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;**39**:2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
  104. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:460–495. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
  105. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2013;**36**:228–236. <https://doi.org/10.2337/dc12-0658>
  106. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1334–1359. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213fefb>
  107. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:230–245. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
  108. Kemps H, Kränkel N, Dörr M, Moholdt T, Wilhelm M, Paneni F, et al. Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: what to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:709–727. <https://doi.org/10.1177/2047487318820420>
  109. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013;**113**:147–155. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2421-x>
  110. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1270. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939>
  111. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1213. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>
  112. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KAM. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;**14**:18. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0436-0>
  113. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med* 2019;**9**:147–157. <https://doi.org/10.1093/tbm/iby010>
  114. Brickwood K-J, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-based wearable activity trackers increase physical activity participation: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2019;**7**:e11819. <https://doi.org/10.2196/11819>
  115. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;**31**:1985–1992. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.030>
  116. Murray EM, Whellan DJ, Chen H, Bertoni AG, Duncan P, Pastva AM, et al. Physical rehabilitation in older patients hospitalized with acute heart failure and diabetes: insights from REHAB-HF. *Am J Med* 2022;**135**:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.08.001>
  117. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;**44**:487–499. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>
  118. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;**290**:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
  119. Choi JW, Han E, Kim TH. Association of smoking cessation after new-onset type 2 diabetes with overall and cause-specific mortality among Korean men: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;**8**:e001249. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001249>

120. Kim MK, Han K, Kim B, Kim J, Kwon H-S. Effects of exercise initiation and smoking cessation after new-onset type 2 diabetes mellitus on risk of mortality and cardiovascular outcomes. *Sci Rep* 2022;**12**:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14603-1>
121. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferro S, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:1411–1420. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu051>
122. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**:e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
123. Gots JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;**366**:15275. <https://doi.org/10.1136/bmj.15980>
124. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1219–1228. <https://doi.org/10.1177/2047487319832975>
125. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2018;**121**:1105–1111. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.017>
126. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
127. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837–853. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
128. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
129. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;**376**:419–430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
130. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;**37**:9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
131. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of cardiovascular risk factors in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2016;**39**:1621–1630. <https://doi.org/10.2337/dc16-0502>
132. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**359**:1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
133. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:431–437. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
134. Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;**52**:2288–2298. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
135. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;**375**:481–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)
136. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper M, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;**55**:636–643. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2404-1>
137. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
138. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;**42**:1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
139. Standl E, Stevens SR, Armstrong PW, Buse JB, Chan JC, Green JB, et al. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. *Diabetes Care* 2018;**41**:596–603. <https://doi.org/10.2337/dc17-1778>
140. Standl E, Stevens SR, Lohknygina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM, et al. Confirming the bidirectional nature of the association between severe hypoglycemic and cardiovascular events in type 2 diabetes: insights from EXSCEL. *Diabetes Care* 2020;**43**:643–652. <https://doi.org/10.2337/dc19-1079>
141. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;**40**:1233–1240. <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>
142. Hanssen NM, Kraakman MJ, Flynn MC, Nagareddy PR, Schalkwijk CG, Murphy AJ. Postprandial glucose spikes, an important contributor to cardiovascular disease in diabetes? *Front Cardiovasc Med* 2020;**7**:570553. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.570553>
143. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;**32**:381–386. <https://doi.org/10.2337/dc08-1671>
144. Kosiborod M. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;**47**:185–202. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.11.002>
145. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;**17**:1337–1344. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015067>
146. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;**26**:650–661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>
147. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC, Cesaro A, Vetrano E, Palmiero G, et al. Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence. *Diabetes Res Clin Practice* 2021;**178**:108959. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108959>
148. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**376**:1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
149. Stancoven A, McGuire DK. Preventing macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: glucose control and beyond. *Am J Cardiol* 2007;**99**:S5–S11. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.005>
150. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
151. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
152. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
153. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
154. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
155. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
156. Das SR, Everrett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3200–3223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020>
157. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;**45**(Suppl 1):S144–S174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>
158. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;**373**:2247–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
159. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:1228–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
160. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
161. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;**394**:121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

