ESC smjernice za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti razvijene u saradnji sa EASD-om (sažetak)

The task force za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i razvijeno u saradnji sa Evropskom asocijacijom za izučavanje dijabetesa (EASD)

**Prevod uradili:**

**Dr Jelena Malinović Univerziteska Bolnica Banja Luka/Medicinski fakultet u Banja Luci**

**Dr Milan Gluhović JZU Bilnica Istočno Sarajevo**

Autori/Task Force članovi: Lars Ryden\*(ESC predsjedavajući) (Švedska), Peter J. Grant\* (EASD predjedavajući) (Velika Britanija), Stefan D. Anker (Njemačka), Christian Berne (Švedska), Francesco Cosentino (Italija), Nicolas Danchin (Francuska),Christi Deaton (Velika Britanija), Javier Escaned (Španija), Hans-Peter Hammes (Njemačka), Heikki Huikuri (Finska), Michel Marre (Francuska), Nikolaus Marx (Njemačka), Linda Mellbin (Švedska), Jan Ostergren (Švedska), Carlo Patrono (Italija), Petar Seferovic (Srbija), Miguel Sousa Uva (Portugal), Marja-Riita Taskinen (Finska), Michal Tendera (Poljska), Jaakko Tuomilehto (Finska), Paul Valensi (Francuska), and Jose Luis Zamorano (Španija).

ESC Komitet za izvođenje smjernica (CPG): Jose Luis Zamorano (predsjedavajući) (Španija), Stephan Achenbach(Njemačka), Helmut Baumgartner (Njemačka), Jeroen J. Bax (Holandija), He´ctor Bueno (Španija), Veronica Dean (Francuska), Christi Deaton (UK), Çetin Erol (Turkey), Robert Fagard (Belgium), Roberto Ferrari (Italija), David Hasdai (Izrael), ArnoW. Hoes (Holandija), Paulus Kirchhof (Njemačka), Juhani Knuuti (Finska), Philippe Kolh (Belgija), Patrizio Lancellotti (Belgija), Ales Linhart (Češka), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italija), Piotr Ponikowski (Poljska), Per Anton Sirnes (Norveška), Juan Luis Tamargo (Španija), Michal Tendera (Poljska), Adam Torbicki (Poljska), WilliamWijns (Belgija), Stephan Windecker (Švajcarska). Recezenti dokumenata: Guy De Backer (Koordinator) (Belgija), Per Anton Sirnes (Norveška), Eduardo Alegria Ezquerra (Španija), Angelo Avogaro (Italija), Lina Badimon (Španija), Elena Baranova (Russia), Helmut Baumgartner (Njemačka), John Betteridge (UK), Antonio Ceriello (Španija), Robert Fagard (Belgija), Christian Funck-Brentano (Francuska), Dietrich C. Gulba (Njemačka), David Hasdai (Izrael), ArnoW. Hoes (Holandija), John K. Kjekshus (Norveška), Juhani Knuuti (Finska), Philippe Kolh (Belgija), Eli Lev (Israel), Christian Mueller (Švajcarska),LudwigNeyses (Luksemburg), PeterM.Nilsson (Švedska), JoepPerk (Švedska), PiotrPonikowski (Poljska), Željko Reiner (Hrvatska), Naveed Sattar (Velika Britanija), Volker Scha¨chinger (Njemačka), Andre´ Scheen (Belgija), Henrik Schirmer (Norveška), Anna Stro¨mberg (Švedska), Svetlana Sudzhaeva (Bjelorusija), Juan Luis Tamargo (Španija), Margus Viigimaa (Estonija), Charalambos Vlachopoulos (Grčka), and Robert G. Xuereb, (Malta).

Disclosure formulari autora i recezenata su dostupni na web stranici: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Ključne riječi: smjernice, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, poremećaj tolerancije glukoze, zbrinjavanje pacijenata, prevencija, epidemiologija, prognoza, dijagnostika, riziko faktori, farmakološki tretman, koronarne intervencije

Uvod

Ovo je sažetak druge iteracije Smjernica Evropskog udruženja kardiologa (ESC) o upravljanju diabetes mellitus -a(DM), predijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (CVD) razvijen u saradnji sa Evropskom asocijacijom za proučavanje dijabetesa (EASD). Ove smjernice su dizajnirane da pomognu kliničarima i drugim zdravstvenim radnicima u donošenju odluka zasnovanih na dokazima. Rastuća svijest o snažnoj vezi između DM-a i CVD navelo je ove organizacije da sarađuju u generisanju smjernica relevantnih za njihove zajedničke interese, od kojih su prve objavljene 2007.

Procesi uključeni u stvaranje ovih smjernica mogu se naći na: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ rules-writing.aspx.

EASD i ESC su imenovali predsjedavajuće koji bi vodili aktivnosti Task Force-a. Njeni članovi su izabrani za određena područja stručnosti. Inicijalno uređivanje i pregled rukopisa je održano na Task Force Sastancima, uz sistematski pregled i komentare ESC Odbora za smjernice u praksi i EASD Panel za nadzor smjernica i izvještaja.

Kao dopuna Smjernica, nekoliko drugih dokumenata, baziranih na punoj verziji, su na raspolaganju. Na taj način, osim ovog sažetka, postoje i džepne Smjernice, sažeti slajdovi, brošure sa esencijalnim porukama i elektronsku verziju za digitalne aplikacije. (Pametni telefoni, itd). Ove verzije su sve skraćene; stoga, ako je potrebno, treba uvijek provjeriti punu verziju dostupnu na web stranici ESC.

2. Poremećaji metabolizma glukoze i kardiovaskularne bolesti

2.1. Definicija, klasifikacija i dijagnoza

Klasifikacija DM je zasnovana na preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Američke dijabetološke asocijacije (ADA; tabela 1). Glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1c) je preporučeni dijagnostički test za DM, ali i dalje ostaje zabrinutost oko senzitivnosti predikcije DM i činjenice da vrijednost <6.5% ne isključuje DM.

Tabela 1 poređenje 2006 WHO i 2003/2011 i 2012 ADA dijagnostičkih kriterijuma

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dijagnostički parametri | WHO 2006/WHO 2011 | ADA |
| DijabetesHbA1cFPG2hPG | Ako je >6.5%(48mmol/mol)Preporučeno >7.0mmol/L (126mg/dL)>11,1mmol/L (>200mg/dL) | Preporučeno>6.5%48mmol/mol)Preporučeno >7.0mmol/L (126mg/dL)>11,1mmol/L (>200mg/dL) |
| IGTFPG2hPG | <7mmol/L (126mg/dL)>7.8<11.1mmol/L(>140<200mg/dL) | <7mmol/L (126mg/dL)Nije neophodnoAko je mjereno 7.8-11.0mmol/L140-198mmol/dL |
| IFGFPG2hPG | 6.1-6.9mmol/L (110-125mg/dL)Ako je mjereno<7.8mmol/L (<140mg/dL) | 5.6-6.9mmol/L(100-125mg/dL) |

2hPG: GUK 2 sata nakon administracije glukoze; ADA: Američka dijabetološka asocijacija; IGT: poremećena tolerancija glukoze; IFG: poremećaj glukoze pri gladovanju; WHO: Svjetska zdravstvena organizacija

2.2 Epidemiologija

Globalne procjene Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) za 2011. ukazuju na to da 52 miliona Evropljana u dobi 20-79 godina imaju DM, te da će se taj broj povećati na preko 64.000.000 do 2030. godine. Ukupno 281 milion muškaraca i 317.000.000 žena širom svijeta je umrlo od DM u 2011, i to najviše od kardiovaskularnih oboljenja. Zdravstveni izdaci za DM u Europi su bili oko 75 milijardi eura u 2011, a predviđa se da će se povećati na 90 milijardi do 2030.

Dijagnoza DM se zasniva na nivou glukoze na kojem se retinopatija javlja ali makrovaskularne komplikacije, kao što su koronarne, cerebrovaskularne bolesti perifernih arterija (PAD) se javljaju ranije i često su prisutne i kada se dijagnostikuje tip 2 diabetes mellitus-a (DM tip 2) koristeći trenutni glikemijski kriterijia, a preko 60% osoba sa DM tip 2 razvije CVD.

Dijabetesna Epidemiologija: Kolaborativna analiza dijagnostičkih kriterijuma u Evropi (DECODE) studija (figura 1) bilježi podatke o poremećajima metabolizma glukoze u evropskim populacijama različitog uzrasta. Doživotni rizik za DM je 30-40% a prevalenca poremećaja tolerancije glukoze (IGT) se povećava linearno od oko 15% u srednjim godinama do 35-40% kod starijih evropljana.

Figura 1: srednje koncentracije našte (donje dvije linije) i 2hPG (dvije gornje linije), (95% intervali pouzdanosti pokazani na vertikalnoj liniji) u 13 kohorti- baziranih na evropskim populacijama uključenim u DECODE studiju. Srednja 2hPG raste naročito nakon pedesete godine. Žene imaju signifikantno višu srednju 2hPG koncentraciju u odnosu na muškarce, a ta razlika potaje još izraženija nakon sedamdesete godine. Srednje FPG vrijednosti blago rastu sa godinama. FPG: GUK našte; 2hPG: GUK 2h nakon aplikacije glukoze.

2.3 Skrinig poremećaja metabolizma glukoze

Postoji povećan interes za identifikaciju ljudi sa IGT, kako mnogi razviju DM tip 2 a takva progresija se može usporiti promjenama životnog stila. Vjerovatnost lažno negativnog rezultata u poređenju sa oralnim glukoza tolerans testom (OGTT) je značajna kada se pokuša detektovati DM mjerenjem samo GUK-a našte (FPG) i/ili HbA1c. Nekoliko bodovnih sistema za procjenu rizika je razvijeno, od kojih većina funkcioniše dobro. Finski dijabetesni bodovni sistem (FINDRISC; [www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english)) se najčešće koristi u Evropi. To je alat koji predviđa desetogodišnji rizik od DM tip2 uključujući asimptomatski DM i IGT sa 85%tačnošću. Provjeren je u evropskim populacijama i dostupan je na većini evropskih jezika. Postoje tri kohorte koje razmatraju gdje je neophodan skrining; opštoj populaciji, među onima sa abnormalnostima (gojaznost, hipertenzija, porodična istorija DM) ili među pacijentima sa CVD. U opštoj populaciji, adekvatna skrining strategija je početi sa bodovnim sistemom za procjenu rizika te ispitati pojednice sa visokom vrijednošću HbA1c i/ili FPG. Kod CVD pacijenata bodovni sistem nije potreban ali indikovan je OGTT ako su HbA1c i/ili FPG nedoslijedni/normalni jer se kod ovakvih osoba često DM otkriva tek pri 2hPG.

2.4 Poremećaji metabolizma glukoze i kardiovaskularne bolesti

Najuvjerljiviji dokaz da je poremećaj metabolizma glukoze faktor rizika za CVD je osigurala Europska DECODE studija. Povećan mortalitet je uočen u DM i IGT, ali ne i u poremećaju glukoze našte (IFG). Visok 2hPG predviđa mortalitet svih uzroka i mortalitet od CVD nakon podešavanja za ostale velike kardiovaskularne faktori rizika, a visok FPG sam po sebi nije prediktivan kada je 2hPG uzet u obzir. Najveća smrtnosti od CVD u stanovništvu je uočen kod osoba sa IGT, posebno onih s normalnim FPG. Odnos između 2hPG i mortaliteta je linearan (slika 2).

Nekoliko studija pokazuju da je povećanje HbA1c povezan sa povećanjem CVD rizika. Studije koje su poredile sva tri glikemijska parametara (FPG, 2hPG i HbA1c) za mortalitet i rizik za CVD je otkrio da je veza najjača za 2hPG, i da je najjači rizik posmatrati sa FPG i HbA1c nije značajan nakon kontrole sa efektom 2hPG.

Pregled uticaja pola na pojavu koronarne arterijske bolesti (CAD) smrtnosti izvještava da je ukupni relativni rizik (omjer rizika kod žena i kod muškaraca) bio 1.46 [95% interval pouzdanosti kod osoba s DM i 2,29 (95% interval poudanosti) u onih bez, ukazuje na to da se poznati rodni diferencijal u CAD-u smanjuje u DM. Meta-analiza 37 prospektivnih kohortnih studija (n: 447 064 DM pacijenata) procijenjuje rizik u vezi pola od fatalne CAD i prijavljuje veću smrtnost u bolesnika s DM od onih bez (5,4 u odnosu na 1,6%, respektivno). Relativni rizik u DM je signifikantno viši među ženama(3,50) nego kod muškaraca (2.06). Nedavna studija pokazala je veći štetni uticaj DM-a na gojaznost, homeostatički model procjene-inzulinske rezistencije (HOMA-IR) , krvni pritisak, lipide, endotelne disfunkcije, i sistemske upale kod žena nego kod muškaraca, što može doprinijeti njihovom većem relativnom riziku od CAD-a.Takođe, čini se da se žene više ugoje prije razvoja dijabetesa i shodno tome prolaze kroz veće promjene u riziko faktor statusu.

Figura 2 Omjeri opasnosti i intervali pouzdanosti 95% (vertikalne linije) za mortalitet od CVD za FPG (iscrtani stupci) i 2hPG (isprekidani stupci ) intervali koristeči prethodno dijagnostikovanoi DM (tamni stupci) kao zajedničku referentnu kategoriju. Podaci su prilagođeni za dob, pol, kohortu, indeks tjelesne mase, sistolni krvni pritisak, ukupni holesterol, i pušenje.CVD : kardiovaskularne bolesti; DM: diabetes mellitus; FPG ¼ glukoze u plazmi našte; 2hPG :2-h nakon opterećenja glukoza u plazmi.

2.5 Odlaganje konverzije u tip 2 dijabetesa

Prehrambene navike i sedenteran stil života su od velikog značaja u razvoju T2 DM-A. Randomizovane kliničke studije (RCT) pokazuju da modifikacije načina života, bazirane na skromnom gubitaku težine i povećanoj fizičkoj aktivnosti, spriječava ili odlagađa progresijuu visokorizičnih pojedinaca s IGT. Osobama sa visokim rizikom od DM tip 2 i / ili sa utvrđenim IGT treba dati odgovarajuće savjete o načinu života. Apsolutno smanjenja rizika je u oko 15-20 slučajeva na 100 osoba godišnje. Kongestivno otkazivanje srca (CHF) u šest osoba visokog rizika za 3 godine će spriječiti jedan slučaj DM. 12-godišnje praćenje muškaraca sa IGT koji su učestvovali u Malmo studiji izvodljivosti je otkrilo da ukupni mortalitet među muškarcima u grupi sa intervencijom u načinu života je bila niža (i sličan onom kod muškaraca s normalnom tolerancije glukoze) nego kod muškaraca koji su dobili 'rutinski tretman i njegu' (6,5 naspram 6,4 na 1000 osoba godišnje u riziku; P=0.009). U kineskoj Da Qing studije, 39 učesnika sa IGT u 6-godišnjoj grupi intervencije na životni stil, je imala 20 godina kasnije perzistentnu redukciju incidence DM tip 2 i nesignifikantnu redukciju od 17% u smrtnim ishodima od CVD dok je prilagođena incidenca teške retinopatije bila 47% niža. U 10-godišnjem praćenju Finske studije prevencije dijabetesa (DPS), ukupni mortalitet i incidencije kardiovaskularnih oboljenja nisu bili različiti izmeđugrupe sa intervencijom i kontrolne grupe, ali su DPS učesnici, koji su imali IGT na početku, imali niži mortalitet i incidencu CVD u poređenju sa kohortom baziranoj na finskoj populaciji sa IGT.

Preporuke za dijagnozu poremećaja metabolizma glukoze

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preporuke | Klasa | Nivo | Referentne |
| Preporučeno je da dijagnoza dijabetesa bazirana na HbA1c i FPG kombinovana sa ili na OGTT je još uvijek pod znakom pitanja | I  | B | 1-4,7,9 |
| Preporučeno je se koristi OGTT za postavljanje dijagnoze IGT | I | B | 1-4,7,9 |
| Preporučeno je da se skrining na potencijalni DM tip 2 kod ljudi sa CVD počne sa HbA1c i FPG i da se OGTT doda ako su navedeni neodređeni | I | A | 19,20,35 |
| Posebna pažnja se treba obratiti na primjenjivanje preventivnih mjera kod žena sa poremećajem metabolizma glukoze | Iia | C | - |
| Preporučeno je da se ljudima sa visokim rizikom za DM tip 2 pruži savjetovanje u vezi sa promjenama životnog stila kako bi se rizik smanjio | I | A | 36,37 |

CVD: kardiovaskularne bolesti; HbA1c: glikozilirani hemoglobinA1C; IGT:poremećaj tolerancije glukoze; OGTT:oralni test tolerancije glukoze; DM tip 2:tip 2 dijabetesa

3. Procjena kardiovaskularnog rizika u bolesnika s disglikemijom

3.1 Opšta procjena rizika

Postoje tablice rizika razvijene za osobe s dijabetesom, ali jednostavniju klasifikaciju zagovara 2012 Joint European Society Guidelines on CVD prevention koji savjetuju da se pacijenti sa DM i barem jedan kardiovaskularnim riziko faktorom ili oštećenjem nekog od ciljnih organa označe kao oni sa veoma visokim rizikom, a sve druge osobe s DM sa visokim rizikom za razvoj CVD.