162. Husal M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
163. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
164. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:653–662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
165. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
166. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;**298**:1180–1188. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>
167. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**:1670–1681. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>
168. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FL, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:134. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>
169. Lin M-H, Yang H-Y, Yen C-L, Wu C-Y, Jenq C-C, Kuo G, et al. Pioglitazone is associated with lower major adverse cardiovascular and cerebrovascular events than DPP4-inhibitors in diabetic patients with end-stage renal disease: a Taiwan Nationwide Cohort Study, 2006–2016. *J Clin Med* 2020;**9**:3578. <https://doi.org/10.3390/jcm9113578>
170. Rydén L, Thraínsdóttir I, Swedberg K. Adjudication of serious heart failure in patients from PROactive. *Lancet* 2007;**369**:189–190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60106-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60106-8)
171. McGuire DK, Abdullah SM, See R, Snell PG, McGavock J, Szczepaniak LS, et al. Randomized comparison of the effects of rosiglitazone vs. placebo on peak integrated cardiovascular performance, cardiac structure, and function. *Eur Heart J* 2010;**31**:2262–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq228>
172. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;**369**:1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
173. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
174. Green JB, Bethel MA, Armstrong PV, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
175. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:69–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
176. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;**130**:1579–1588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
177. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;**385**:2067–2076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
178. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PV, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:126–135. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0103>
179. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019;**139**:351–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352>
180. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1155–1166. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
181. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
182. Gore MO, McGuire DK. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcome assessments. *Eur Heart J* 2011;**32**:1832–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr019>
183. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
184. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;**60**:1620–1629. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>
185. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:1–16. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>
186. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;**32**:1900–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>
187. Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3137–3144. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehj332>
188. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;**38**:22–28. <https://doi.org/10.2337/dc14-1329>
189. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;**384**:117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
190. Tuttle KR, Brosius FC III, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes* 2021;**70**:1–16. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0040>
191. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6>
192. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;**75**:1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
193. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;**39**:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
194. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;**123**:2799–2810. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337>
195. Grenet G, Le H, Bejan-Angoulvant T, Erpeldinger S, Boussageon R, Kassai B, et al. Association between difference in blood pressure reduction and risk of cardiovascular events in a type 2 diabetes population: a meta-regression analysis. *Diabetes Metab* 2019;**45**:550–556. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.05.003>
196. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;**313**:603–615. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
197. Arima H, Anderson C, Omai T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, et al. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;**85**:1284–1285. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307856>
198. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am College Cardiol* 2012;**59**:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
199. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;**37**:1721–1728. <https://doi.org/10.2337/dc13-2334>
200. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
201. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Emrich I, et al. Renal outcomes and blood pressure patterns in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk. *J Hypertension* 2021;**39**:766–774. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002697>
202. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10–should blood pressure management differ

- in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2017;**35**:922–944. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001276>
203. Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei G, Boucher RE, et al. The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;**43**:1878–1884. <https://doi.org/10.2337/dc19-2047>
  204. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:1053–1064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
  205. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;**344**:3–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
  206. Kastorini C-M, Milionis HJ, Eposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am College Cardiol* 2011;**57**:1299–1313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
  207. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;**11**:207. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>
  208. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunh userer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med* 2018;**48**:1781–1797. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>
  209. Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:730–743. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.162>
  210. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**:1481–1486. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>
  211. Allhat Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group, The Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
  212. Wright JT, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;**168**:207–217. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.66>
  213. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beveers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:1004–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08090-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08090-X)
  214. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ $\beta$ -blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;**24**:2091–2096. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.12.2091>
  215.  stergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beveers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertension* 2008;**26**:2103–2111. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328310e0d9>
  216. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am College Cardiol* 2010;**56**:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.046>
  217. Kunimura A, Himuro N, Fujiyoshi A, Segawa H, Ohnishi H, Saitoh S. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Res* 2019;**42**:669–680. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0234-6>
  218. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;**122**:290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
  219. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**3**:CD009868. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>
  220. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, D ngen H-D, Lam CS, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;**42**:3741–3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>
  221. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;**15**:737–749. <https://doi.org/10.1111/dom.12085>
  222. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatzigeorgaki EE, Grassos CA, et al. Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;**21**:123–137. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00423-z>
  223. Mazidi M, 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**:e004007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
  224. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJ, Agarwal R, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation* 2021;**143**:1735–1749. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740>
  225. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2019;**139**:2089–2097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076>
  226. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019;**42**:693–700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>
  227. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
  228. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;**72**:24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
  229. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;**386**:1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>
  230. Wright AK, Welsh P, Gill JM, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, et al. Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia* 2020;**63**:1542–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05169-6>
  231. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension: a scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2022;**43**:4777–4788. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
  232. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;**310**:959–968. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
  233. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**390**:2256–2265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32250-X)
  234. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2016;**34**:613–622. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>
  235. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2014;**32**:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
  236. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;**371**:1392–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
  237. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1296–1303. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3147>
  238. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)

239. Mancía G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;**61**:517–525. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4537-3>
240. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
241. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:1173–1181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0)
242. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:949–959. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30309-X)
243. Mancía G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;**47**:846–853. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb>
244. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, Nguyen HC, Georgiopoulos G, Motran L, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J* 2019;**40**:3559–3566. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz114>
245. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;**17**:112. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0942-8>
246. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;**132**:691–718. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>
247. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;**380**:581–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
248. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:117–125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
249. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397–1405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
250. Jones P, Kafonek S, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;**81**:582–587. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00965-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00965-X)
251. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
252. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;**5**:e000438. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000438>
253. Hero C, Rawshani A, Svensson A-M, Franzén S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;**39**:996–1003. <https://doi.org/10.2337/dc15-2450>
254. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7)
255. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:1733–1745. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703518>
256. Moon J, Cohen Sedgh R, Jackevicius CA. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Quality Outcomes* 2021;**14**:e007480. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007480>
257. Reston JT, Buel A, Donahue MP, Neubauer B, Vagichev E, McShea K. Interventions to improve statin tolerance and adherence in patients at risk for cardiovascular disease: a systematic review for the 2020 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2020;**173**:806–812. <https://doi.org/10.7326/M20-4680>
258. Ali AH, Younis N, Abdallah R, Shaer F, Dakroub A, Ayoub MA, et al. Lipid-lowering therapies for atherosclerosis: statins, fibrates, ezetimibe and PCSK9 monoclonal antibodies. *Curr Med Chem* 2021;**28**:7427–7445. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210222092628>
259. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
260. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;**137**:1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>
261. Semova I, Levenson AE, Krawczyk J, Bullock K, Williams KA, Wadwa RP, et al. Type 1 diabetes is associated with an increase in cholesterol absorption markers but a decrease in cholesterol synthesis markers in a young adult population. *J Clin Lipidol* 2019;**13**:940–946. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.008>
262. Durairaj A, Sabates A, Nieves J, Moraes B, Baum S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its inhibitors: a review of physiology, biology, and clinical data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;**19**:58. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0556-0>
263. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
264. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
265. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019;**62**:948–958. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>
266. Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, Wang H, Rosenson RS. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: an analysis from BANTING and BERSON. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:94. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01287-6>
267. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**:1022–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
268. Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Ray KK, Tinahones FJ, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol* 2020;**19**:14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-0991-1>
269. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattar S, et al. Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011581. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011581>
270. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;**32**:493–498. <https://doi.org/10.2337/dc08-1543>
271. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;**57**:267–272. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>
272. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR $\alpha$  modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2020;**22**:5. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
273. Pradhan AD, Paynter NP, Everrett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;**206**:80–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>
274. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
275. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle J, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020;**22**:(Suppl J):J34–J48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
276. Steg PG, Bhatt DL. The reduction in cardiovascular risk in REDUCE-IT is due to eicosapentaenoic acid in icosapent ethyl. *Eur Heart J* 2021;**42**:4865–4866. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab760>
277. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;**78**:e157–e174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
278. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>