3.2 procjena rizika na osnovi biomarkera i imaging-a

U bolesnika s DM tip 2 albuminurija je faktor rizika za buduće kardiovaskularne događaja, CHF i ukupni mortaliteta nakon podešavanja za ostale faktore rizika, i povišen cirkulišući N-terminalni pro

B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP) je snažan prediktor CV smrtnosti, nezavisno od albuminurije i konvencionalnih riziko faktora. Koronarno-arterijsko kalcijumsko (CAC) snimanje je superiorno za utvrđivanje faktora rizika za predviđanje tihih ishemija miokarda (SMI) i kratkoročnog ishoda. CAC i scintigrafija perfuzije miokarda su sinergisti za predviđanje kardiovaskularih događaja. Gležanj-brahijalnog indeksa (ABI), karotidne debljina intimamedije i otkrivanje karotidnih plakova, arterijske krutosti brzinom pulsnog talasa, i srčania autonomna neuropatija (CAN) po standardnim testovima refleksa mogu se smatrati korisnim kardiovaskularnim markerima, dodajući prediktivne vrijednosti uobičajenim procjenama rizika. CAD je često tiha u DMand i do 60% infarkta miokarda (MI) može biti asimptomatsko, dijagnostikuje se sistematskim elektrokardiogram (EKG) screening-om. U asimptomatskih bolesnika, rutinski skrining za CAD je kontroverzan i na primjer, ne preporučuje seod strane ADA-e, jer ne poboljšava rezultate sve dok se CV faktori rizika tretiraju. Ovaj stav je, međutim, pod raspravama i karakteristike pacijenata koji bi se trebali biti uvesti u screening je potrebno bolje definisati. Tihi infarkt miokarda se može otkriti EKG testom opterećenja, scintigrafijom miokarda ili stres ehokardiografija. SMI pogađa 20-35% DM pacijenata koji imaju dodatne faktore rizika, a 35-70% bolesnika sa SMI imaju značajne koronarnu stenozu na angiografiji. SMI je veliki kardiološki riziko faktor kada je povezan s koronarnom stenoza sa angiografiji i kada se SMI i tiha koronarna stenoza dodaju rutinskoj procjeni rizika.Dalji dokazi su potrebni za podršku skrininga za SMI, koja se može obaviti u onih sa vrlo visokim rizikom (s dokazom o PAD-u, visoki CAC rezultat ili proteinurija) i u onih koji žele krenuti sa programom vježbanja. U bolesnika sa SMI, koronarna revaskularizacija se može predložiti na individualnoj bazi. Bilo kako bilo, isplativost ove strategije treba evaluaciju.

Preporuke za procjenu kardiovaskularnog rizika kod dijabetesa

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preporuke | Klasa | Nivo | Ref. |
| Treba uzeti u obzir i da se pacijenti sa DM klasifikuju kao veoma visoko rizični ili visoko rizični za CVD zavisno od prisutnosti konkomitantnih riziko faktora ili oštećenja ciljnih organa | Iia | C |  |
| Nije preporučeno procjenjivati rizik od CVD kod pacijenata sa DM bazirano na riziko skorovima razvijenih za opštu populaciju | III | C |  |
| Indikovano je odrediti ekskreciju albumina urinom kada se radi riziko stratifikacija pacijenata sa DM-om | I | B | 43 |
| Skrining na tihu miokardnu ishemiju se može uzeti u obzir kod odabranih visoko rizičnih pacijenata sa DM | Iib | C |  |

4.Prevencija kardiovaskularne bolesti

4.1 Životni stil

4.1.1 Ishrana

Dijetalne intervencije preporučene od strane EASD Dijabetes i ishrana Study Group su manje propisane od ranijih savjeta o ishrani, ali naglašavaju odgovarajući unos ukupne energije i ishranu u kojoj voće, povrće, integralne žitarice, i izvori proteina sa niskim procentom masti dominiraju. Sugerisano je da nema koristi u ishrani sa visokim nivoom belančevina u odnosu na onu sa visokim nivoom ugljenih hidrata u DM tip 2.55 Specifične dijetetske preporuke uključuju ograničavanje količine zasićenih i trans-masti i unosa alkohola, praćenje potrošnje ugljienih hidrata, te povećanje dijetetskih vlakana. Rutinska suplementacija antioksidansima, kao što su vitamini E i C i karotenom, nije preporučena. Za one koji preferiraju veći unos masti, ishrana mediteranskog tipa je prihvatljiva, pod uslovom da su izvori masti uglavnom izvedeni iz mononezasićenih ulja pomoću djevičansko maslinovo ulje.

4.1.2 Fizička aktivnost

Aerobni i treninzi izdržljivosti poboljšavaju djelovanje inzulina, nivo plazma glukoze (PG )i lipida, krvni pritisak, i kardiovaskularni rizik. Redovna vježba je neophodna za nastavak koristi. Slabo je poznato koji je najbolji način da se promoviše fizička aktivnost; međutim, podaci iz više RCT podržavaju potrebu za pojačanje uticaja zdravstvenih radnika. Sistematski pregledi izviještavaju da je strukturisana aerobne vježbea i vježba izdržljivosti smanjuje HbA1c za oko 0,6% u DM tip 2. Kombinacija aerobnog i treninga izdrzljivosti ima povoljniji uticaj na HbA1c nego oba pojedinačno. U skorašnjoj meta-analizi 23 studije, strukturisano vjezbanje je bilo povezano sa 0.7% padom u HbA1c u poređenju sa kontrolnom grupom. Strukturisano vjezbanje od >150min/sedmici je bilo povezano sa padom HbA1c od 0.9%; y150min/sedmično sa padom od 0.4%. Generalno, intervencije u vezi fizičke aktivnosti su bile povezane sa nižim HbA1c samo kada su kombinovane sa korekcijom ishrane.

4.1.3 Pušenje

Pušenje povećava rizik od DM tip2, CVD i prijevremene smrti, a smanjenje pušenja smanjuje rizik od CVD. Aktivni pušači sa DM bi trebali biti savjetovani o strukturisanom programu prestanka pušenja, uključujući farmakološku podršku ako je potrebno. Detaljne instrukcije su prezentovane na 2012 Joint European Prevention Guidelines.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preporuke | Klasa | Nivo | Ref. |
| Prestanak pušenja vođen strukturisanim savjetima je preporučen kod svih sa DM i IGT | I | A | 63 |
| Preporučeno je da u prevenciji DM tip 2 i kontroli DM, ukupni unos masti bi trebao biti <35%, zasićene masti <10% i monozasićene masne kiseline >10% ukupne energije | I | A | 34,55,66,67 |
| Preporučeno je da dijetalna vlakna se trebaju unositi >40g dnevno (ili 20g/1000kcal dnevno) u prevenciji i kontroli DM | I | A | 34,55,66,67 |
| Bilo koja vrsta ishrane sa redukovanim unosom energije se može preporučiti u snižavanju tjelesne mase kod DM | I | B | 66,67 |
| Vitaminska ili mikronutritijentna suplementacija u redukovanju rizika DM tip2 ili CVD u Dm nije Aipreporučena | III | B | 56,66 |
| umjerena do napredna fizička aktivnost >150min sedmično za prevenciju i kontrolu DM tip 2, te CVD u Dm je preporučena | I | A | 58.68 |
| Preporučeno je aerobno vježbanje te trening izdržljivosti u prevenciji i kontroli DM, ali najbolje je u kombinaciji | I | A | 60 |

4.2 Kontrola glukoze

Randomizovane kontrolirane studije pružaju uvjerljiv dokaz da se mikrovaskularne komplikacije DM umanjuju čvrstom glikemijskom kontrolom, koji takođe vrši povoljan-iako manji- uticaj na CVD, međutim, vidljivo odmah mnogo godina.Intenzivna kontrola glukoze, u kombinaciji sa efektivnim krvnim pritiskom i snižavanjem lipida, znatno skraćuje vrijeme potrebno da se pokaže smanjenje kardiovaskularnih dešavanja.

4.2.1 Mikrovaskularne bolesti (retinopatije, nefropatije i neuropatija )

Retinopatija je najčešća mikrovaskularna komplikacija u DM. Iako je njegova incidencija opala nakon implementacije intenzivnih režima liječenja, vidu prijeteća proliferativna retinopatija pogađa 50% ispitanika s dijabetesom tipa 1 mellitus a 29% s DM tip 2 razvijaju vidu prijeteći makularni edema. Rapidno progresivna retinopatija ukazuje na povećan kardiovaskularni rizik i kombinacija retinopatije i nefropatije predviđa povećan morbiditet i mortalitet; u DM tip 2 uznapredovala retinopatija više nego duplo povećava ovaj rizik. Pojačano smanjenje nivoa glukoze, ciljanje HbA1c 6,0-7,0%, (42- 53 mmol / mol) je stalno bila povezana sa smanjenim učestalosti i ozbiljnosti mikrovaskularnih komplikacija. Ovo se odnosi na i DM tip 1 i DM tip 2, iako je manje očito u DM tip 2 sa utvrđenim komplikacijama. Analize od strane Studije za kontrolu i komplikacije dijabetesa (DCCT) i Prospektivne studije dijabetea u Velikoj Britaniji (UKPDS) pokazale su kontinuiranu vezu između povećanog HbA1c i mikrovaskularnih komplikacija . U DCCT, smanjenje HbA1c za 2% (22 mmol / mol) značajno je smanjilo rizik od nastanka i progresije retinopatije i nefropatije, iako je apsolutno smanjenja bilo nisko za HbA1c, 7,5% (58 mmol / mol).

4.2.2 Makrovaskularne bolesti: srednjoročne posljedice kontrole glikemije

Akcija za kontrolu kardiovaskularnog rizika kod dijabetesa (ACCORD).

Ukupno 10 251 osoba sa DM tip2 sa visokim kardiovaskularnim rizikom randomizovano je na intenzivnu kontrolu glukoze. Oni su postigli HbA1c od 6,4% (46 mmol / mol) ili na standardnom tretmanu HbA1c od 7,5% (58 mmol / mol ). Nakon prosječnog praćenja od 3,5 godina, studija je prekinuta zbog veće smrtnosti u intenziviranoj ruci (14/1000 vs 11/1000 pacijenata/godišnje smrtnih ishoda), uglavnom kardiovaskularnog mortaliteta. Hipoglikemija je bila češća kod intenziviranog tretmana i u pacijenata sa lošijom glikemijskom kontrolom , iako je uloga hipoglikemije u razvoju CVD dešavanja još uvije nepotpuno razjašnjena. Dalje analize su otkrile da je viši mortalitet možda povezan sa fluktuacijama glukoze u kombinaciji sa nemogućnošću da se u ciljnim organima kontroliše nivo glukoze, uprkos agresivnom tretmanu. Dalje praćenje ACCORD-a nije podržalo teoriju sa su teške simptomatske hipoglikemije povezane sa višim mortalitetom.

Action in Diabetesand Vascular Disease: Preteraxand Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE). 11 140 osoba sa DM tip 2 sa visokim kardiovaskularnim rizikom su randomizovani na intenziviranu i konvencionalnu terapiju. Intenzivirana ruka je postigla HbA1c 6.5%(48mmol/mol) u poređenju sa konvencionalnom 7.3% (56mmol/mol). Glavni ishodi (velike makro i mikrovaskularne komplikacije) (HR) 0.90; 95% CI 0.82–0.98] su redukovane u intenziviranoj ruci zahvaljujući redukciji u nefropatiji. Intenzivirana glikemijska kontrola nije uspjela uticati na makrovaskularnu komponentu primarnih ishoda (HR 0.94; 95% CI 0.84–1.06). U odnosu na ACCORD, nije bilo povećanja mortaliteta (HR 0.93;95% CI 0.83–1.06) uprkos sličnom sniženju HbA1c. Teška hipoglikemija je bila tri puta niža u intenziviranoj grupi Advance-a u odnosu na ACCORD, a nivo HbA1c je postignut sporijim tempom. Takođe, studije su imale različit bazni CVD rizik, sa većom stopom dešavanja u kontrolnoj grupi ADVANCE-a.

Veterans Administration Diabetes Trial (VADT). 1791 pacijent sa DM tip 2 je randomizovan u intenziviranu i standardnu terapijsku grupu, sa postizanjem HbA1c 6,9% (52mmol/mol) u intenziviranoj grupi u poređenju sa 8,4% (68mmol/mol) u standardnoj. Nije bilo signifikantne redukcije u primarnim CVD ishodima i intenziviranoj grupi (HR 0.88; 95% CI 0.74–1.05).

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention). 12537 osoba (srednje starosti 63.5godina) sa visokim CVD rizikom plus IFG, IGT ili DM tip 2 su randomizovani da primaju glargine (sa ciljnom glikemijom našte 5.3mmol/L(<95mg/dL) ili standardnu terapiju. Nakon praćenja 6.2godine, KV ishodi su bili slični u obe grupe. Nivoi teških hipoglikemija su bili 1.0vs0.31 na 100osoba/godini. Srednja tjelesna masa se povećala za 1.6kg u grupi sa glarginom u odnosu na pad od 0.5kg u standardnoj grupi.

Zaključak. Meta analiza kardiovaskularnih ishoda baziranih na studijama VADT, ACCORD i ADVANCE ukazuje da redukcija HbA1c za 1% je bial povezana sa 15% redukcijom relativnog rizika (RRR) kod nesmrtonosnih IM, bez benefita u smislu moždanog udara ili ukupnog mortaliteta. No, pacijenti sa kratkom istorijom DM tip 2, nižim nivoom početnog HbA1c na randomizaciji, i bez istorije CVD se čini da su imali benefita od intenzivirane terapije. Ovo podupire ORIGIN, koji nije pokazao ni benefit ni štetu po KV ishode, iako je insulin bio povezan sa povećanim hipoglikemijama. Ovo ukazuje na to se intenzivirana glikemijska kontrola treba adekvatno primijeniti na individualiziran način uzimajući u obzir starost, trajanje DM tip 2 i istoriju CVD.

4.2.3 Makrovaskularna bolest: dugoročni efekti glikemijske kontrole

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC). U DCCT, kardiovaskularni događaji se nisu pogoršali u grupi sa intenziviranom terapijom. Nakon završetka studije, 93% kohorte je bilo praćeno dodatnih 11 godina (EDIC), gdje su u tom periodu razlike u HbA1c nestale. U toku 17-godišnjeg praćenja, rizik bilo kojeg KV događaja je redukovan u intenziviranoj grupi za 42% (9-63%; P<0.01).

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Iako je jasna redukcija u mikrovaskularnim komplikacijama bila evidentna, redukcija u IM je bila samo 16% (P=0.052). u produženoj fazi, redukcija rizika u IM je ostala 15% što je postalo signifikantno kako se broj slučajeva povećavao. Bitno je notirati da je ova studija izvedena kada su snižavanje lipida i krvni pritisak bili mnogo manje efektivno kontrolisania možda je bilo lakše potvrditi benefit agenasa za sniženje glikemije nego u kasnijim studijama.

Zaključak: DCCT i UKPDS pokazuju da kod DM tip1 i DM tip2 glikemijska kontrola je važna za redukovanje dugoročnih makrovaskularnih komplikacija; veoma dugi periodi praćenja su neophodni za demonstraciju efekata.