279. ClinicalTrials.gov. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes among People with Cardiovascular Disease (ORION-4). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234> (19 April 2022)
280. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;**7**:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
281. Masson WV, Lobo M, Lavalle-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Practice* 2020;**168**:108369. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108369>
282. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJ, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;**388**:1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
283. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;**55**:473–480. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.111401>
284. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000759. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000759>
285. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am College Cardiol* 2021;**77**:1439–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>
286. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:618–628. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5)
287. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol* 2016;**39**:137–144. <https://doi.org/10.1002/clc.22518>
288. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758–769. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
289. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
290. Rocca B, Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a new perspective. *Diabetes Res Clin Practice* 2020;**160**:108008. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108008>
291. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
292. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
293. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:1133–1146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
294. Parish S, Mafham M, Offer A, Barton J, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:2010–2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac179>
295. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;**141**:1541–1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>
296. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, Mejdal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;**387**:1385–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
297. Denissen SJ, Van Der Aalst CM, Vonder M, Gratama JWC, Adriaansen HJ, Kuijpers D, et al. Screening for coronary artery calcium in a high-risk population: the ROBINSICA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1155–1159. <https://doi.org/10.1177/2047487320932263>
298. Marwick TH, Whitmore K, Nicholls SJ, Stanton T, Mitchell G, Tonkin A, et al. Rationale and design of a trial to personalize risk assessment in familial coronary artery disease. *Am Heart J* 2018;**199**:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.011>
299. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
300. Jones WS, Mulder H, Wruock LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
301. Current-Oasis 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;**363**:930–942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909475>
302. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1309–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>
303. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;**394**:1169–1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31887-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31887-2)
304. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
305. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation* 2020;**141**:1841–1854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>
306. Lu H, Guan W, Zhou Y, Tang Z, Bao H. Cangrelor or clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2019;**10**:937–950. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0593-7>
307. Abtan J, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, et al. Efficacy and safety of cangrelor in preventing periprocedural complications in patients with stable angina and acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the CHAMPION PHOENIX trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1905–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.046>
308. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
309. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:3006–3016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325>
310. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
311. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
312. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;**118**:1626–1636. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061>
313. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
314. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:2083–2093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>
315. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non–ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;**110**:1202–1208. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B>
316. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;**392**:940–949. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
317. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**:1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
318. Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, Khan MZ, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circulation* 2020;**142**:1425–1436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046308>

319. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am College Cardiol* 2016;**67**:2732–2740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>
320. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;**390**:1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
321. Hein R, Gross L, Aradi D, Rieber J, Hadamitzky M, Merkely B, et al. Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 2019;**15**:e513–e521. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01077>
322. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;**367**:2100–2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>
- 322a. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al.; ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;**388**:2015–2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X)
323. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Jakubowski JA, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am College Cardiol* 2008;**52**:1968–1977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>
324. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;**29**:21–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545>
325. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
326. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81–106. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1540>
327. Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae I-H, Lim D-S, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;**125**:505–513. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
328. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–2026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589>
329. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann F-J, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;**36**:1252–1263. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
330. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003145. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145>
331. Hong S-J, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D, et al. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1438–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036>
332. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**381**:461–467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3)
333. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
334. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**319**:1677–1686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197>
335. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am College Cardiol* 2011;**57**:672–684. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029>
336. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
337. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;**333**:726. <https://doi.org/10.1136/bmj.38947.697558.AE>
338. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am College Cardiol* 2022;**79**:116–128. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028>
339. Lopes RD, Heizer C, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
340. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
341. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
342. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**:1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
343. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet J-P, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;**22**:33–46. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euz259>
344. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:3757–3767. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732>
345. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
346. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;**375**:35–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603060>
347. Soriano LC, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, Rodriguez LAG. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the United Kingdom. *Thromb Haemost* 2018;**118**:1101–1112. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923>
348. Lanas A, García-Rodríguez L-A, Arroyo M-T, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;**55**:1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
349. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
350. Gaist D, Rodriguez LAG, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA* 2017;**317**:836–846. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0639>
351. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;**3**:231–241. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
352. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019;**157**:403–412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
353. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016;**151**:1105–1112.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.054>
354. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;**157**:682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>



355. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018;**320**:2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>
356. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2017;**22**:142–152. <https://doi.org/10.1177/1074248416663647>
357. Yang R, Xu H, Pedersen NL, Li X, Yu J, Bao C, et al. A healthy lifestyle mitigates the risk of heart disease related to type 2 diabetes: a prospective nested case-control study in a nationwide Swedish twin cohort. *Diabetologia* 2021;**64**:530–539. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05324-z>
358. Mancini GJ, Maron DJ, Hartigan PM, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, et al. Lifestyle, glycosylated hemoglobin A1c, and survival among patients with stable ischemic heart disease and diabetes. *J Am College Cardiol* 2019;**73**:2049–2058. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.067>
359. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EV, Pavkov ME, Salim A, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;**10**:112–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00327-2)
360. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;**379**:633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
361. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>
362. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving H-H, et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;**61**:1724–1733. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4642-y>
363. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;**59**:2298–2307. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
364. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;**378**:156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60698-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60698-3)
365. Griffin SJ, Rutten GE, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ, et al. Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes in primary care: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:925–937. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30349-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30349-3)
366. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:951–964. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30327-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3)
367. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease—a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care* 2020;**43**:726–733. <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
368. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;**387**:967–977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
369. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanec S, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:497–507. <https://doi.org/10.1111/dom.13108>
370. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:30–37. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70090-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70090-1)
371. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, et al. Effect of a behavioral intervention strategy on sustained change in physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: the IDES\_2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:880–890. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0922>
372. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;**105**:881–888. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750>
373. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, et al. Practices to foster physician presence and connection with patients in the clinical encounter. *JAMA* 2020;**323**:70–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19003>
374. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;**64**:527. <https://doi.org/10.1037/a0016830>
375. Kim J, Hur M-H. The effects of dietary education interventions on individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**:8439. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168439>
376. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, et al. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;**48**:414–421. <https://doi.org/10.1111/imj.13687>
377. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;**11**:547–559. <https://doi.org/10.2147/PPA.S127277>
378. Palmer MJ, Machiyama K, Woodd S, Gubijev A, Barnard S, Russell S, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**3**:CD012675. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012675.pub3>
379. Dobson R, Whittaker R, Jiang Y, Maddison R, Shepherd M, McNamara C, et al. Effectiveness of text message based, diabetes self management support programme (SMS4BG): two arm, parallel randomised controlled trial. *BMJ* 2018;**361**:k1959. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1959>
380. Wändell PE, de Waard A-KM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: a systematic review. *Family Practice* 2018;**35**:383–398. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx137>
381. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Röther J, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;**105**:667–671. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048>
382. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
383. Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B, BARI 2D Investigators. Presentation in patients with angiographically documented coronary artery disease and type II diabetes mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2012;**109**:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.004>
384. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;**27**:713–721. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808>
385. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:946–953. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02065-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02065-x)
386. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;**12**:23. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-23>
387. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**312**:2234–2243. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15825>
388. Young LH, Frans JT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;**301**:1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.476>
389. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:838–846. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ey014>
390. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2227–2236. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
391. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2007;**27**:841–849. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727120-00006>
392. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1254–1262. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.057>
393. Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c. *Am Heart J* 2014;**168**:457–465.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.020>
394. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;**27**:42–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi495>

395. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1174–1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)
396. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;**352**:i438. <https://doi.org/10.1136/bmj.i438>
397. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GV, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**141**:e779–e806. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766>
398. Taggart DP, Audisio K, Gerry S, Robinson NB, Rahouma M, Soletti G Jr, et al. Single versus multiple arterial grafting in diabetic patients at 10 years: the Arterial Revascularization Trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:4644–4652. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac199>
399. Nyström T, Sartipy U, Franzén S, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Miftaraj M, et al. PCI Versus CABG in Patients With Type 1 Diabetes and Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1441–1451.
400. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;**42**:4638–4651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
401. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**:1607–1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
402. Pursnani S, Korley F, Gopal R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:476–490. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954>
- 402a. Newman JD, Anthopoulos R, Mancini GJ, Bangalore S, Reynolds HR, Kunichoff DF, et al. Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA trials. *Circulation* 2021;**144**:1380–1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439>
403. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am College Cardiol* 2015;**65**:963–972. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.038>
404. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:665–671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60648-1)
405. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;**376**:1234–1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067>
406. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, et al. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am College Cardiol* 2018;**72**:1989–1999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.089>
407. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am College Cardiol* 2016;**67**:264–272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.082>
408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;**377**:2419–2432. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>
409. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
410. Aggarwal B, Shah GK, Randhawa M, Ellis SG, Lincoff AM, Menon V. Utility of glycated hemoglobin for assessment of glucose metabolism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;**117**:749–753. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.060>
411. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;**97**:2202–2212. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.22.2202>
412. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;**37**:191–204. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306256>
413. Henriksen EJ. A radical concept on caveolae and endothelial dysfunction in coronary microvascular disease in diabetes. *Diabetes* 2014;**63**:1200–1202. <https://doi.org/10.2337/db14-0057>
414. Alabas O, Hall M, Dondo T, Rutherford MJ, Timmis A, Batin P, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;**71**:25–32. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207402>
415. Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinkrok A, Pączek P, Leszek P, Lelonek M, et al. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol* 2020;**78**:243–246. <https://doi.org/10.33963/KP.15189>
416. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;**90**:248–253. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02463-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02463-3)
417. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfrédsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am College Cardiol* 2012;**60**:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.059>
418. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Pinto MD, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010;**6**:102–110. <https://doi.org/10.2174/157339910790909413>
419. Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC, Díaz R, Afzal R, Xavier D, et al. Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009;**157**:763–770. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.007>
420. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucocorticoids in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;**117**:1018–1027. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740498>
421. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am College Cardiol* 1995;**26**:57–65. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-K](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-K)
422. Zhao Y-T, Weng C-L, Chen M-L, Li K-B, Ge Y-G, Lin X-M, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2010;**96**:1622–1626. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.194563>
423. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 2005;**46**:178–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.052>
424. Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;**26**:1255–1261. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230>
425. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
426. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;**42**:1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
427. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;**42**:S115–S123. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.014>
428. Ajan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, et al. Multicenter randomized trial of intermittently scanned continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in individuals with type 2 diabetes and recent-onset acute myocardial infarction: results of the LIBERATES trial. *Diabetes Care* 2023;**46**:441–449. <https://doi.org/10.2337/dc22-1219>
429. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:4421–4432. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>
430. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;**12**:23–32. <https://doi.org/10.1177/1479164114551746>
431. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer M-J, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1353–1359. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1353>