4.2.4 Glikemijski ciljevi

Ciljni HbA1c <7% (<53mmol/mol) je preporucen za redukciju mikrovaskularne bolesti. Dokazi za ciljne HbA1c vrijednosti u vezi sa makrovaskularnim bolestima su manje uvjerljivi, shodno kompleksnosti hronične, progresivne prirode DM-a i efekata metaboličke memorije. Konsenzus kaže da cilj treba biti HbA1c<7% uz uzimanje u obzir individualne karakteristike svakog pacijenta. Idealno, striktna kontrola se treba primijeniti kod mlađih pacijenata bez prisutnih komorbiditeta. Uspješno snižavanje glikemije je omogućeno samokontrolom nivoa glukoze u krvi, najviše kod pacijenata na insulinskoj terapiji. Iako je postprandijalna hiperglikemija povezana sa povećanom incidencom CVD dešavanja, kontroverzno je da li rješavanje iste predstavlja benefit za CVD ishode. Stroži ciljevi (HbA1c 6-6.5% 42-48mmol/mol) mogu se uzeti u obzir u odabranih pacijenata sa kratkim trajanje bolesti, dugim očekivanim životnim vijekom, bez značajnih CVD, ako se postiže bez hipoglikemija ili drugih neželjenih reakcija. Kao što je diskutovano, akumulisani rezultati DM tip2 kardiovaskularnih studija pokazuju da nemaju svi benefit od agresivnog pristupa u snižavanju glikemije, te da je važan individualni pristup

4.2.5 agensi za snižavanje glikemije

Detaljan opsi izbora agensa za snižavanje glikemije i uloga kombinovane terapije je van opsega ovog dokumenta i ekstenzivno je razmatrana u skorašnjim zajedničkim ADA/EASD smjernicama.

Kardiovaskularna sigurnost agenasa za snižavanje glikemije. Mogući neželjeni kardiovaskularni efekti rosiglitazona su izazvali pitanja glede kardiovaskularne sigurnosti agenasa za snižavanje glikemije, posebno njihovih kombinacija. Desetogodišnje poststudijsko praćenje UKPDS je otkrilo da pacijenti liječeni Sulfonilurejom-insulinom su imali nivo rizika RR za IM 0.85(P=0.01) a za smrtni ishod 0.87 (P<0.007). odgovarajući RR kod pretilih pacijenata je bio 0.67 (P=0.005) i 0.73(P=0.002). Iako je UKPDS sugerisao da metformin ima povoljan efekat na CVD ishod, ne postoji ni jedan drugi jasan dokaz da podrži ovaj stav i metformin u kombinaciji sa sulfonilurejom može biti štetan. No, rezultati ove meta analize takođe sugerišu benefit nakon dugotrajnog liječenja kod mlađih pacijenata. Pioglitazon je redukovao sekundarne vaskularne promjene u PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) studiji (HR 0.84; 95% CI 0.72–0.98; P ¼ 0.027), no primarni ishodi nisu postigli značajnost i interpretacija ovih rezulatata ostaje neadekvatna. Pioglitazon je povezan sa retencijom tečnosti sekundarno sa renalnim efektima i perifernim edemima, i pogoršanjem postojeće srčane insuficijencije. U STOP-NIDDM (Study to prevent non insulin dependent diabetes) studiji, akarboza u pacijenata sa IGT je redukovala broj CVD dešavanja, uključijući CVD mortalitet. Meglitinidi nisu još formalno testirani kod DM tip 2, ali u visokorizičnih pacijenata sa IGT neteglinid nije redukovao fatalne ili nefatalne CVD događaje. Podaci o ishodu RCT još nisu objavljeni za glukagon-like peptid 1 agoniste, inhibitore dipeptilpeptidaze-4(DPP4) ili inhibitore Na glukoza kotransporteta2 (SGLT2) ali prospektivne studije su u toku.

4.2.6 posebna razmatranja

Hipoglikemija. Intenzivirano snižavanje glikemije povećava incidencu teške hipoglikemije tri do četiri puta i kod tipa 1 i 2 DM. Poremećaj svjesnosti hipoglikemije se povećava trajanjem DM i značajan je riziko faktor za samu hipoglikemiju, što mora biti uzeto u obzir kod određivanja terapije. Uz kratkoročne rizike srčane aritmije i CVD događaja, gugoročni rizici su i demencija i kognitivna disfukcija. Ishodi studija sniženja glikemije su podigli pitanje o tome da li je hipoglikemija važan riziko faktor za IM kod oboljelih od DM. Frier et al.su ektenzivno izvijestili na ovu temu, dajući dokaze za veliki broj negativnig efekata hipoglikemije na KV sistem, posebno pri postojanju autonomne neuropatije. Insulin, meglitinidi i sulfonilureja su posebno povezani sa hipoglikemijom, u oba tipu 1 i 2 dijabetasa.

Agensi za sniženje glikemije kod hronične bolesti bubrega. Oko 25% osoba oboljelih od Dm pate i od hronične bolesti bubrega (CKD) stadijuma 3-4 (procijenjena glomerularna filtracija eGFR<50mL/min.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preporuke | Klasa | Nivo | Ref. |
| Preporučuje se da se snižavanje glikemije treba vršiti individualizirano uzimajući u obzir trajanje DM-a, komorbiditete i starost | I | C |  |
| Preporučuje se primjena stroge kontrole glikemije sa ciljanjem skoro normalnog HbA1c (<7% ili <53mmol/mol) kako bi se smanjile mikrovaskularne komplikacije u DM tip 1 i 2 | I | A | 69-71,73,81 |
| Ciljni HbA1c od <7% (<53mmol/mol) se treba razmotriti za prevenciju CVD u DM tip 1 i 2 | IIa | C |  |
| Režim bazalnih bolusa, kombinovan sa učestalim monitoringom glikemije je preporučen za optimizaciju kontrole glikemije u DM tip 1 | I | A | 69,72 |
| Metformin se treba razmotriti kao prva linija terapije kod osoba sa DM tip 2 nakon evaluacije renalne funkcije | IIa | B | 71 |

Pored povećanog CV rizika povezanog sa ovim, agensi za snižavanje glikemije se možda trebaju modifikovati, ili zato što je lijek kontraindikovan u CKD ili zato što doza treba biti povećana. Metformin, akarboza i većina sulfonilureja se trebaju izbjegavati u 3-4.fazi CKD, dok se insulin i pioglitazon mogu koristiti. DPP4 inhibitori zahtijevaju podešavanje doze kod progresivne CKD sa izuzetkom linagliptina, koji se dobro toleriše u ovakvim okolnostima. SGLT2 inhibitori nisu evaluisani u CKD.

Stariji pacijenti. Glikemijski ciljevi za starije pacijente sa dugotrajnim, komplikovanim dijabetesom trebaju biti manje ambiciozni u odnosu na mlađe, zdravije pacijente. Ako se niži ciljevi ne mogu postići, HbA1c <7.5-8% (<58-64mmol/mol) je prihvatljiv, povećavajući ka gore kako se povećava starost, kapacitet za samobrigu a kako se smanjuju psihološki i ekonomski status te sistemska podrška.

Individualizacija njege. Uticaj na kvalitet života, neželjeni efekti polifarmaka i nezgodnost intenzivirane terapije moraju biti paljivo evaluirani za svakog pacijenta ponaosob. Iz perspektive javnog zdravlja, čak i mali padovi u srednjoj glikemije mogu se pokazati kao veliki napredak. S druge strane, intenzivirana terapija može predstavljati priličan teret i moguću štetu po pacijenta. Svaki pacijent se treba ohrabrivati da postigne kompromis između kontrole glikemije i vaskularnog rizika, a ako se ustanovi intenzivirana terapija pacijenti moraju biti informisani i razumijeti sve prednosti i rizike.

4.3 Krvni pritisak

Hipertenzija i dijabetes su česta kombinacija koja uzrokuje četiri puta povećanje rizika kardiovaskularnih oboljenja. Gojaznost, starenje i pojava bubrežne bolesti povećavaju prevalenciju hipertenzije, dok DM tip 2 udvostručuje rizik CVD kod muškaraca i utrostručuje rizik kod žena.

4.3.1 Terapijski ciljevi

Randomizovane, kontrolisane studije u DM tip 2 su pokazale pozitivne efekte na kardiovaskularne ishode smanjenjem BP ispod 140 mm/Hg sistolni i 85 mm/Hg diastolni. U ACCORD-u relativno smanjenje krajnjeg ishoda (ne-fatalnih MI, ne-fatalnih moždanih udara, ili CVD smrti) pomoću intenziviranog liječenja (postignut srednja sistolni BP 119 mm Hg) u odnosu na standardni tretman (sredni sistolni BP 134 mm Hg) nije doseglo statističku signifikantnost. Dio bolesnika s ozbiljnim nuspojavama (hipotenzija i opadanju bubrežne funkcija) je porastao 1,3-3,3% sa agresivnim tretmanom. U skladu s tim, ova studija ne podržava smanjenje sistolnog BP ispod 130 mm Hg. Bangalore i al. Je prijavio meta-analizu 13 RCTs u bolesnika s DM, IFG ili IGT koji su, u intenziviranoj grupi, imali sistolni BP ≤135 mm Hg, a u standardnoj grupi ≤140 mm Hg. Intenzivirana kontrola krvnog pritiska je bila povezana sa 10% redukcijom svih uzroka smrtnosti (95% CI 0,83-0,98), smanjenje 17% moždanog udara, ali porastom od 20% u ozbiljnim štetnim događajima. Sistolni BP ≤130 mm Hg koji je bio povezan sa smanjenjem moždanog udara, nije uticao na druge CVD događaje.

Ukratko, prisutni dokazi ukazuju na to da bi BP cilj trebao biti 140/85 mm Hg u bolesnika s DM. Niži BP (sistolni 130 mm Hg) može se uzeti u obzir u bolesnika s hipertenzijom i nefropatijom i proteinurijom. Dalja redukcija mo že biti povezana sa povećanim rizikom od neželjenih efekata, posebno sa višom starosnom granicom i dužim trajanjem DM tip2, a odnos rizici-benefit intenzive terapije BP treba biti razmotren za svakog pacijenta individualno.

4.3.2 Upravljanje smanjenjem krvnog pritiska

Lifestyle intervencije uključujući i ograničavanje soli i gubitak težine je terapijski osnova za sve pacijente s hipertenzijom; međutim, to je obično nedovoljno za adekvatnu kontrolu BP.

Farmakološki tretman samo je testiran u nekoliko RCT-a poredeći kardiovaskularne ishoda sa agensima za BP-spuštanje, posebno ciljajući bolesnike s DM. Međutim, nekoliko RCT-a sa značajnim DM podgrupama je konkretno izvijestilo o ishodu u ovim podgrupama. Blokada renin-angiotensin aldosterone sistema (RAAS), od strane ACE-inhibitora (ACE-I) ili angiotenzin-receptor blokera (ARB), je od posebne vrijednosti, kada Je u pitanju liječenje hipertenzije u DM na visokim kardiovaskularnim rizikom. Kao primarna intervencija BP kontrole je korištenje RAAS blokatora koji spriječavaju mikroalbuminuriju u DM tip 2 ali ne i u T1. Kao sekundarna intervencija, intenzivirana kontrola BP korištenjem ACE-I usporava progresiju bubrežne bolesti u DM tip1 i redukujeterminalnu bubrežnu insuficijeciju. U DM tip 2, visoke doze ramiprila spriječavaju i bubrežne i kardiovaskularne ishode. ARB je smanjio progresiju od mikroalbuminurije do proteinurije i spriječava bubrežne ishode ali ne i kardiovaskularne. DIRECT (DIabetic Retinopathy Candesartan Trials) studija istraživala je efekte snižavanja krvnog pritiska sa candesartanom na razvoj i napredovanje retinopatije i postojao je nesignifikantan povoljan trend u T1 DM i T2 DM.

Dokazi podržavaju korištenje ACE-I, a ne kalcijumskih blokera, kao inicijalna terapija za spriječavanje ili usporavanje nastanka mikroalbuminurije u hipertenzivnih bolesnika s DM. Dvojna RAAS blokada, kombinujući ACE-I sa ARB, nije pokazivala dalje koristi u ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)) i bila je povezana s više nuspojava. U Aliskiren Trial in Type 2 DiabetesUsing Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE) studiji, dodatkom aliskirena RAAS blokatorima u visoko rizičnog DM tip2 nije rezultirao smanjenjem u kardiovaskularnim dešavanjima i može čak biti štetan.

Tiazidi i beta-blokatori su povezani s povećanim rizikom razvijanja DM tip 2, u odnosu na blokatore kalcijumskih kanala i RAAS inhibitora ali se ne zna da li oni rezultiraju metaboličkim nuspojavama od kliničkih važnosti u postojećim DM tip 2. Nedavna meta-analize naglasila je prioritet BP spuštanja u odnosu na izbor lijeka. U nedostatku kardioloških komorbiditeta, beta blokatori nisu prvi izbor i odgovarajuća BP kontrola često zahtijeva kombinovanu terapiju s RAAS inhibitorima i kalcijumskim blokatorima ili diureticima. The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) studija pokazuje da je kalcijumski antagonist amlodipin superioran u odnosu na hidroklortiazid u kombinaciji terapije sa ACE-I.

Kombinacija lijekova potrebna je kod većine bolesnika. Svi dostupni lijekovi mogu se koristiti, ali dokazi snažno podržavaju uključivanje inhibitor RAAS (ACE-I / ARB) u prisustvu proteinurije. S obzirom da DM pacijenti imaju tendenciju da imaju visok BP u toku noći, dodavanje antihipertenzivnih lijekova prije spavanja treba uzeti u obzir u idealnom slučaju, nakon 24-satne ambulantne evaluacije krvnog pritiska.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preporuke | Klasa | Nivo | Ref. |
| Kontrola BP je proporučena u pacijenata sa DM i hipertenzijom kako bi se snizili rizici kardiovaskularnih dešavanja | I | A | 105-107,109,110,137 |
| Preporučeno je da pacijenti sa hipertenzijom i DM budu tretirani individualno, ciljajući BP <140/85 mmHg | I | A | 107-109, 137 |
| Preporučeno je kombinovanje antihipertenzivnih lijekova | I | A | 108-110,119-121,137 |
| RAAS blokatori (ACE-I ili ARB) su preporučeni u liječenju hipertenzije u DM, posebno u prisustvu proteinurije i mikroalbuminurije | I | A | 114,119-121 |
| Simultana administracija dva RAAS blokatora se treba izbjegavati kod bolesnika sa DM | III | B | 133,134 |

4.4 Dislipidemija

U T1 DMserumu, trigliceridi (TG) su normalni i lipoproteini visoke gustoće(HDL-C) je u gornjem kraju normalnog opsega ili blago povišeni. Klaster lipidnih poremećaja prati DM tipa2: umjereno povišenje TG našte i ne-naštei nizak HDL-C. Ostale značajke su visoki TG-bogati lipoproteini, uključujući hilomiktone i lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) ostaci i čestice lipoproteina niske gustoće (LDL). Neravnoteža između importa i eksporta lipida u jetri dovodi do viška masnoće u jetri i akumulacije (bezalkoholna masna jetrena bolest), što dovodi do prevelike proizvodnje velikih VLDL čestica u DM tip 2 i pripadajuće hipertrigliceridemija. Povećan fluks slobodnih masnih kiselina (FFA)dolazi iz i sistemskih FFA pulova i de novo lipogeneze u okruženj otpornosti na insulin (IR).

Dislipidemija i makrovaskularna bolest.Asocijacija postoji između povišenja trigliceridima bogatih čestica, niskog HDL-C, i CVD risk. Podaci iz statina studija ojačali su stav da su niski lipoproteini visoke gustoće (HDL) samostalan rizik za CVD , čak i kada LDL-C nije visok. Podaci Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes(FIELD) i ACCORD studija pokazali su da su CVD stope bile značajno veće u dislipidemiji (LDL-C 2,6 mmol / L (100 mg / dl), TG ≥2.3 mmol / L i HDL-C ≤0.88 mmol / L).

U FIELD-u osnovne varijable za predviđanje kardiovaskularnih događaja više od 5 godina su bili: lipidni omjeri (non-HDL-HDL-C i ukupni-HDL-C). Moć serumskih TG za predviđanje CVD događaja je smanjena podešavanjem za HDL-C. Podaci se poklapaju s rezultatima iz Emerging Risc factor Collaboration (ERFC) studije, koja je izvijestila da je porast 1SD u HDL-C (0,38 mmol / L ili 15 mg / dl) bila je povezana s smanjenjem od 22% u rizik od koronarne bolesti srca.

Dislipidemija i mikrovaskularne bolesti. U FIELD-u, fenofibrat je smanjio albuminuriju i usporio gubitak eGFR u više od 5 godina, uprkos početnom, reverzibilnom porastu kreatinina u T2 DM. Ne čini se da sniženje lipida direktno utiče na retinopatiju. U FIELD-u fenofibrat jebio povezan sa smanjenjem broja laserskih terapija retinopatije, iako se to čini kao nezavisno od nivoa lipida.

ACCORD prijavljuje smanjenje progresije retinopatije [odds ratio (OR) 0.60; P, 0.0056] korištenjem kombinacije statina i fenofibrata.

4.4.1 menadžment dislipidemije

Tip 2 dijabetesa mellitusa: primarna prevencija. U Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) studiji, 2838 bolesnika je randomizovano na atorvastatin ili placeboc i studija je prekinuta prerano, zbog smanjenja 37% (P ¼ 0001) u primarnom ishod (prva akutni koronarne incident). U Heart protection Study (HPS) studiji simvastatin (40 mg / dan) je smanjio primarni ishod od 33% (P ¼ 0.0003), a u Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Ascot) DM podgrupe, atorvastatin je smanjio velike CVD događaje i postupake za 23% (P ¼ 0,04) 0,151

Tip 2 dijabetesa mellitusa: sekundarna prevencija. Koristi statina u terapiji u DM se vidi u svim podgrupama analize glavnih RCT. Meta-analiza 14 RCT, uključujući i 18 686 osoba s DM, prijavljuje smanjenje za 9% u svim uzrocima smrtnosti i smanjenje 21% u učestalosti velikih vaskularnih ishoda po mmol / L LDL-C smanjenja (P, 0,0001), slično kao ne-DM. To je bilo povezano s apsolutnim smanjenjem LDL-C, a viđena je na LDL-C nivou 2,6 mmol / L. Podaci iz 10 RCTs govore da je intenzivna doza statina smanjila CAD za 10% (P, 0,0001), ali nije smanjila mortalitet. Intenzivno smanjenje LDL-C je imao blagotvoran učinak na progresiju ateroma u DM i ne-DM subjekata.

Intenziviranje LDL-C smanjenja može se postići dodavanjem ezetimiba statinima. Iako ne postoje podaci CVD ishodima, studija je u toku (IMPROVE-IT [IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial]: ClinicalTrials.gov: NCT00202878). Analiza objedinjenih podataka o sigurnosti poređenjem učinkovitosti i sigurnosnog profila kombinacije terapije ezetimibe / statini vs. statinska monoterapija u DM i ne-DM subjekata (n ¼ 21 794) izviještava da kombinacija pruža veće efekte na svim važnijim lipidnim mjerenjima. Studija Study of Heart and Renal Protection (SHARP) je prijavila smanjenje većih aterosklerotskih događaja u 17% CKD pri tretiranju sa simvastatinom plus ezetimibe u poređenju s placebom. Treba naglasiti da, iako je relativno smanjenje događaja bilo slično kod subjekata sa i bez DM, apsolutni benefit je veći kod DM pacijenata shodno većem riziku.

Tip 1 šećerne bolesti. U Cholesterol Treatment Trialists (CTT) analizi 1466 T1 DM bolesnika, većina sa prethodnim CVD, prijavio sličan smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (RR 0.79) slično kao i u tipu2. Iako ne postoje podaci studija koristi studija kod mlađih T1 DM, statine treba razmotriti u onih pacijenata sa visokim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja, bez obzira na LDL-C nivoe. Sigurnost terapije statinima. RCTs pokazuju da su statini sigurni i da se dobro podnose. Nuspojave-osim bolova u mišićima- su rijetke. U većini slučajeva miopatija ili rabdomiolize postoje interakcije s drugim lijekovima ili korištenje veće od standardnih doza statina. Kombinaciju gemfibrozila i statina treba izbjegavati, zbog farmakokinetičke interakcije, ali nema sigurnosnih problema s fenofibratom i statinima. Meta-analize koje je uključila 91 140 učesnika izvijestila da je terapija statinima bila povezana s rizikom od pojave novih-DM tip 2 (OR 1.09)- jedan slučaj DM tip 2 u 255 liječenih na 4 godine. U istom periodu, statini su spriječili 5.4 CVD događaja za svaki mmol / L smanjenja u LDL-C. Meta-analiza pet statinskih studija izvijestila je da se rizik od nastanka novih DM povećao s intenzivnom terapijom statinima (atorvastatin ili simvastatin 80 mg dnevno) u poređenju s umjerenom (simvastatin 20 mg ili 40 mg pravastatin). U intenzivnoj grupi, dva slučaja novog početka DM na 1000 pacijenata godina je viđeno, dok su CVD događaji smanjeni za 6.5 slučajeva. The Food and Drug Administration (FDA) odobrila je promjene etikete za statine (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ UCM293474.pdf), ali je naglasio da mali rizik od razvoja DM je nadmašen smanjenjem vaskularne događaja. Meta-analiza 27 randomizovanih studija pokazala da, u pojedinaca s petogodišnjim rizikom od velikih vaskularnih događaja manjim od 10%, svaki mmol / L u smanjenja LDL-C dovodi do apsolutnog smanjenja događaja od 11 na 1000 u više od pet godina, bez povećanja raka ili smrtnosti od drugih uzroka. Ova prednost uveliko premašuje bilo kakve rizike od statinske terapije.

Rezidualni rizik subjekata na terapiji spuštanja lipoproteina niske gustoće. Pacijenti sa DM tip 2 i dalje imaju visok rizik, kada je u pitanju LDL-C, a ciljanje visokih vrijednosti TG (>2.2mmol/L) i/ili nizak HDL-C (<1mmol/L) može obezbjediti dalje benefite. U FIELD-u, fenofibrat nije redukovao primarne ishode (CAD- vezani smrtni ishodi i nefatalni IM) ali su se ukupni CVD događaji redukovali sa 14 na 12.5% (HR 0.9; P=0.035). U ACCORD-u pacijentima je apliciran fenofibrat plus simvastatin (20-40mg dnevno) ili placebo bez dodatnih efekata po primarne ishode. U prespecificiranoj podgrupi sa TG .2.3 mmol/L(204 mg/dL) i HDL-C ,0.9 mmol/L (,34 mg/dL), kardiovaskularni rizik je smanjen za 31% sa terapijom fenofibrat plus simvastatin. U podgrupi dislipidemičnih pacijenata (TG .2.3 mmol/L i HDL-C ,0.9 mmol/L) u FIELD studiji je otkrivena redukcija od 27% u CVD riziku. I u FIELD i u ACCORD studiji fenofibrat je bio povezan sa izraženom redukcijom (22%) TG dok je podizanje HDL-C bilo manje od očekivanog (+2% i +2.4%respektivno). Meta analize su potvrdile kliničke benefite fibrata na velika CVD dešavanja, ali ne i na kardiovaskularni mortalitet.

Strategije za podizanje HDL-C. HDL-C je inverzno povezan sa CVD u epidemiskim studijama brojnih istraživanja. Niski nivoi HDL-C su povezani sa povećanim nivoima TG i obično su viđeni kod pacijenata sa metaboličkim sindromom i/ili DM. Ciljanje niskih vrijednosti HDL-C radi prevencije CVD ipak nije podržano dokazima. Dvije nedavne RCT koje su koristile CETP (holesteril ester transfer protein)inhibitore i dalcetrapib, nisu uspjele redukovati CVD dešavanja uprkos 30-40%povećanju HDL-C. Fenofibrat ima trivijalnu efikasnost u podizanju HDL-C i dok niacin podiže HDL-C (15-30%) skorašnje studije nisu pokazale kardiovaskularni benefit niacina, ali je bio povezan sa povećanim rizikom od neželjenih efekata što je dovelo do povlačenja marketinške licence.

Preporuke za menadžment dislipidemije u dijabetesu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preporuke | Klasa | Nivo | Ref. |
| Terapija statinima je preporučena u pacijenata sa DM tip 1 i 2 sa veoma visokim rizikom(u kombinaciji sa dokumentovanom CVD, teškom CVD ili sa jednim ili više CV riziko faktora i/ili oštećenja ciljnih organa) sa LDL ciljem <1.8mmol/L(<70mg/dL) ili bar sniženje od >50% ako se ovaj cilj ne može postići | I | A | 143,153,157 |
| Statinska terapija je preporučena u pacijenata sa DM tip 2 sa visokim rizikom(bez drugih CV rizika i bez oštećenja ciljnih organa) sa LDL-C ciljem >2.5mmol/L (<100mg/dL) | I | A | 143,153 |
| Statini se mogu uzeti u obzir kod pacijenata sa DM tip 1 sa visokim rizikom CVD dešavanjima nezavisno od bazalnog LDL-C | IIb | C |  |
| Može se uzeti u obzir za sekundarni cilj non HDL-C <2.6mmol/L(<100mg/dL) u pacijenata sa DM sa veoma visokim rizikom ili <3.3mmol/L(<130mg/dL) kod pacijenata sa visokim rizikom | IIb | C |  |
| Intezifikacija statinske terapije se treba uzeti u obzir prije uvođenja kombinovane terapije sa dodatkom ezetimiba | IIa | C |  |
| Korištenje lijekova za povećanje HDL-C radi prevencije CVD u DM T2 nije preporučeno | III | A | 167,168,170 |

**4.5 Funkcija trombocita**

Aktivacija trombocita ima ključnu ulogu u inicijaciji i progresiji aterotromboze.171 Abnormlanosti u agreagciji trombocita u DM ex vivo, opisane su od strane brojnih grupa,173 a obje, i postprandijalna i perzistentna hiperglikemija su identifikovane kao glavne determinante aktivacije trombocita u ranoj i kasnoj fazi prirodnog toka T2DM.173,174

**4.5.1 Aspirin**

Aspirin inhibira tromboksan (TX) A2-zavisnu aktivaciju trombocita i agreagciju preko ireverzibilne inaktivacije aktivnosti ciklooksigenaze 1 (COX-1).175 Nema studija ishoda o zavisnosti doze i vremena uzimanja na antiagregacioni efekat aspirina kod T2DM i trenutno se preporučuje u dozi od 75-162mg dnevno (kao što se koristi kod pojedinaca bez DM).175,176 Međutim, dnevna administracija male doze aspirina može biti asocirana sa inkompletnom inhibicijom trombocitne COX-1 aktivnosti177 i TXA2-zavisne funkcije trombocita,178,179 možda zbog pojačanog obrta trombocita u DM.180 Javljaju se novi dokazi o održivoj efikasnosti kod upotrebe aspirina dvaput dnevno kod subjekata sa DM i CVD.180,181

**Sekundarna prevencija**. Prvi zajednički pregled the Antiplatelet Trialists’ Collaboration je našla da je antiagregaciona terapija (uglavnom sa aspirinom), jedanko efikasna među pacijentima sa već ranije postojećom simptomatskom CVD, bez obzira na postojanje DM.182 Oni su analizirali individualne podatke o ozbiljnim vaskularnim događajima (nefatalnim MI, nefatalnim moždanim udarima, ili vaskularnoj smrti) kod približno 4500 pacijenta sa DM u randomiziranoj studiji i našli su da je liječenje sa antiagregacionim lijekovima izazvalo proporcionalno smanjenje za otprilike jednu četvrtinu.182 Zbog toga, nema razloga da se pacijent sa DM i CVD liječi drugačije od pacijenta bez DM, i male doze aspirina se jednako preporučuju kako za akutni tretman ishemičnog sindroma tako i za njegovu sekundrnu prevenciju.175

**Primarna prevencija.** Aspirin u maloj dozi se preporučuje od strane nekoliko sjevero-američkih organizacija za primarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja kod odraslih sa DM.176,183 Međutim, direktni dokazi za njegovu efikasnost i sigurnost u ovoj vrsti primjene nedostaju- ili su u najmanju ruku nepotpuni.184,185 Zato, u većini najnovijih metaanaliza, koje uključuju tri studije sprovedene posebno kod pacijenta sa DM i šet drugih studija u kojima su ti pacijenti predstavljali subgrupu u okviru šire populacije, nađeno je da je aspirin povezan sa nesignifikantnim smanjem od 9% od rizika od koronarne bolesti (RR 0.91; 95% CI 0.79-1.05) i nesignifakntnim 15% smanjenjem od rizika od moždanog udara (RR 0.85; 95% CI 0.66-1.11).178 Trebalo bi naglasiti da je ukupan broj pacijenta sa DM uključenih u ovih 9 studija bio 11 787, sa sa izdvojenim 10-godišnjim stopama koronarnih događaja koji variraju od od malih poput 2.5% do visokih poput 33.5%.176 Ovi rezultati su interpretirani na osnovu sugestije da aspirin vjerovatno uzrokuje umjereno smanjenje u riziku od kardiovaskularnih ali ograničen broj dostupnih podataka isključuje tačnu procjenu o veličini efekta. U skladu sa ovom nesigurnošću, antiagregaciona terapija sa aspirinom kod odraslih sa malim CVD rizikom se ne prepručuje od strane “Fifth Joint Task Force” Evropskog udruženja kardiologa i drugih udruženja koja se bave prevencijom CVD u kliničkoj praksi.42

**Odnos rizik- benefit za aspirin**. U metaanalizi šest studija o primarnoj prevenciji, aspirin je bio povezan sa 55% povećanjem u ekstrakrnijalnom (uglavnom gastro-intestinlanom) krvarenju i kod pacijenata sa DM i onih bez njega.186 U smislu balansa rizik-benefit u primarnoj prevenciji, ovi rezultati vjerovatno predstavljaju najbolji slučaj, jer su oni sa povišenim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja bili isključeni, i a stariji subjekti nisu bili dovoljno zastupljeni.186 U ovoj analizi, DM u osnovi je bio povezan sa dvostrukim povećanjem u vaskularnim događajima i sa 50% povećanim rizikom od glavnih ekstrakranijalnih krvarenja.186

ADA/AHA/ACCF Scientific Statement i Kliničke praktične smjernice Endokrinološkog udruženja favorizuju korišćenje aspirina kod odraslih sa DM kada je 10-godišnji rizik od kardiovaskularnih događaja > 10%.176,183 Međutim, relativno mali naglasak je stavljen na potrebu da se procjeni rizik od krvarenja. Godišnji rizik od kardiovaskularnih događaja se povećava kod ljudi u poređenju sa onima bez DM,176 ali ovo se mora balansirati sa godišnjim rizikom od gornjeg gastro-intestinalnog kravrenja koji varira značajno u zavisnosti od godina i istorije želudačne ulcerozne bolesti.175,187

**4.5.2 Blokatori P2Y12 receptora**

Klopidogrel, ireverzibilni blokator adenozin difosfat (ADP) receptora P2Y12, je odgovarajuća alternativa za pacijente koji ne tolerišu aspirin ili imaju simptomatsku perifernu vaskularnu bolest.188,189 Klopidogrel (75mg na dan), proizvodi aditivni kardio-protektivni efekat kada se kombinuje sa niskom dozom aspirina (75-160 mg jednom dnevno) kod pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) i onih koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI).188 Međutim, dokazi iz CHARISMA (Studija da se procjeni poboljšanje u terapiji poboljšavanjem inhibicije trombocita sa trombolizom-prasugrelom u infarktu miokarda) studija, ukazuje da klopidogrel dodat aspirinu može imati štetan efekat kod pacijenata sa uznapredovalom nefropatijom.190 U više efikasne P2Y12 blokatore se uključuju prasugrel i tikagrelor, koji ima reverzibilan efekat.188 U TRITON-TIMI (Studija da se procjeni poboljšanje u terapijskom ishodu kroz optimiziranje inhibicije trombocita sa prasugrel-trombolizom u infarkti miokarda) 38, prasugrel je pokazao superiornost u odnsou na na klopidogrel u post -ACS prevenciji rekurentnih ishemičnih događaja; međutim prasugrel je nosio rizik od povećane tromboze u infarktu miokarda (TIMI) velikog krvarenja.191 Tikagrelor je takođe bio više efikasan nego klopidogrel u smanjenju 12-mjesečnog mortaliteta poslije –ACS, 193 i smanjenja ishemičnih događaja kod pacijenata sa DM bez povećanja krvarenja.194 Tikakrelor je bio superiorniji u odnosu na klopidogrel u ACS sa renalnim oštećenjem195 Nema ubjedljivog dokaza da su klopidogrel ili novi lijekovi išta više ili manje efikasni u prisustvu DM nego bez njega.188

|  |
| --- |
| Preporuke za antiagregacionu terapiju kod pacijenata sa dijebetesom |
| Antiagregaciona terapija kod pacijenata sa dijabetesom |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Antiagreagciona terapija sa aspirinom kod pacijenata sa DM sa malim rizikom od CVD se ne preporučuje.  | III | A | 184-186 |
| Antiagregaciona terapija za primarnu prevenciju se može razmotriti kod visokorizičnih pacijenata sa DM na individualnoj bazi.  | IIb | C | - |
| Aspirin u dozi od 75-160 mg/dan se preporučuje kao sekundarna prevencija u DM.  | I | A | 182 |
| Blokator P2Y12 receptora je preporučen kod pacijenata sa DM i ACS tokom 1 godine i kod onih podvrgnutih PCI zbog ACS poželjno bi se trebali dati prasugrel ili tikagrelor.  | I | A | 188,189. 192, 194, 196 |
| Klopidogrel se preporučuje kao alteantivna antiagregaciona terapija u slučaju intolerancije na aspirin. | I | B | 192, 197 |
| ACS= akutni koronarni sindrom; CVD = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; PCI perkutana koronarana intervencija, A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

**4.6 Multifaktorijalni pristup**

Pacijentima sa poremećajem glukoze potrebna je rana procjena (i) riziko faktora (npr. životnih navika, uključujući pušenje, hipertenziju, i dislipidemiju): (ii) mikro-i makrovaskularnu bolest i autonomnu disfunkciju; (iii) komorbiditete (npr. srčana slabost i aritmije); (iv) prouzrokovana ishemija pomoću testa opterećena, stres ehokardiografija, ili scintigrafija miokarda i (v) miokarda vijabilnost i funkcija LV procjenjena pomoću eho-Dopplera i/ili magnetne rezonance.198 Nivo pouzdanosti testa opterećenja, stres ehokardiografije, ili miokardne scintigrafije je od posebnog značaj u detekciji ishemije u DM. Usputno mogu postojati visok prag bola zbog autonomne nervne disfunkcije, višesudna koronarna bolest, EKG abnormalnosti, koegzistencija PAD i upotreba više lijekova. Liječenje treba da bude ciljano (Tabela 2).