432. Megaly M, Schmidt CW, Dworak MW, Garberich R, Stanberry L, Sharkey S, et al. Diabetic patients who present with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;**38**:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.08.003>
433. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2021;**323**:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.021>
434. Burgess SN, Juergens CP, Nguyen T, Leung M, Robledo KP, Thomas L, et al. Diabetes and incomplete revascularisation in ST elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 2021;**30**:471–480. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.928>
435. Ullah W, Saleem S, Zahid S, Sattar Y, Mukhtar M, Younas S, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;**19**:357–362. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1888716>
436. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziejewicz A, Kleczyński P, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombol* 2019;**47**:462–466. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>
437. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
438. Tardif J-C, L'Allier PL, Fitchett DH. Management of acute coronary syndromes. *Can J Diabetes* 2018;**42**:S190–S195. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.029>
439. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2165–2175. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
440. Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgaard L, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VERDICT randomized controlled trial. *Circulation* 2018;**138**:2741–2750. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152>
441. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, et al. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:2267–2276. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.017>
442. Martínón-Martínez J, Alvarez Alvarez B, Gonzalez Ferrero T, Garcia-Rodeja Arias F, Otero Garcia O, Cacho Antonio C, et al. Prognostic benefit from an early invasive strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEACS): evaluation of the new risk stratification in the NSTEACS European guidelines. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:1464–1472. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01829-8>
443. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaud E, Van't Hof AW, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;**390**:737–746. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31490-3)
444. Li Y, Wang C, Nan Y, Zhao H, Cao Z, Du X, et al. Early invasive strategy for non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med Res* 2020;**48**:300060520966500. <https://doi.org/10.1177/0300060520966500>
445. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
446. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
447. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;**36**:1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
448. Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal complications in type 2 diabetes mellitus: a need to rethink. *Circulation* 2018;**138**:7–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035083>
449. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;**24**:1614–1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>
450. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:412–419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>
451. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
452. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.061>
453. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;**39**:4243–4254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>
454. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, et al. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;**2015**:743503. <https://doi.org/10.1155/2015/743503>
455. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:1186–1190. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1186>
456. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>
457. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am College Cardiol* 2008;**52**:1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.062>
458. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;**124**:444–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
459. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;**28**:612–616. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.612>
460. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;**241**:2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>
461. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 2000;**35**:1628–1637. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9)
462. van Melle JP, Bot M, De Jonge P, De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010;**33**:2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
463. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;**27**:1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>
464. Boonman-de Winter L, Rutten F, Cramer M, Landman M, Liem A, Rutten G, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;**55**:2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
465. Zareini B, Rorth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0883-4>
466. Centers for Disease Control and Prevention. *Incidence of Newly Diagnosed Diabetes*. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html> (21 April 2022)
467. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry. *Diabetes Care* 2017;**40**:671–678. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>
468. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:54–65. <https://doi.org/10.1002/ehf.679>
469. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1574–1585. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
470. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, 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. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>

471. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
472. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 2015;**132**:923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
473. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am College Cardiol* 2016;**68**:1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>
474. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;**31**:545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>
475. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;**29**:1377–1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
476. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 2017;**135**:724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>
477. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
478. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:613–625. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>
479. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:352–380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
480. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 2019;**42**:2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>
481. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *Heart Fail* 2021;**9**:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>
482. Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Gal TB, Böhm M, Chioncel O, et al. Biomarkers for the prediction of heart failure and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1162–1170. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2575>
483. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:824–839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>
484. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;**101**:S25–S28. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.016>
485. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:537–541. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.022>
486. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;**176**:611–617. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
487. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
488. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;**350**:h910. <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>
489. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;**13**:1–207. <https://doi.org/10.3310/hta13320>
490. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;**400**:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
491. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
492. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;**141**:90–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
493. Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin in DAPA-HF according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care* 2020;**43**:2878–2881. <https://doi.org/10.2337/dc20-1402>
494. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
495. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CS, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 2021;**143**:337–349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
496. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:1203–1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
497. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;**396**:819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
498. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TD, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:713–722. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>
499. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;**28**:568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
500. Garg R, Yusuf S, Bussmann W, Sleight P, Uprichard A, Massie B, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;**273**:1450–1456. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420066040>
501. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P, Group TS. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 1999;**34**:83–89. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00146-1)
502. Moyer L, Pfeffer M, Wun C, Davis B, Geltman E, Hayes D, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994;**15**(Suppl B):2–8. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl\\_b.2](https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl_b.2)
503. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am College Cardiol* 2003;**41**:1529–1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00262-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00262-6)
504. Vijayakumar S, Butler J, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. *Eur Heart J Suppl* 2019;**21**(Suppl A):A20–A27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy030>
505. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;**10**:e003588. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588>
506. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:584–603. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1697>
507. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
508. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the

- EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am College Cardiol* 2012;**59**:1598–1603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.063>
509. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, et al. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with  $\beta$ -blockers. *J Cardiac Fail* 2003;**9**:192–202. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2003.31>
510. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;**149**:159–167. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.056>
511. Erdmann E, Philippe L, Patricia V, Hermann W. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:469–479. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00174-X)
512. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;**106**:2194–2199. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
513. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelon EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772–776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)
514. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;**374**:1840–1848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
515. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:1414–1421. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02304-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02304-5)
516. Komajda M, Tavazzi L, Franca BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1294–1301. <https://doi.org/10.1002/ehf.347>
517. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049–2057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
518. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CV, Carson P, Ferdinand K, Taylor M, et al. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation* 2007;**115**:1747–1753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644013>
519. Abdul-Rahim AH, MacIsaac AH, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ, et al. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol* 2016;**209**:310–316. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.074>
520. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149–158. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
521. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:137–155. <https://doi.org/10.1002/ehf.1369>
522. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
523. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2007;**13**:769–773. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.06.723>
524. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
525. Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace* 2019;**21**:1203–1210. <https://doi.org/10.1093/europace/euz114>
526. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:699–704. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.037>
527. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016;**9**:e002560. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
528. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am College Cardiol* 2003;**42**:914–922. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00856-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00856-8)
529. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
530. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
531. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J, et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation* 2022;**146**:676–686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785>
532. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
533. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
534. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
535. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;**370**:1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
536. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:211–217. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00039-2)
537. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;**359**:2456–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>
538. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;**114**:397–403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347>
539. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Usman MS, Ferreira JP, Zannad F, et al. Sodium glucose co-transporter inhibitors and heart failure outcomes across different patient populations. *Eur Heart J* 2021;**42**:4887–4890. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab704>
540. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RH, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;**139**:2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
541. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;**142**:2205–2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>
542. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
543. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
544. Marso SP, Baeres FM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes with or without heart failure. *J Am College Cardiol* 2020;**75**:1128–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.063>
545. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
546. Lam CS, Ramasundarahettige C, Branch KR, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Epeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 2021;**145**:565–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934>
547. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and heart failure: the need for further evidence generation and practice guidelines optimization. *Circulation* 2020;**142**:1205–1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>
548. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:69–77. <https://doi.org/10.1002/ehf.657>

549. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**316**:500–508. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260>
550. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, et al. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.008>
551. McMurray JJ, Ponikowski P, Bollig GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny VV, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004>
552. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;**149**:168–174. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.005>
553. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:319–328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
554. Pratley RE, Husain M, Lingway I, Pieber TR, Mark T, Saevereid HA, et al. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:156. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0960-8>
555. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;**28**:2345–2351. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2345>
556. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;**111**:583–590. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1>
557. Ekström N, Schiöler L, Svensson A-M, Eeg-Olofsson K, Jonasson JM, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;**2**:e001076. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>
558. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:395–402. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162>
559. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;**312**:2668–2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>
560. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulphonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;**46**:145–154. <https://doi.org/10.1007/s00592-008-0090-3>
561. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;**339**:b4731. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4731>
562. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:1737–1743. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>
563. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;**362**:1463–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001122>
564. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
565. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**368**:1096–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)9420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)9420-8)
566. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:115–128. <https://doi.org/10.2165/11587580-000000000-00000>
567. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;**373**:2125–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
568. Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, Mattheus M, George JT, Vedin O, et al. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2020;**41**:209–217. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz621>
569. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;**102**:1014–1019. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.9.1014>
570. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Im K, et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:989–998. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3030>
571. Tse G, Lai ETH, Tse V, Yeo JM. Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2016;**2016**:2848759. <https://doi.org/10.1155/2016/2848759>
572. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdogan-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes* 2016;**7**:45. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v7.i3.45>
573. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;**292**:2495–2499. <https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2495>
574. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:954–960. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02044-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02044-2)
575. Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, Eschwège E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;**354**:1968–1969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04383-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04383-4)
576. Gorenk B, Boriani G, Dan G-A, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;**20**:895–896. <https://doi.org/10.1093/europace/euy051>
577. Fauchier L, Boriani G, de Groot JR, Kreutz R, Rossing P, Camm AJ. Medical therapies for prevention of cardiovascular and renal events in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Europace* 2021;**23**:1873–1891. <https://doi.org/10.1093/europace/ebab184>
578. Rautio E, Gadler F, Gudbjörnsdóttir S, Franzén S, Rydén L, Svensson A-M, et al. Patients with type 2 diabetes have an increased demand for pacemaker treatment: a comparison with age- and sex-matched control subjects from the general population. *Diabetes Care* 2020;**43**:2853–2858. <https://doi.org/10.2337/dc20-0084>
579. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2022;**43**:71–164. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
580. Jansen HJ, Bohne LJ, Gillis AM, Rose RA. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease. *Heart Rhythm O2* 2020;**1**:147–159. <https://doi.org/10.1016/j.hrroo.2020.05.002>
581. Reuter H, Grönke S, Adam C, Ribati M, Brabender J, Zobel C, et al. Sarcoplasmic Ca<sup>2+</sup> release is prolonged in nonfailing myocardium of diabetic patients. *Mol Cell Biochem* 2008;**308**:141–149. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9622-3>
582. Lamberts RR, Lingam SJ, Wang H-Y, Bollen IA, Hughes G, Galvin IF, et al. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein in atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:72. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-72>
583. Sedgwick B, Riches K, Bageghni SA, O'Regan DJ, Porter KE, Turner NA. Investigating inherent functional differences between human cardiac fibroblasts cultured from non-diabetic and type 2 diabetic donors. *Cardiovasc Pathol* 2014;**23**:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.03.004>
584. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;**107**:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.049>
585. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;**82**:2N–9N. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00583-9)
586. Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Kosiborod M, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:799–807. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30262-0)
587. Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:157. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0953-7>
588. Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01216-7>

589. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;**25**:853–858. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>
590. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;**108**:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>
591. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
592. Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke* 2014;**45**:1925–1931. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004900>
593. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 2017;**120**:472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
594. Patlolla SH, Lee H-C, Noseworthy PA, Wysokinski WE, Hodge DO, Greene EL, et al. Impact of diabetes mellitus on stroke and survival in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;**131**:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.049>
595. Melduni RM, Lee H-C, Bailey KR, Miller FA Jr, Hodge DO, Seward JB, et al. Real-time physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: a prospective observational study. *Am Heart J* 2015;**170**:914–922. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.027>
596. Karayiannides S, Norhammar A, Landstedt-Hallin L, Friberg L, Lundman P. Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1759–1769. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac093>
597. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;**98**:476–484. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80348-9)
598. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;**117**:1255–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466>
599. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am College Cardiol* 2012;**60**:1421–1428. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.030>
600. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
601. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.045>
602. Liou Y-S, Yang F-Y, Chen H-Y, Jong G-P. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: a population-based nested case control study. *PLoS One* 2018;**13**:e0197245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197245>
603. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Mosenzón O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;**141**:1227–1234. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183>
604. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:126–135. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1663>
605. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am College Cardiol* 2021;**78**:142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
606. Neefs J, Van den Berg N, Limpens J, Berger W, Boekholdt S, Sanders P, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**231**:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
607. Du X, Ninomiya T, De Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;**30**:1128–1135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp055>
608. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;**101**:634–638. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.025>
609. Gallagher C, Hendriks JM, Mahajan R, Middeldorp ME, Elliott AD, Pathak RK, et al. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;**14**:799–809. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1179581>
610. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardtsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
611. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;**32**:1851–1856. <https://doi.org/10.2337/dc09-0939>
612. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;**135**:1851–1867. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>
613. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022;**24**:979–1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
614. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsnor C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAEC). *Europace* 2017;**19**:1589–1623. <https://doi.org/10.1093/europace/eux177>
615. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
616. Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, Pappone C, Santinelli V, Bunch TJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;**17**:1518–1525. <https://doi.org/10.1093/europace/euv214>
617. Bogossian H, Frommeyer G, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol* 2016;**214**:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.069>
618. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
619. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary Secondary Care. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemostasis* 2008;**99**:295–304. <https://doi.org/10.1160/TH07-08-0508>
620. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients  $\geq 62$  years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:A9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00247-1)
621. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546–554. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>
622. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am College Cardiol* 2019;**74**:1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>
623. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GY. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;**35**:619–633. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.009>
624. Fauchier L, Bodin A, Bisson A. Editorial commentary: the CHA2DS2VASc score and its black and white items. *Trends Cardiovasc Med* 2019;**29**:392–393. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.012>
625. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, et al. Glycemic status and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a Danish cohort study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007030. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.007030>
626. Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;**147**:1103–1110. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2096>
627. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018;**35**:548–556. <https://doi.org/10.1111/dme.13600>
628. Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:442–448. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5224>
629. Plitt A, Zelniker TA, Park J-G, McGuire DK, Ruff CT, Antman EM, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58634 patients across four randomized





672. Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes Nutr Metab* 2001;**14**:63–65.
673. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;**42**:3727–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>
674. Light PE. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3739–3740. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab563>
675. Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, Chen Z, Letsas KP, Tse G, et al. Association between sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2022;**24**:20–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euab177>
676. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;**395**:709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
677. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;**3**:1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
678. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;**385**:1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
679. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;**380**:807–814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
680. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;**351**:1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
681. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2020;**97**:1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
682. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
683. Park JJ, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. *PLoS One* 2017;**12**:e0171106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171106>
684. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;**75**:84–104. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
685. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JF, Shahinfar S, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int* 2020;**98**:849–859. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.013>
686. Park M, Hsu C-Y, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;**23**:1725–1734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020145>
687. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;**54**:1720–1725. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00154.x>
688. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;**180**:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.004>
689. Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K-I, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;**82**:344–351. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.118>
690. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;**18**:1731–1740. <https://doi.org/10.1093/ndt/fgf414>
691. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;**7**:1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
692. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;**116**:85–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
693. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;**347**:f5680. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5680>
694. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:1119–1127. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.308>
695. Zhu P, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Sudlow CL, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**:127–137. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050679>
696. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One* 2017;**12**:e0173515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173515>
697. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2016;**4**:829–839. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
698. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2181–2192. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
699. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am College Cardiol* 2019;**73**:2961–2970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
700. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;**290**:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
701. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
702. Wanmer C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, Krämer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Pressure Res* 2004;**27**:259–266. <https://doi.org/10.1159/000080241>
703. Reith C, Staplin N, Herrington W, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* 2017;**18**:147. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0545-2>
704. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2024–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0)
705. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>
706. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;**345**:861–869. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
707. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:851–860. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0111303>
708. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:870–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011489>
709. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;**30**:1577–1578. <https://doi.org/10.2337/dc06-1998>
710. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth WW, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;**369**:1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
711. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2021;**9**:22–31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
712. Cherney DZ, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;**93**:231–244. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>
713. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS program. *Am J Kidney Dis* 2021;**77**:23–34.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.018>



758. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014; **59**:220–234. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>
759. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; **35**:2873–2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
760. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; **116**: 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
761. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metab Res Rev* 2020; **36**: e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
762. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018; **23**:116–125. <https://doi.org/10.1177/1358863X17751259>
763. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; **126**:2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbc>
764. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022; **24**:1288–1299. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>
765. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehne U, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; **137**:405–407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031>
766. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; **391**: 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
767. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**:2306–2315. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
768. Hinchliffe RJ, Brownrigg J, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; **32**:136–144. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2705>
769. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol* 2019; **26**:1971–1984. <https://doi.org/10.1177/2047487319846999>
770. Wu T-W, Chou C-L, Cheng C-F, Lu S-X, Wang L-Y. Prevalences of diabetes mellitus and carotid atherosclerosis and their relationships in middle-aged adults and elders: a community-based study. *J Formosan Med Assoc* 2021; **121**:1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.fjma.2021.10.005>
771. Lacroix P, Aboyans V, Criqui M, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, et al. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med* 2006; **11**:93–99. [https://doi.org/10.1191/1358863\(06\)vm677oa](https://doi.org/10.1191/1358863(06)vm677oa)
772. Weyer GW, Davis AM. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2015; **313**:192–194. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16804>
773. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016; **63**:1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.041>
774. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**:755–763. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70159-X)
775. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015; **29**:1330–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.011>
776. Nikol S, Mathias K, Olinic DM, Blinc A, Espinola-Klein C. Aneurysms and dissections – what is new in the literature of 2019/2020 – a European Society of Vascular Medicine annual review. *Vasa* 2020; **49**:1–36. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000865>
777. Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: a review of the mechanisms underlying the negative relationship. *Diab Vasc Dis Res* 2018; **15**:367–374. <https://doi.org/10.1177/1479164118780799>
778. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; **137**:338–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>
779. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; **74**:1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>
780. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015; **38**:316–322. <https://doi.org/10.2337/dc14-0920>
781. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: a review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab* 2020; **46**:442–449. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.001>
782. Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013; **56**:2401–2404. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3025-7>
783. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS One* 2012; **9**:e1001321. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001321>
784. Lind M, Svensson A-M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **372**:880–881. <https://doi.org/10.1056/nejmc1415677>
785. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**:2643–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
786. Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014; **37**:8. <https://doi.org/10.2337/dc13-2111>
787. Bebu I, Raffert BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the effect of glycemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019; **42**:1284–1289. <https://doi.org/10.2337/dc18-1613>
788. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; **139**:1900–1912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454>
789. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med* 2011; **28**:1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03342.x>
790. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H, et al. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: the Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation* 2016; **133**:1058–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844>
791. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; **392**: 477–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)
792. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019; **68**: 409–419. <https://doi.org/10.2337/db18-0515>
793. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, Franzen S, Svensson A-M, Colombo M, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021; **64**:2001–2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05478-4>
794. Teoh I, Elisau P, Schofield J. Cardiovascular risk management in type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2021; **21**:29. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01400-9>
795. Wu N, Bredin SS, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, et al. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019; **8**:253. <https://doi.org/10.3390/jcm8020253>
796. Ciriacks K, Coly G, Krishnaswami S, Patel SB, Kidambi S. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; **13**:84–90. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0114>
797. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; **27**:207. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000551>
798. Guo J, Brooks MM, Muldoon MF, Naimi AI, Orchard TJ, Costacou T. Optimal blood pressure thresholds for minimal coronary artery disease risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019; **42**:1692–1699. <https://doi.org/10.2337/dc19-0480>
799. Lithovius R, Gordin D, Forsblom C, Saraheimo M, Harjutsalo V, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type



- and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:224–233. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zaaa037>
843. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooij K, Blomström-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;**24**:165–172. <https://doi.org/10.1093/europace/euab193>
844. Aktaa S, Gencer B, Arbelo E, Davos CH, Désormais I, Hollander M, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for cardiovascular disease prevention: developed by the working group for cardiovascular disease prevention quality indicators in collaboration with the European Association for Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1060–1071. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab160>
845. Aktaa S, Yadegarfar ME, Wu J, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Quality of acute myocardial infarction care in England and Wales during the COVID-19 pandemic: linked nationwide cohort study. *BMJ Qual Saf* 2022;**31**:116–122. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2021-013040>