Vrijednost multifaktorijalnog tretmana kod pacijenata sa DM i ustanovljenom mikroalbuminurijom je demonstrirana od strane Steno 2 koja, koja je u visoko specijalizovanim uslovima, randomizirala 160 subjekata na one na intezivnoj, ciljanoj multifaktorijalno terapiji i na one konvencionalno liječene. Cilj u ciljano liječenoj grupi je bio HbA1c <6.5%, ukupni holesterol <4.5 mmol/l (175mg/dl), i krvni pritisak <130/80mm Hg. Svi pacijenti u ovoj grupi su dobili RAAS blokatore i aspirin u maloj dozi. Iako se ciljane vrijednosti nisu uvijek postigle u grupi intezivno liječenih, nihovo liječenje je bio znatno bolje. Ovo je rezultiralo u smanjenju mikrovaskularnih i makrovaskularnih događajima za otprilike 50% nakon 7.8 godina praćenja. Ciljani nivo holesterola je najefikasnije postignut čineći ulogu statina krucijalnom.199,200 Subsekventno, ciljana terapija je preporučena pacijentima u obje grupe, koje su praćene 13 godina. Do tog vremena, pacijenti inicijalno stavljeni u grupu intezivno liječenih su imali redukciju apsolutnog mortalita od 20% i HR za smrt, u poređenju sa konvencionalnom grupom, je bila 0,54 ( P< 0.02). Apsolutna redukcija u kardiovaskularnim događajima je bila 29%. Dodatno, postojala je značajno smanjenje dijabetične nefropatije i progresije retinopatije.74 Zdravstvena ekonomska analiza je izvjestila da je intezivno liječenje više isplativo nego konvencionalno.201Podaci iz Euro Heart Survey on Diabetes and Heart, predlažu multifaktorijalni pristup. Među 1425 pacijenata sa poznatim T2DM i CAD, 44% je dobilo sveobuhvatnu terapiju zasnovanu na dokazima (kombinacija aspirina, beta blokatora, RAAS inhibitora i statina). Pacijenti sa ovom kombinacijom su imali značajno manju smrtnost od svih uzroka (3.5 vs. 7.7%; P=0.001) i manje kombinovanih kardiovaskularnih događaja (11.6 vs. 14.7%, P = 0.05) nakon jednogodišnjeg praćenja.202

|  |
| --- |
| Tabela 2 Sumacija ciljeva za menadžment pacijenata sa dijabetes melitusom ili poremećenom glukoznom tolerancijom i koronarnom arterijskom bolešću |
| Krvni pritisak (mmHg) U slučaju nefropatije  | <140/85 Sistolni <130 |
| Glikemična kontrola HbA1c (%)a | Generalno < 7.0 (53 mmol/mol) Na individulanoj bazi <6.5-6.9% (48-52 mmol/l) |
| Lipidni profil mmol/l (mg/dl) LDL.holesterol  | Pacijenti sa veoma visokim rizikom <1.8mmol/l (<70mg/dl) ili smanjen za najmanje 50% Visoko rizični pacijenti <2.5 mmol/l (<100 mg/dl)  |
| Stabilizacija trombocita | Pacijenti sa CVD i DM ASA 75-160 mg/dan |
| Pušenje  | Prestanak pušenja obavezan; izbjegavati pasivno pušenje |
| Fizička aktivnost | Umjerena do izražene ≥150 min/sedmično |
| Težina | Ciljati stabilizaciju težine kod prekomjero teških i gojaznih pacijenata sa DM na osnovu balansa kalorija, i redukciji tjelsne težine kod pojedinaca sa IGT kako bi se prevenirao razvoj T2DM |
| Navike u ishrani Unos masti (% prcenat unosa)UkupnoSaturisane Monosaturisane masne kiselineUnos vlakana | <35%<10%>10%>40g/dan (ili 20g/1000 Kcal/dan) |
| CVD= kardiovaskularna bolest; DM= dijabetes melitus; HbA1c= glikozilirani hemoglobin; IGT = oštećena tolerancija glukoze; LDL= lipoproteini niske gustine; T2DM= dijabetes melitus tip 2; a Diabtes Control and Complication Trial standard. |

|  |
| --- |
| Preporuke za multifaktorijalni menadžment faktora rizika |
| Muktifaktorijalni menadžment faktora rizika |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Trebala bi se razmotriti stratifikacija rizika kao dio evaluacije pacijenta sa DM i IGT  | IIa | C | - |
| Kardiovaskularna procjena rizika se preporučuje kod ljudi sa DM i IGT kao baza za multifaktorijalni menadžment  | I | B | 74,202 |
| Ciljevi terapije, kako su oni izlistani u Tabeli 2, trebali bi se razmotriti kod pacijenata sa DM i IGT i sa CVD.  | IIa | B | 74, 202 |
| CVD = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; IGT= oštećena tolerancija glukoze.A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

 **5. Menadžment stabilne i nestabilne bolesti koronarnih arterija**

**5.1 Medikamentozni menadžment bolesti koronarnih arterija**

Pacijentima sa CAD, bez ranije poznatih problema sa glukozom, trebalo bi ponovo odrediti glikemični status. Povišenim nivoom HbA1c i FPG može se ustanoviti dijagnoza DM,203 ali i normalna vrijednost ne isključuje abnormalnosti glukoze. Prema tome, odgovarajući skrining metod je OGTT,2,21 koji se ne bi trebao raditi ranije nego 4-5 dana poslije ACS kako bi se minimizirali lažno pozitivni rezultati.204,205 Mortalitet unutar bolnice, kao i dugoročni mortalitet nakon MI je opao ali ishod je i dalje slab u DM, vjerovatno zbog visoke prevelence komplikacija i nedostatka liječenja zasnovanog na dokazima.206,207 Dostupne informacije favorizuju proporcionalno sličnu efikasnost menadžmenta kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa i bez DM, zbog njihovog apsolutnog povišenog rizika, broj koji se treba liječiti (number needed to treat-NNT) kako bi se izbjegao kardiovaskularni događaj je manji kod pacijenata sa DM.202

**5.1.1 Farmakološki tretman**

**β- Adrenergički blokatori.** Kao što je naglašeno u trenutnim Evropskim smjernicama β-blokatori su primjenjivi za čitav spektar CAD sa različitim nivoima preporuka i različitim nivoima dokaza.208-212 β-Blokatori otklanjaju simptome miokardne ishemije (angina pektoris) kod pacijenata sa stabilnom CAD i mogu da pruže prognostičke benefite, što je sugerisano od strane retrospektivne analize placebom kontrolisanih studija.209 β-Blokatori su efikasni u poboljšanju prognoze kod pacijenata sa DM nakon što su imali MI smanjujući vjerovatnoću reinfarkta, iznenadne smrti i ventrikularnih aritmija.213,214 β-blokatori mogu da imaju negativan metabolički efakat povećavajući IR i maskiranjem simptoma hipoglikemije, čini se da postoji razlika između nevazodilatirajućih, β-1-antagonista (npr. metoprolol i atenolol) i β-blokatora sa vazodilatirajućim osobinama (npr. β/α-adrenoblokatori, karvedilol i labetolol i β1-blokatora koji moduliraju NO sintezu, kao što je nebivolol).215 Sveukupno, pozitivni efekti β-blokade na prognozu značajno nadmašuju negativan efekat na metabolizam glukoze.

**Blokatori renin-angiotenzin-aldosteron sistema.** Liječenje sa ACE-I ili ARB trebalo bi biti započeto tokom hospitalizacije zbog ACS i nastavljeno kod pacijenata sa DM i LVEF < 40%, hipertenzijom, ili hroničnom bolešću bubrega,208,210,211 i smatrano kod svih pacijenata sa infarktom miokarda sa ST- elevacijom (STEMI). Pacijentima sa DM i stabilnom CAD se takođe preporučuje da dobiju ACE-I.209 The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) studija je pokazala 25% redukciju u MI, moždanom udaru, ili kardiovaskularne smrti za pacijente sa poznatom vaskularnom bolešću ili DM, randomiziranih na placebo ili ramipril. Otkriće je bilo konzistentno sa preodređenom subgrupom pacijenta sa DM.216 Proporcionalno sličan trend prema benefitima je primjećen u subgrupi koju su činili pacijenti sa DM u EUropean trial on reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease.

(EUROPA).217 U ONTARGET studiji, telmisartan je bio ekvivalentan ramiprilu što se tiče primarne strukture smrti od kardiovaskularnog uzroka, MI, moždanog udara ili hospitalizacija od srčane slabosti, dok je kombinovanje ova dva lijeka dalo neželjena dejstva bez daljih benefita.134

**Lijekovi koji snižavaju masnoće.** Povoljni efekti statina su ustanovljeni kako je to opisano (vidi 4.4.1).

**Nitrati i blokatori kalcijumskih kanala.** Ne postoje dokazi za prognostički uticaj nitrata ali se mogu koristiti za otklanjanje simptoma.208,210,211

**Blokatori kalcijumskih kanala** su efikasni u smanjivanju ishemičnih simptoma, i verapamil i diltiazem mogu da preveniraju reinfarkt i smart.208-211 Ovi lijekovi mogu biti odgovarajući za dugoročnu upotrebu kod pacijenata bez srčane slabosti, kao alternativa β-blokatorima ili kada β-blokatori mogu biti manje atraktivan izbor, npr. zbog opstruktivne bolesti disjanih puteva. Kombinacija ovih lijekova i β-blokatora bi se trabala izbjegavati kod bradikardije, poremećaja atrioventrikularnog sprovođenja ili kompromitovane funkcije LV. Alternativa je korišćenje dihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala, kao što je amlodipin, felodipin ili nikardipin.

**Ivabradin.** Specifičan lijek, djelotvoran za snižavanje srčane frekvence i smanjivanje angine, inhibira If struju-primarni modulator spontane dijastolne depolarizacije u sinusnom čvoru. Ivabradin je indikovan u liječenju hronične stabilne angine kod CAD pacijenata sa kontraindikacijama ili intolerancijom na β-blokatore ako pacijent ostane simptomatičan ili ima srčanu frekevencu ˃ 70/min, posebno ako takođe postoji disfunkcija LV. Može biti korišćena kod izabranih pacijenata koji nemaju ACS sa ST elevacijom, u slučaju intolerancije na β-blokatore ili nedovoljnog smanjivanja srčane frekvence uprkos maksimalnoj tolerisanoj dozi β-blokatora.209,210

**Antiagreagacioni i antitrombotski lijekovi .** U sekundrarnoj prevenciji, antiagregaciona terapija u formi nisko doznog aspirina (75-160 mg) ili klopidogrel (odvojeno ili u kombinaciji) smanuje rizik od moždanog udara, MI, ili vaskularne smrti iako su benefiti manji u DM (vidi 4.5.1).218 Tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor), smanjuju kardiovaskularne događaje kada se dodaju aspirinu kod pacijenata sa ACS.196,208,211 U Clopidogrel vs.Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) study, godišnja stopa događaja u DM je bila 15.6% sa klopidogrelom i 17.7% sa aspirinom, tj. apsolutna redukcija rizika od 2.1% , koja odgovara relativnom riziku od 13% sa manje krvarenja. Zbog povećane stope događaja kod pacijenata sa DM, apsolutni benefit klopidogrela je pojačan.197 U TRITON, DM subjekti su težili ka većem smanjenju ishemičnih događaja sa prasugrelom nego klopidogrelom, bez povećanja velikih krvarenja.192

**5.1.2 Kontrola glukoze u akutnom koronarnom sindromu**

Povišen PG tokom ACS je povezan sa ozbiljnijom prognozom u DM.219-223 Glikemijska kontrola je testirana u Dibetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 1 i 2 and Hyperglicaemia: Intesive Insulin Infusion in Infaction (HI-5) studiji.224,225,226 Prva DIGAMI studija randomizirala je 620 pacijenata sa DM i akutnim MI na one sa ≥ 24h insulin-glukoznim infuzijama praćenih sa multidoznim insulinom, i na one na rutinskoj terapiji za snižavanje glukoze.224 Mortalitet nakon 3.4 godine je bio 33% u grupi sa insulinom i 44% (P= 0.011) u kontrolnoj grupi.227 Nasuprot tome, DIGAMI 2 nije uspio da pokaže prognostičke benefite,225 i prihvatljivo objašnjenje za ovo je da je HbA1c na prijemu pao za 1.5% sa više startne vrijednosti od 9.1% u DIGAMI1,224,228 u poređenju sa padom od samo 0.5% sa vrijednosti od 8.3% u DIGAMI 2.225 Dodatno, upotreba β-blokatora, statina i revaskularizacija je bila ekstenzivnija u DIGAMI2. Razlika u nivou glukoze između kontrolne i insulinske grupe u HI-5 studiji je takođe bio mali i nije bilo redukcije u mortalitetu sa insulinom.226 Izvučeni podaci iz tri studije su potvrdili da infuzije glukoze i insulina nisu smanjile mortalitet u odsustvu glukozne kontrole kod pacijenata sa akutnim MI i DM (RR 1.07; P= 0.547).229 The Heart2D (Hyperlicaemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus) upoređivala je efekte prandijalne (prije jela insulin tri puta na dan; n= 557) vs. bazalna glikemijska kontrola (dugodjelujući inzulin jednom ili dvaput dnevno; n= 558) na kardiovaskularne događaje u T2DM. Ciljevi su bili, postprandijalni nivo glukoze od 7.5 mmol/l (135/mg/dl) i FPG od 6.7 mmol/l /121 mg/dl), respektivno. Studija je stopirana nakon prosječnog praćenja od 963 dana, zbog nedovojne efikasnosti.94

Neke studije registara su sugeriale da postoji J ili U oblik povezanosti PG i prognoze,220,222,223 sa implikacijom da i hipoglikemija i hiperglikemija nisu poželjne. Kompnezatotorni mehanizam indukovan hipoglikemijom, kao što je povišeno oslobađanje kateholamina, može da pogorša ishemiju miokarda i provocira aritmije,230,231 Nedavni podaci ukazuju da epizode hipoglikemije identifikuju pacijente u riziku od drugih stanja (npr. srčana slabost, renalna disfunkcija i malnutricija) i hipoglikemija ne ostaje kao nezavisan faktor rizika nakon korekcije ovakvih varijabli.232,233

Razuman zaključak će DM i akutni MI imati benefit od glikemijske kontrole ako je hiperglikemija signifikantna (˃ 10 mmol/l ili 180 mg/dl). Približavanje prema normoglikemiji, sa manje strogim ciljem kod onih sa teškim komorbiditetima, je razuman cilj ali tačan cilj još ostaje da se definiše. Insulinske infuzije su najefikasniji put da se postigne kontrola glikemije pod ovim okolnostima.

|  |
| --- |
| Preporuke za menadžment pacijenata sa stabilnom i nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću i dijabetesom |
| Menadžment pacijenata sa stabilnom i nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću i dijabetesom |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Preporučeno je da se pacijenti sa CVD ispitaju u vezi sa mogućim poremećajem metabolizma glukoze. | I | A | 234,235 |
| Trebali bi se razmotriti beta-blokatori kako bi se smanji mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa DM i ACS.  | IIa | B | 213,214 |
| ACE-I ili ARBs su indikovani kod pacijenata sa DM i CAD kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja.  | I | A | 134, 216, 217 |
| Terapija statinima je indikovana kod pacijenata sa DM i CAD kako bi se smanji rizik od kardivaskularnih događaja.  | I | A | 143 |
| Aspirin je indikovan kod pacijenata sa DM i CAD kako bi se redukovao rizik od kardiovaskularnih događaja. | I | A | 186, 218 |
| Inhibicija P2Y12 receptora trombocita se preporučuje kod pacijenata sa DM i ACS kao dodatak aspirinu  | I | A | 192, 194, 196, 197, 208, 211 |
| Kontrola glukoze bazirana na isnulinu trebala bi se razmotriti kod pacijenata sa ACS sa značajnom hiperglikemijom (>10 mmol/l ili 180 >mg/dl) sa ciljevima prilagođenim mogućim prisutnim komorbiditetima.  | IIa | C | - |
| Glikemijska kontrola koja se može postići različitim lijekovima za snižavanje glukoze, trebala bi se razmotriti kod pacijenata sa DM i ACS.  | IIa | B | 224, 226, 228 |
| ACE-I= inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; ACS= akutni koronarni sindrom; ADP= adenozin difosfat; ARB= blokatori angiotenzinskih receptora; CAD= koronarno arterijska bolest; CVD = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; PCI perkutana koronarana intervencija, A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

**5.2 Revaskularizacija**

Četvrtina vaskularnih revaskularizacija se radi kod DM, i one su pod izazovom zbog više difuzne zastupljenosti ateroskleroze epikardnih sudova, veće sklonosti da se razvije restenoza nakon PCI i okluzije grafta vene safene nakon bajpas graft hirurgije koronarnih arterija (CABG), i uporne aterosklerotske progresije koja izaziva nove stenoze.236 Ovo rezultira u višem riziku i dugoročnom mortalitetu nego kod pacijenata koji nemaju DM, nezavisno od modaliteta revaskularizacije.237

**5.2.1 Revaskularizacija miokarda kod stabilne i nestabilne koronarne arterijske bolesti**

Stabilna bolest koronarnih arterija. Randomizirano poređenje revaskularizacije miokarda- bilo sa CABG ili PCI – u odnosu na optimaln medikamentozni tretman (OMT), kod pacijenata sa DM koji se smatraju odgovarajućim za ovaj pristup, obavljeno je u Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) studija.238 Nakon pet godina, nikakve značajne razlike nisu primjećene zajedničkim krajnjim tačkama istraživanja, smrti, MI, moždanog udara između OMT (12%) i revaskularizacijone (12%) grupe. U hiruškoj grupi, izostanak glavnih srčanih i cerebrovaskularnih neželjenih efekta (MACCE) je bio značajno viši sa CABG (78%) nego samo sa OMT (70%; P = 0.01), ali nije bilo razlike u preživljavanju (CABG 86%; OMT 84%; P = 0.33). U PCI grupi, napravljenoj od pacijenata sa manje izraženom CAD nego u CABG grupi, nije bilo značajne razlike u MACCE ili preživljavanju između PCI i OMT. Tokom narednog praćenja, 38% pacijenata koji su određeni za OMT, podvrgnuli su se barem jednoj revaskularizaciji zbog simptomatskih razloga, u odnosu na 20% u grupi revaskularizovanih, što je pokazalo da je incijalna konzervativna strategija sa OMT uštedila oko 80% intervencija tokom narednih 5 godina. Sveukupno, osim u specifičnim slučajevima kao što je stenoza lijeve glavne koronarne arterije ≥ 50%, stenoza proksimalne LAD, ili trosudovna bolest sa oštećenom funkcijom LV, revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa DM nije poboljšala preživljavanje, u odnosu na medikamentoznu terrapiju. Vrijedno je pomena da su pacijenti bili isključivani ako su zahtjevali neposrednu revaskularizaciju ili su imali koronarnu bolest lijeve glavne grane, nivo kreatinina > 2.0 mg/dl (>177μmol/l), HbA1c >13.0%, Klasu III- IV srčane insuficijencije ili im je urađen PCI ili CABG unutar zadnjih 12 mjeseci.

Akutni koronarni sindrom. Nije primjećena nikakva veza između između efekata revaskularizacije miokarda i prisustva DM u studijama o ACS sa ST- elevacijom. Rana invazivna strategija je popravila u ukupnoj populaciji, sa većim benefitom za pacijente sa DM u Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Coneravative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TACTICS-TIMI 18) studiji.239-241 Kod STEMI pacijenata, u izdvojenoj analizi individualnih podataka pacijenata, iz 19 RCTs koje su poredile primarnu PCI sa fibrinolizom, pokazala je da su pacijenti sa DM tretiranu sa reperfuzionom terapijom imali povećan mortalitet, u odnosu na one bez DM. Benefiti primarne PCI, u odnosu fibrinolizu su, međutim, bili isti kako kod pacijenata sa tako i onih bez DM.242 Pacijenti sa DM su imali značajno odlaganje započinjanja reperfuzione terapije i duže vrijeme ishemije, ali redukcija 30-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata podvrgnutoj primarnoj PCI, je bila najizraženija u ovoj grupi. Zbog višeg apsolutnog rizika, NNT da bi se sačuvao nečiji život unutar 30 dana je bio značajno niži za DM (NNT 17; 95% CI 11-28) nego kod pacijenata bez DM (NNT 48; 95% CI 37-60).

**5.2.2 Tip intervencije: koronarni bajpas graft vs. perkutana intervencija**

Meta-analiza bazirana na individualnim podacima, iz 10 RCTs koja poredi oba tipa revaskularizacije, sugerisala je značajnu prednost u preživljavanju za CABG u pacijenata sa DM.237 Petogodišnji mortalitet je bio 20% sa PCI, u poređenju sa 12% sa CABG (OR 0.7; 95% CI 0.6-0.9), dok nikakva razlika nije nađena za pacijente bez DM. Specifično poređenje efikasnosti i sigurnosti za PCI i CABG kod pacijenata sa DM je izvedeno u Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) studija.243 Uvođenje stenta sa oslobađajućim lijekom (DES), koincidiralo je sa periodom sprovođena studije, dovodeći do mješane upotrebe golog metelnog stenta (BMS) (31%) i DES (69%). Nakon jedne godine nije bilo značajno više stope smrti od MI, moždanog udara (pokrenut većeom stopom MI), i značajno višim stopama ponovljenih revaskularizacija u PCI grupi (2 vs. 12% P< 0.001).

Literatura o CABG vs. PCI je zbunjena pristrasnošču urednika u registrima, trenutnim razvojem DES i – osim FREEDOM studije- nedostatkom prospektivnih RCTs. Implikacija je da je većina dostupnih informacija zasnovana na subgrupnoj analizi studija u kojoj pacijenata sa DM može da bude malo ili su selektovani. Kao posljedica povećanog broja ponovljenih revaskularizacija u SYNergy between percutaneous of increased repeat revascularisation in the TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) studiji,244 izvedenoj u eri DES (koristeći paklitaksel oslobađajuće stentove), stopa MACCE nakon jedne godine bila je dvostruko većai sa PCI, u poređenju sa CABG. Nakon 5 godina, stope praćenih MACCE su bile značajno veće kod DM, kada se porede PCI sa CABG (PCI 46% vs. CABG 14.6%; P < 0.001), kao i za ponovljenu revaskularizaciju (PCI 35.3% vs. CABG 14.6%; P < 0.001). Nije bilo razlike u sastavu svih uzroka mortaliteta/ moždanog udara/MI (PCI 23.9% vs.CABG 19.1%; P = 0.26). Zaključeno je da, iako je PCI potencijalna opcija za liječenje kod pacijenata sa manje kompleksnim lezijama, CABG bi trebao da bude opcija za revaskularizaciju za pacijente sa DM sa bolešću koja ima komplesnu anatomiju.245 Podaci dobijeni iz skorašnjih registara podržavaju bolji ishod za DM tretiran sa CABG, u poređenju sa DES, čak i po pitanju mortaliteta, na račun više stope moždanih udara sa CABG.246 U analizi 86 244 pacijenta ≥ 65 godina starosti koji su podvrgnuti CABG i 103 549 pacijenta koji su podvrgnuti PCI od 2004 do 2008, četvorogodišnje preživljavanje je bilo zančajno veće sa urađenom hirurgijom i povezanost hirurgije sa poboljšanim preživljavanjem je bilo najizraženije u grubi dijabetičara tretiranih insulinom.247

FREEDOM studija je randomizirala je 1900 pacijenata, od kojih je većina bila sa trosudovnom bolešću, na one tretirane sa CABG ili PCI sa sakrolimus oslobađajućim stentom i paklitaksel oslobađajućim stentom. Svima je propisana terapija koja se trenutno preporučuje za kontrolu LDL-C, sistolni BP i HbA1c. Primarni rezultati su se sastojali od ukupnog moratliteta i nefatalnog MI i moždanog udara. Nakon medijane od 3.8 godina, primarni ishod se javljao učestalije u PCI grupi (P= 0.005), sa petogodišnjom stopom od 26.6%, u poređenju sa 18.7% u CABG grupi. Benefiti CABG su bili vođeni razlikom i u MI (P< 0.001) i mortalitetu (P= 0.049). Zaključeno je da je CABG superiorniji u odnosu na PCI za pacijente sa DM i uznapredovalom CAD (Figure 3). Nije bilo značajne interakcije bazirane na SYNTAX skoru, jer je apsolutna razlika u primarnoj krajnjoj tački između PCI i CABG, bila slična kod pacijenata sa malim, umjerenim i visokim SYNTAX skorom. Obzirom na širok varijabilitet uklučenih u Future Revascularisation Evaluatin in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM), studiju, ona predstavlja stvarnu svjetsku praksu. Dalje analize su otkrile da, u poređenju sa PCI, CABG bila isplativa strategija.248,249 Individualna procjena rizika i razgovor sa pacijentom je obavezan prije nego se odluči koja će se procedura uraditi.212



**5.2.3 Specifični aspekti perkutane i hiruške revskularizacije u dijabetesu melitusu**

DIABETES studija (dijabetes i sakrolimus- oslobađajući stent studija), demonstrirala je zanačajnu redukciju u revaskularizaciji ciljanih krvnih sudova u pacijenata sa DM, tretiranih sa sakrolimus oslobađajućim stentovima (7%) vs. BMS (31%).250 Otkrića su dobila dalju podršku od meta-analize 35 studija koje su poredile DES sa BMS,251 koji su pokazali sličnu efikasnost sakrolimus oslobađajućih stentova i paklitaksel oslobađajućih stentova i to (OR 0.29 za sakrolimus; 0.38 za paklitaksel), obezbjedio dvojnu antiagregacionu terapiju nakon implantacije DES bila je nastavljena >6 mjeseci. Rizik od smrti povezan sa sakrolimus oslobađajućim stentovima bio je više od dva puta povećan nego kod BMS u osam studija sa dvojnom antiagregacionom terapijom tokom manje od šest mjeseci. Nasuprot tome, nije bilo povezanog rizika sa upotrebom DES u 27 studija sa dvojnom antiagregacionom terapijom zastupljenom tokom duže od šest mjeseci.

Analiza National Heart, Lung i Blood Institute Dynamic Registry podataka, otkrila je, da u poređenju sa BMS, DES su bili povezani sa manjim brojem ponovljenih revaskularizacija- na sličan obim u grupi sa DM tretiranoj insulinom kao i u grupi koja nije tretirana insulinom.252 Konačno, druga generacija everolimus oslobađajućih stentova nisu bile superiornije u smislu insuficijencije ciljanih lezija nakon jedne godine praćenja u naizmjeničnom poređenju sa paklitaksel oslobađajućim stentovima, dok su zotarolimus oslobađajući stentovi bili inferiorniji u odnosu na sakrolimus oslobađajuće stentove kod pacijenata sa DM.153,254

Antiagreagaciono liječenje u pacijenata koji imaju DM koji se podvrgavaju koronarnoj revaskularizaciji radi stabilne angine pektoris ili ACS ne razlikuje se od onog kod pacijenata bez DM.255-257 Inicijalna istraživanja glikoproteinskih inhibitora IIb/Iia receptora, prijavila su interakciju kod DM, ali ovo nije potvrđeno u nedavnoj Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regiment: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT 2) studiji.258 Prasugrel je superiorniji od klopidogrela u redukciji krajnjeg shoda u smislu kardiovaskularne smrti ili MI ili moždanog udara bez ekscesivnog velikog krvarenje. Slično, tikagrelor, u poređenju sa klopidogreom u PLATO ( Platelet inhibition and patient outcomes) studija, smanjila je stopu ishemičnih događaja kod pacijenata sa ACS, nezavisno od prisustva DM, bez povećanja glavnih krvarećih događaja.192,194

Pacijenti sa DM koji se podvrgavaju CABG često zahtjevaju višebrojne graftove. Ne postoje randomizirani dokazi koji se tiču upotrebe jedne vs. dvije toraklne arterije (ITA) za kanalizaciju u DM. Iako opservacioni podaci sugerišu da korišćenje bilateralne ITA kanalizacije popravlja ishod pacijenata bez kopromitacije sternalne stabilnosti, o korišćenju bilaterlne ITA kanalizacije se još uvijek raspravlja, obzirom na višu prevalencu infekcije rana i medijastinitisa kod pacijenata sa DM.259 Nedavna meta-analiza je pokazala da ITA žetva pomoću skeletonizacije (bez satelitskih vena i fascija) smanjuje rizik od sternalne infekcije rane kod pacijenata sa DM koji se podvragavaju bilateralnom ITA graftingu,260 iako nema randomiziranih studija na ovim subjektima.

|  |
| --- |
| Preporuke za koronarnu revaskularizaciju pacijenata sa dijabetesom |
| Koronarna revaskularizacija pacijenata sa dijabetesom |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Trebao bi se razmotriti optimalni medimanetozni tretman kao tretman izbora kod pacijenata sa stabilnom CAD i DM osim ako ne postoje velika područja ishemije ili značajna stenoza lijeve glave ili prokismalne LAD. | IIa | B | 238 |
| CABG se preporučuje kod pacijenata sa DM i sa višesudovnom ili komplesnom (SYNTAX skor >22) CAD kako bi se popravilo preživljavanje slobodno od glavnih kardiovaskularnih događaja.  | I | A | 237, 238, 244, 246, 248, 266 |
| Može se razmotriti PCI radi kontrole simptoma kao alternativa CABG-u kod pacijenata sa DM i manje kompleksnom višesudovnom CAD (SYNTAX skor ≤22) u slučaju potrebe za revaskularizacijom. | IIb | B | 246, 267, 268 |
| Primarna PCI se preporučuje u odnosu na fibrinolizu kod pacijenata sa DM a koji se prezentuju sa STEMI ako se uradi u peporučenom vremenskom okviru.  | I | B | 242 |
| Kod pacijenata sa DM koji su podvrgnuti PCI, preporučuje se prije DES nego BMS, kako bi se smanjio rizik. | I | A | 247, 269 |
| Renalna funkcija bi se trebala pažljivo pratiti nakon koronarne angiografije/PCI kod svih pacijenata na metforminu.  | I | C | - |
| Kod pogoršanja renalne funkcije pacijenata koji koriste metformin, a koji treba da se podvrgnu koronarnoj angiografiji/PCI preporuka je da se tretman odloži za 24h ili dok se bubrežna funkcija ne vrati na pređašnji nivo.  | I | C | - |
| BMS= goli stent; CABG= koronarno arterijski bajpas graft; CAD= koronarno arterijska bolest; DES= stent sa oslobađajućim lijekom; CVD = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; LAD= lijeva prednja descendentna koronarna arterija; PCI perkutana koronarana intervencija; STEMI= infarkt miokarda sa ST-elevacijom. A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

**5.2.5 Tretman snižavanja glukoze i koronarna angiografija i intervencije**

Nekoliko studija se bavilo interakcijom između hipoglikemijskih lijekova i koronarne angiografije ili revaskularizacije miokarda u DM. Nema naučnih dokaza za čestu praksu stopiranja metformina prije angiografije ili PCI, i skorašnje preporuke su manje restriktivne.212 Prije nego stopirati metformin, razuman pristup bi bio povući metformin tokom 48h ako se pogorša renalne funkcija i dok se renalna funkcija ne povrati na svoj raniji nivo.

Opseravcioni podaci su prijavili zabrinutost zbog upotrebe sulfonilureje kod pacijenata koji se tretiraju sa primarnom PCI zbog akutnog MI; ovo nije potvrđeno pomoću *post hoc* analize DIGAMI-2 studija, iako je broj pacijenata koji se podvrgao primarnoj PCI u ovoj studiji bio nizak.261 Aritmije i ishemične komplikacije bile su manje učestale kod pacijenata koji su primali gliklazid/glimepirid.262 Tiazolidindioni mogu biti povezani sa manjom restenozom nakon PCI sa BMS,263 ali nose povećan rizik od srčane slabosti zbog retencije tečnosti.

Nijedna studija nije demonstrirala da insulin ili insulin-glukoza-kalijum (GIK) poboljšavaju ishod PCI nakon STEMI. Opservacioni podaci u CABG sugerišu da je kontinuirana intravenozna infuzija insulina koja postiže umjereno usku glikemijsku kontrolu (6.6-9.9 mmlo/l ili 120-180 mg/dl) nezavisno povezana sa manjim mortalitetom i glavnim komplikacijama, nego što je to primjećeno nakon uže (<6.6 mmol/l ili <120 mg/dl) ili labavije (>9.9 mmol/l ili >180 mg/dl) glikemijske kontrole.264 U BARI 2D studiji, ishodi su bili slični kod pacijenata koji su dobijali insulinsku senzitizacija vs. davanje insulina, kako bi se kontrolisala glukoza u krvi. U CABG stratumu, insulinska upotreba je bila povezana sa više kardiovaskularnih događaja nego insulinska senzitizacija.238,265

**6. Srčana insuficijencija i dijabetes**

**6.1 Srčana insuficijencija u tipu 2 dijabetesa**

**Prevalenca i incidenca srčane insuficijencije u tipu 2 dijabetesa melitusa**

Prevalenca srčane insuficijencije u opštoj populaciji je 1-4%, a 0.3-0.5% pacijenata imaju i srčanu insuficijenciju i T2DM. Studije populacija koje imaju srčanu insuficijenciju otkrivaju prevalencu T2DM od 12-30%, koja se povećava sa godinama.270,271 U Framingamskoj studiji, relativni rizik od srčane insuficijencije, podešen prema godinama, kod pacijenata sa T2DM (starosti 45-74 godine) bio je 2.2 za muškarce i 5.3 za žene.272 Visoka incidenca srčane insuficijencije kod pacijenata sa T2DM bila je potvrđena u National Health and Nutrition Examination Survey, sa HR od 1.85 (95% CI 1.51-2.28) u T2DM u poređenju sa pacijentima bez DM.273 Boonman-de Winter et al.274 su proučavali 581 pacijenta sa T2DM (starosti >60 godina) te su prijavili da je 28% imalo od ranije nepoznatu srčanu insuficijenciju. Prevalenca se brzo povećavala sa godinama, i srčana insuficijencija sa očuvanom ejakcionom frakcijom lijeve komore (LVEF) je bila učestalija kod žena nego muškaraca. Disfunkcija lijevog ventrikula (LV) je bila dijagnostikovana u 26% a dijastolna difunkcija u 25%.

**Prevalenca i incidenca dijabetesa melitusa u srčanoj insuficijenciji.**

Prevalenca dijabetesa melitusa u opštoj populciji je 6-8%..10 Viša je kod subjekata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom (12-30%) povećavajući se prema 40% među hospitalizovanim pacijentima.275 U populaciji starijih Italijana, javljanje DM de novo se dogodilo u 29% slučajeva tokom 3 godine praćenja, u poređenju sa 18% u kontrolnoj grupi pacijenata koji nisu imali srčanu insuficijenciju.276 Kada su praćeni subjekti u Reykjavik studiji, koji su imali dvije ili više posjeta tokom 30 godina, DM i srčana insuficijencija nisu bili nezavisni prediktori jedno drugom, iako su glukoza natašte i indeks tjeslesne mase (BMI) bili značajni faktori rizika i za poremećaj glukoze i za srčanu insuficijenciju.277

**Dijabetesna kardiomiopatija:** Dugotrajna hiperglikemija može nezavisno uticati na tkivo srca i redukciju distenzibilnosti LV-rani znak DM kardiomiopatije-može se rano otkriti tokom postojanja DM.278 Učestlo istovremeno postojanje hipertenzije i DM čini da je teško izolovati doprinos glukometaboličkog stanja razvoju dijastolne disfunkcije. Patogenetski mehanizmi uključuju akumulaciju naprednih produkata glikozilacije, formiranje kolagena i intersticijalne fibroze, što vodi oštećenju kalcijumske homeostaze i oštećenom insulinskom signaliziranju miokarda, što sve dovodi do smanjena relaksacije i distenzibilnosti miokarda.279,280

Dijastolna disfunkcija je identifikovana kvantitativnom procjenom dijastolnih parametara LV, korišćenjem konvencionalnih Doppler parametra transmitralnog utoka krvi i tkivnog Dopplera mitralnog prstena.281

**6.2 Morbiditet i mortalitet**

Srčana insuficijencija je glavni uzrok hospitalizacija kod pacijenata sa T2DM u Hypertension,Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril (DIABHYCAR) studiji, koja je istraživala hospitalizacije kod pacijenata sa T2DM sa albuminurijom.282 Na drugu ruku, T2DM je povećao rizik od hospitalzacija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u BEta blocker Stroke studiji (BEST)283 (RR 1.16; P= 0.027). U Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF),284 pacijenti sa srčanom insuficijencijom i T2DM su imali 1-godišnje hospitalizaciju 31%, u poređenju sa 24% onih koji nisu imali DM. U DIABHYCAR studiji, kombinacija srčane insuficijencije i T2DM je rezultirala stopom mortaliteta 12 puta većom od one kod pacijenata sa T2DM ali bez srčane insuficijencije (36 vs. 3%).282 BEST i Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)283,285 je izvjestila da je T2DM nezavisan prediktor mortaliteta, uglavnom kod ishemične srčane insuficijencije.

**6.3 Farmakološki tretman**

**Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatori angitenzinskih receptora** poboljšavaju simptomei smanjuju mortalitet i indikovani su u T2DM i srčanoj insuficijenciji. U SOLVD studiji, ACE-I enalpril značajno je smanjio mortalitet kod pacijenata sa DM sa srčanom insuficijencijom.285 Redukcija rizika od mortaliteta u grupi pacijenata koji su dobijali visoku dozu vs. nisku dozu lizinoprila, bila je 14% u grupi koja je imala DM a 6% u grupi bez DM u Assessement of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) studija.286 Subgrupna analiza kliničkih studija ukazuje da je povoljni efekat ARBs ekvivalentan onome ACE-Is,287-290 ARB prema tome mogu biti korišćeni kao alternativa kod pacijenata koji ne tolerišu ACE-I. ACE-I i ARB se ne bi trebali koristiti u kombinaciji kod pacijenata sa LVEF <40%, koji ostaju simptomatski uprkos optimalnom tretmanu sa ACE-I i β-blokatorima. Prema ESC smjernicama za srčanu insuficijenciju iz 2012, takvim pacijntima i trebao biti propisan antagonista mineralokortikoidnih receptora (vidi ispod), koji uzrokuje veću redukciju morbiditeta i mortaliteta nego dodatak nekog ARB.281 Kada se koriste kod pacijenata sa DM, ACE-Is i ARBSs, obavezno je nadgledanje funkcije bubrega i kalijuma, jer je nefropatija česta.

**Beta blokatori**. Kao dodatak ACE-I (ili, ako se ne tolerišu, dodatak ARB) β-blokatori bi se trebali dati svim pacijentima sa LVF ≤40%. Subgrupna analiza MERIT-HF studije pokazala je da β-blokatori smanjuju mortalitet i primanje u bolnicu i poboljšavaju simptome, bez značajnih razlika u grupi pacjenata koji imaju DM i onoj bez DM.284 Dalje meta-analize glavnih studija o srčanoj insuficijenciji ukazuju da RR mortalitet kod pacijenata sa DM koji dobijaju β-blokatore bio značajno popravljen (0.84 vs. 0.72).291,292 β-Blokatori takođe redukuju hospitalizacije radi srčane insuficijencije i u grupi koja je imala DM i u onoj bez DM.283,284,293,294 Uprkos ovome, pojedinci sa T2DM imaju manje šanse da budu otpušteni iz bolnice sa β-blokatorom nego pacijenti bez DM sa srčanom insuficijencijom.295 β-lokatori koji se preporučuju u srčanoj insuficijenciji i T2DM su: sporooslobađaući metoprolol-sukcinat (MERIT-HF), bisoprolol [Cardiac Insufficienci Bisoprolol Study (CIBIS II)] i karvedilol [Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (Copernicus) and Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)].293,294,296,297

**Antagnosti mineralokortikoidnih receptora.** Male doze antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) su indikovane kod pacijenata sa perzistentnim simptomima [New York Heart Association (NYHA) Class II-IV] i LVEF ≤ 35%, i pored tretmana sa ACE-I (ili, ako ako se ne tolerišu ARB) i β-blokatorom.298 Povoljni efekti spirinolaktona i eplerona na mortalitet nisu se razlikovali među pacijentima sa i bez T2DM i sračnom insuficijencijom.299,300 Monitoring renalne funkcije je obavezan zbog visokog rizika od nefropatije kod DM.

**Diuretici.** Efekti diuretika na mortalitet i morbiditet nisu istraživani, ali ovi lijekovi su korisni za uklanjanje dispneje i edema kod srčane insuficijencije sa suviškom tečnosti, bez obzira na na ejakcionu frakciju (EF). Diuretici petlje se preferiraju nad tiazidnim diureticima, za koje je pokazano da podstiču hiperglikemiju.

**Ivabradin.** U placebo kontrolisanoj studiji od 6558 pacijenata (30% sa T2DM) sa srčanom insuficijencijom a koji su bili u sinusnom ritmu, i sa srčanom frkevnecom ≥ 70/min, ivabradin je demonstrirao značajno smanjenje u zajedničkom krajnjem ishodu u smislu kardiovaskularne smrti, i prijama u bolnicu zbog pogoršanja srčane insuficijencije. Povoljan efekat je bio sličan u prespecificiranoj grupnoj analizi pacijenata sa i bez DM.301

**6.4 Nefarmakološka terapija**

Srčana resinhronizaciona terapija i implantabilni kardioverter defibrilatori. Srčana resinhronizaciona terapija smanjuje mortalitet kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom III-IV, sa LVEF ≤ 35% uprkos optimalnom farmakološkom tretmanu, sa sinus ritmom i sa produženim trajanjem QRS (≥ 120-130ms).302 Nema razloga da se misli da bi efekat resinhronizacione terapije bio drugačiji kod pacijenata sa DM.

Srčana transplantacija je prihvatljiv tretman za krajnji stadijum srčane insuficijencije. Prisustvo DM nije kontraindikacija, ali se koriste strožiji kriteriji pri izboru. DM je bio nezavisan faktor rizika za smanjeno 10-godišnje preživljavanje u studiji registara 22 385 pacijenata između 1987 i 1999.303

**6.5 Tretman snižavanja glukoze**

Uticaj različitih lijekova za snižavanje glukoze kod pacijenata sa T2DM sa srčanom insuficijencijom, razmatran je od strane Gitt i saradnika.304 Jedini lijekovi koji su obrađivani u RCT su bili tiazolidindioni, dok je dokaz o drugim materijama u velikoj mjeri zasnovan na subgrupnoj analizi velikih intervencionalnih studija u sistolnoj srčanoj insuficijenciji, opservacionih studija i registara. Upotreba metformina se smatra da je kontraindikovana zbog zabrinutosti koja se tiče laktatne acidoze. Ovaj lijek je, međutim, povezan sa manjim mortalitetom, manjim brojem hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka, i manjim brojem neželjenih događaja.305,306 Kada se proučavala, akumulacija laktatne acidoze nije bila potvrđena.307 U studiji sa kontrolnom grupom koja je uključivala novodijagnostikovane pacijente sa srčanom insuficijencijom i DM, upotreba metformina [prilagođena OR 0.65 (0.48-0.87)] ili metformin sa ili bez drugih lijekova [0.72 (0.59-0.90)] bila je povezana sa manjim mortalitetom, dok su drugi lijekovi za smanjivanje glukoze ili insulin, bili neutralni u ovom pogledu.308

Preporuke o sulfonilureji i srčanoj insuficijenciji su bazirane na opservacionim podacima. Nije viđena veza između mortaliteta od sulfonilureje i srčane insuficijencije u UKPDS,70 ali u Saskatchewan Health bazi podataka, mortalitet (52 vs. 33%) i hospitalizacije (85 vs. 77%) su bile više među pacijentima tretiranim sa sulfonilurejom nego sa metforminom tokom prosječnih 2.5 godina praćenja.309 Slična razlika nije bila povrđena u drugoj studiji, koja je zaključila da nema asocijacije između sulfonilureje ili insulinske upotrebe i mortaliteta.307

Tiazolidindionima indukovana retencija kalijuma i ekspanzija volumena plazeme, i rezultujuća retencija tečnosti, mogu da provociraju ili pogoršaju srčanu insuficijenciju i prouzrokuju učestalost hopsitalizacija.99,310,311 Postoji nedostatak informacija o uticaju GLP-1 analoga ili DPP-4 inhibitora kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, iako eksperimentalna i rana klinička zapažanja ukazuju na povoljan efekat na perfomanse miokarda.312 Retrospektivna kohortna studija 16 417 pacijenata sa DM i primarnom dijagnozom srčane insuficijencije nije otkrila bilo kakvu vezu između upotrebe insulina i mortaliteta (HR 0.96; 95% CI 0.88-1.05) u poređenju sa nekoliko drugih klasa lijekova za snižavanje glukoze.307 U ORIGIN studiji, sa visokim CVD rizikom plus IFG, IGT ili T2DM primili su insulin galaržine ili standardnu njegu, koja je uglavnom uključivala tretman sa metforminom i sulfonilurejom. Tokom 6.2-godišnjeg perioda praćenja, nije bilo razlike u hospitalizacijama zbog srčane insuficijencije.89

|  |
| --- |
| Preporuke za menadžment srčane isnsuficijencije u dijabetesu |
| Menadžment srčane isnsuficijencije u dijabetesu |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| ACE-I su preporučeni pored β-blokatora, kod pacijenata sa sistolnom srčanom insuficijencijom i T2DM kako bi se smanjio mortalitet i hospitalizacije. | I | A | 284, 286, 292,313 |
| Kod pacijenata sa sistolnom srčanom insuficijencijom i T2DM, koji imaju jasnu intoleraciju na ACE-I zbog neželjenih efekata, ARB, mogu se koristit kao alterantiva ACE-I.  | I | A | 287-289 |
| Beta-blokator se preporučuje kao dodatak ACE-I (ili ARB ako se ACE-I ne podnosi) kod svih pacijenata sa sistonom sračnom insuficijencijom i T2DM kako bi se smanjio mortalitet i hospitalizacija.  | I | A | 284, 291, 293, 294, 296, 297 |
| MRA se preporučuju za sve pacijente sa perzistentnim simptomima (NYHA klasa II-IV) i (LVEF ≤35% pored tretmana sa ACE-I (ili ARB ako se ACE-I ne podnosi) i beta blokator, kako bi se smanjio rizik od hospitalizacije radi srčane slabosti i od prerane smrti.  | I | A | 290-300 |
| Dodatak ivabradina ACE-I, beta blokeru ili MRA može se razmotriti kod pacijenata koji imaju sinusni ritam sa T2DM sa srčanom slabošću i LVEF<40%, koji imaju perzistentne simptome (NYHA klasa II-IV) i srčanu frkevencu >70/min i pored optimalne dobro podnošene doze beta blokatora i pored ACE (ili ARB ako se ne podnosi ACE-I) i MRA.  | I | A | 247, 269 |
| Tiazolidindioni nebi se trebali koristit kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i sa T2DM jer retencija vode može pogoršati ili isprovocirati srčanu insuficijenciju.  | III | B | 99, 310, 311 |
| ACE-I= inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; ARB= blokatori angiotenzinskih receptora; LVEF= ejakciona frakcija lijevog ventrikula; MRAT= antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA= Njujorško udruženje za srce; T2DM= dijabetes melitus tip 2. A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

**7. Aritmije: atrijalna fibrilacija i iznenadna srčana smrt**

**7.1 Dijabetes melitus i atrijalna fibrilacija**

Individue sa atrijalnom fibrilacijom (AF) su u značajno povećanom riziku od moždanog udara i imaju dvostruko višu stopu mortaliteta od CVD, u poređenju sa onim pacijentima koji imaju sinus ritam.315,316 Istraživanje zajednice pokazalo je prisustvo DM kod 13% pacijenata sa AF,317 koji su djelili zajedničke predisponirajuće faktore, kao što je hipertenzija, ateroskleroza i gojaznost. U Manitoba studiji gdje je praćeno 3983 muškarca,318 DM je bio značajno povezan sa AF, sa relativnim rizokom od 1.82 u univarijantnoj analizi. U multivarijantnom modelu, povezanost sa DM nije bila značajna, što sugeriše da povećan rizik može biti povezan sa ishemičnom srčanom bolešću, hipertenzijom ili srčanom slabošću. Multicentrična studija 11 140 DM pacijenata, potvrdila je da je AF česta kod subjekata sa DM i demonstrirala je da, kada oni koegzistriraju, postoji viši rizik od svih uzroka smrti, kardiovaskularne smrti, moždanog udara, srčane slabosti.319 Ovi nalazi sugerišu da AF identifikuje subjekte sa DM koji će vjerovatno imati veću korist od agresivnog tretmana svih kardiovaskularnih faktora rizika. Radi toga što je AF simptomaska-ili blago simptomatska- u značajnoj proporciji (oko 30%) pacijenata, skrining za AF se može preporučiti kod odabranih grupa pacijenata sa T2DM gdje postoji bilo kakva sumnja na paroksizmalnu ili permanentnu AF, pomoću palpacije pulsa, 12-kanalnog EKG-a ili Holter snimanja.

**Dijabetes i rizik od moždanog udara u atrijalnoj fibrilaciji.** Nedavno su dva sistematska pregleda proučila pitanje naučne zasnovanosti faktora rizika za moždani udar u AF i izračunali da su značajni faktori rizika raniji moždani udar/TIA/tromboembolizam, godine, hipertenzija, DM i strukturalna bolest srca.320,321

**Šeme stratifikacije rizika dijabetesa i moždanog udara**. Najednostavnija šema je srčana insuficijencija, hipertnezija, starosna dob, dijabetes, moždani udar (duplo) (CHADS2) risk indeks. ESC Smjernice iz 2010 za menadžment AF, ažurirane 2012., predložile su novu šemu. Upotreba „niskog“, „umjerenog“, i „visokog“ rizika je ponovo naglašena, uviđajući da je rizik kontinuum.322,323 Nova šema se izražava kao akronim „CHA2DS2VASc“ [srčana insuficijencija, hipertenzija, starosna dob ≥75 (uduplano), DM, moždani udar (uduplano)-vaskularna bolest, starost 65-74 i kategorija pola (ženski pol)]. Bazirana je na bodovnom sistemu, u kojem se dva boda dodjeljuju za pređašnju istoriju moždanog udara ili TIA, ili starosnu dob ≥ 75 godina, i jedan poen za ostale varijable. Srčana slabost se definiše ili kao klinička srčana slabost ili sistolna disfunkcija LV ( EF <40%), a vaskularna bolest kao istorija MI, kompleksnog plaka na aorti, ili PAD.

**Antitrombotska terapija kod pacijenata sa dijabetesom**. Meta-analiza 16 RCTs sa 9874 pacijenta, izvjestila je da je oralana antikoagulacija bila efikasna za primarnu i za sekundranu prevenciju moždanog udara u studijama u kojima je postojala redukcija relativnog rizika od 62% (95% CI 48-72).324 Absolutna redukcija rizika je bila 2.7% godišnje za primarnu prevenciju i 8.4% godišnje za sekundarnu prevenciju. Velika ekstrakranijana krvarenja su bila povećana antikoagulantnom terapijom za 0.3% godišnje. Aspirin je smanjio rizik od moždanog udara za samo 22% (95% CI 2-38), sa absolutnom redukcijom rizika od 1.5% godišnje za primarnu prevenciju i 2.5% godišnje za sekundarnu prevenciju. U pet studija koje su poredile antikoagulantnu terapiju sa antiagregacionim lijekovima kod 2837 pacijenata, varfarin je bio efikasniji od aspirina, sa RRR od 36% (95% CI 14-52). Oralna koagulacija sa antagonistom vitamina K (VKAs) ili sa jednim od novih oralnih antikoagulanata (vidi niže), preporučuje se za pacijente sa sa AF,322,323 i trebala bi se koristiti kod pacijenata sa DM i sa AF, osim ako nisu kontraindikovani i pod uslovom da su ih pacijenti prihvatili. Sa upotrebom VKA, optimalni internacionalni normalizacioni racio za preveciju moždanog udara i sistemske embolizacije kod pacijenata sa DM je 2.0-3.0. Nizak ciljani INR (1.8-2.5) predložen je za stariju populaciju, ali ovo nije zasnovano na dokazima. U Atrial fibrillation Clopidogre Trial with Irbesartanom for prevention of Vascular Events (ACTIVE W), varfarin je bio superiorniji u odnosu na klopidogrel plus aspirin (RRR 0.40; 95% CI 18-56), bez razlike u stopi krvarenja.325 Aspirinska grupa je našla da su glavni vaskularni događaji bili smanjeni kod pacijenata koji su dobijali aspirin plus klopidogrel, u poređenju sa monoterapijom sa aspirinom (RR 0.89; P=0.01).326 Zato se, terapija aspirin plus klopidogrel, može smatrati kao privremena mjera ako ne odgovara VKA, ali ne kod pacijenata sa visokim rizikom od kravarenja. Kombinacija VKA sa antiagregacionom terapijom ne daje dodatne benefite a vodi ka češćem krvarenju,322 i takva bi se kombinacija trebala izbjegavati.

Razvijene se su dvije nove klase antikoagulanata: direktni oralni inhibitor trombina (npr. dabigatran) i oralni inhubitor faktora Xa (npr. rivaroxaban, apixaban, endoxiban i betrixiban). Ovi lijekovi imaju potencijal da budu korišćeni kao alternativa varfarinu, posebno kod pacijenata koji ne tolerišu ili nisu prikladni za VKAs. U analiz predefisinasnih subgrupa u Rivaroxaban Onece Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET) studija, pacijenti sa DM su imali protekciju sličnu ukupnoj studiji populacije.327

Procjena rizika od krvarenja trebala bi se uraditi prije započinjanja antikoagulacije. Koristeći kohortu od 3978 evropskih subjekata sa AF iz Euro Heart survey, razvijen je jednostavan skor za krvarenje, poznat kao „Hypertension (hipertenzija), Abnormal renal/liver function (nenormalna funkcija jetre/bubrega)(po 1 poen svaki), Stroke (Moždani udar), Bleeding hystori (Istorija krvarenja ili sklonost), Labile INR (labilan INR), Elederly (stariji >65g), Drug /alcholol concomitantly (istovremena upotreba lijekova /alkohola) (po 1 poen svaki)“ (HAS BLED),328 koji je uključivao hipertenziju, abnormalne jetrene enzime/funkciju bubrega, istorija krvarenja ili sklonost istom, labilan intrancionalni normalizacioni racio, stariji >65g, i lijekovi/alkohol kao riziko faktori za lrvarenje. Skor ≥3 ukazuje na visok rizik te su obazrivost kao i redovne provjere pacijenata potrebni nakon uvođenja antikoagulanten terapije.

**7.2 Iznenadna srčana smrt**

Studije u opštoj populaciji su pokazale da su subjekti sa DM u višem riziku od iznenadne srčane smrti, koja se ubraja u približno 50% svih smrti kardiovaskularnog porijekla. Većina je prouzrokovana ventrikularnim tahiaritmijama, često provociranim ACS, koji se može pojaviti bez da je od ranije poznato kardiovaskularno oboljenje ili u sklopu strukturne srčane bolesti.329,330 U framnigamskoj studiji, DM je bio povezan sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti u svim starosnim dobima (skoro četiri puta), i konzistentno je bio veći kod žena nego kod muškaraca.331 The Nurses Healt Study,332 koja je uključivala 121 701 ženu starosti 30-55 godina, praćenih 22 godine, izvjestila je da se iznenadna srčana smrt pojavila kao prvi znak srčane bolesti u 69% slučajeva. Incidenca iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa DM i LVEF > 35%, nakon što bi imali infarkt, bila je ista onoj kod pacijenata bez DM i sa EF ≤35%. Pacijentima sa T2DM sa kongestivnim srčanim oboljenjem ili oni koji su imali MI, trebali bi se izmjeriti LVEF kako bi se identifikovali kandidati za profilaktičku terapiju sa implantabilnim kardioverter defibrilatorom. Slična sekundarna profilaksa sa implantabilnim kardioverter defibrilatorom, indikovana je kod pacijenata sa DM, reanimiranim od ventrikularne fibrilacije ili sustained-neprekidne ventrikularne tahikardije, kao što je preporučeno u Smjernicama.333 Svi pacijenti koji su imali infarkt a koji imaju srčanu slabost, trebali bi takođe biti tretirani sa lijekovima koji prave β blokadu, koji smanjuju iznenadnu srčanu smrt.329, 330 Jouven i sardnici334 su proučavali RR iznenadne srčane smrti kod grupa pacijenata sa različitim stepenima poremećaja glukoze i pokazali su da su više vrijednosti glikemije vodile većem riziku. Nakon podešavanja, čak su i pacijenti sa graničnim DM- definisan kao glukoza bez gladovanja između 7.7 i 11.1 mmol/l (140 i 200 mg/dl)- imali su povećan rizik od iznenadne srčane smrti (OR 1.24, u poređenju sa pacijentima sa normoglikemijom). Prisustvo mikrovaskularne bolesti i ženski pol povećali su rizik u obje grupe. Nedavna studija je pokazala da su autonomni markeri, kao što su turbulencija srčane frekvence i kapacitet za deceleraciju iz 24h Holter monitoringa, predvidjeli pojavu srčane smrti i iznenadne srčane smrti među pacijentima sa T2DM, koji su imali skorašnji MI.335

Kardiovaskularna autonomna neuropatija je bila značajno povezana sa subsekventnim mortalitetom kod ljudi sa DM u meta-analizi 15 studija.336 The MONICA/KORA (World Health Organisation Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Health Research in the Region Augsburg) studija, izvjestila je da je QTc bio nezavisan prediktor iznenadne smrti, povezan sa povećanjem mortaliteta od tri puta kod pacijenata sa DM i dva puta kod pacijenata bez DM.337 Mjerenja varijabiliteta srčane frekevence i QTc mogla bi postati vrijedna kao prediktora iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa DM, ali dokazi kojima bi se ovo potkrijepilo kao generalna preporuka još uvijek nedostaju.

|  |
| --- |
| Preporuke za menadžment aritmija kod pacijenata sa dijabetesom melitusom |
| Menadžment aritmija kod pacijenata sa dijabetesom melitusom |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Skining za AF trebao bi se razmotriti jer je čest kod pacijenata sa T2DM i povećava morbiditet i mortalitet.  | IIa | C | - |
| Oralna antikoagulacija sa VKAs ili sa NOAC (npr. dabigatran, rivaroxaban ili apixaban), preporučuje se kod pacijenata sa DM sa AF (paroksizmalnom i perzistentnom) ako nije kontraindikovana.  | I | A | 322, 323, 325-327, 338, 339  |
| Procjena rizika od krvarenja (npr. HAS-BLED skor) trebala bi se razmotriti kada se propisuje antitrombotska terapija kod pacijenata sa AF i DM.  | IIa | C | - |
| Skrining za faktore rizika iznenadne srčane smrti, trebao bi se razmotriti kod pacijenata koji imaju DM.  | IIa | C | - |
| Implantabilni kardioverter defibrilator su preporučeni kod pacijenata sa DM i ishemičnom kardiomiopatijom sa LVEF <35% i onih reanimiranih od ventrikularne fibrilacije ili stalne-sustained ventrikularne tahikardije.  | I | A | 333 |
| Beta-blokatori su preporučeni za pacijente sa DM sa srčanom insuficijencijom nakon akutnog MI kako bi se prevenirala iznenadna srčana smrt.  | I | A | 284, 291, 293, 294, 296, 297, 329, 330 |
| AF= atrijalna fibrilacija; DM= dijabetes melitus; EF= ejekciona frakcija; LV = lijevi ventrikul; NOAC= novi oralni antikoagulansi; VKA= antagonsiti vitamina K.  A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

**8. Periferna i cerebrovaskularna bolest**

**8.1 Periferna arterijska bolest**

Dijabetes melitus je faktor rizika za razvoj ateroskleroze na bilo kojem krvnom sudu, ali je posebno faktor rizika za razvoj bolesti arterija donjih ekstremiteta – lower extremity artery disease (LEAD), povećava rizik za dva – do četiri puta, i za bolest karotidnih arterija. Pušenje, DM, i hipertenzija su biti faktori rizika za LEAD. Iako je povezanost LEAD i DM inkonzistentna u multivarijantnoj analizi, čini se da je je trajanje i težina DM posebno utiču na rizik od gangrene i ulceracija.340,341 U studijama na populacijama, prisustvo stenoze karotidne arterije, bilo je povezano sa DM i sa drugim klasičnim faktorima rizika, bez obzira na godine.342-344 DM je prisutna u značajnom procentu pacijenata sa aterosklerozom na više mjesta, koji imaju lošiju prognozu nego oni sa samo jednom lokacijom ateroskleroze.345,346 Pacijenti sa DM bi trebali da urade sveoobuhvatni skrining za prisustvo PAD na različitim vaskularnim mjestima. Istorija bolesti i fizikalni pregled su osnovica dijagnoze i trebali bi da uključe pregled različitih vaskularnih korita i njihovih specifičnih simptoma,347 iako mnogi pacijenti ostaju asimptomatski. Dalja dijagnostička evaluacija i tretman trebali bi se primjeniti u skladu sa ESC smjernicama za PAD.347 Ukratko, kod svih pacijenata sa DM, klinički skrining kako bi se otkrio PAD bi se trebao uraditi godišnje i ohrabriti se promjena stila života.348 Svi pacijenti sa PAD bi trebali dobiti adekvatnu terapiju za snižavanje lipida, antihipertenzive i antiagregacionu terapiju,186,349-351 sa optimalnom kontrolom glikemije.72,200,352

**8.1.1 Bolest arterija donjih ekstremiteta**

Vaskularne opstrukcije su često locirane distalno kod pacijenata sa DM i tipiče lezije se pojavljuju u poplitealnim arterijama ili u krvnim sudovima donjeg djela noge. U kohorti od 8680 pacijenata preko 65 godina, jedan od pet pacijenata je imao LEAD, iako je samo 10% bilo simptomatsko.353 Incidenca i prevalenca LEAD se povećava sa starošću i trajanjem DM. The Nationaln Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) je odredila amplitude pulsa kod odraslih, i smanjen ili odsutan puls aretije dorslis pedis je nađen kod 16% odraslih sa DM starosti 35-54 godine i kod 24% onih starosti 55-74.354 Kod mnogih drugih pacijenata, LEAD je prisutan u vrijeme postavljanja dijagnoze DM. Progresija LEAD može rezultirati ulceracijom stopla, gangrenom i, konačno, amputacijom. DM se računa u približno 50% netraumatskih amputacija u Sjedinjenjim Američkim Državama, a i naknadna amputacija je česta. Mortalitet je povećan sa LEAD i trogodišnje preživljavanje nakon amputacije je manje od 50%.351 Rana dijagnoza je važna zbog prevencije progresije LEAD i zbog predikcije ukupnog kardiovaskularnog rizika.

**Dijagnoza**. Simptomi koji sugerišu klaudikacije su problemi pri hodu, npr. zamor, bol, grčevi, ili bol sa lokalizacijom u zadnjici, butini, listovima, stopalu, posebno onda kada se simptomi brzo povlače nakon odmora. Objektivna mjera LEAD je članak-brahijalni indeks – ankle-brachial index (ABI), izračunat djeljenjem sistolnog krvnog pritiska na nivou zadnje tibijalne i zadnje pedalne arterije sa sistolnim brahijalnim krvnim pritiskom. Indeks <0.9 sugeriše LEAD, posebno u prisustvu simptoma ili kliničkih nalaza kao što su šumovi ili odsutnost pulseva. ABI < 0.8 ukazuje na PAD bez obzira na simptome. Senzitivnost ABI mjerenja može se povećati nakon fizičkog opterećenja. ABI nakon fizičkog opterećenja pojedinca može ukazati na značajnu LEAD, čak i kod pojedinaca sa normalnim ABI u miru.355 ABI > 1.40 ukazuje na slabo kompresibilne krvne sudove kao rezultat ukrućenog zida arterija (medijalna kalcifikacija), što može otežati procjenu arterijskog pritiska u arterijama.

**Primarna i sekundarna prevencija** LEAD kod pacijenata sa DM sastoji se od promjena stila života (uključujući korekciju gojaznosti, pušenja i nedostaka fizičke aktivnosti) i kontrolu faktora rizika, uključujući hiperglikemiju, hiperlipidemiju i hipertenziju.

**Treman.** U sistematskom ptegledu RCTs programa vježbi za kod simptomatskih klaudikacija, nadgledana terapija fizičkog opterećenja je bila efikasna za poboljšanje dužine hoda, u poređenju sa standardnom njegom.356 Iako cilostazol, naftidrofuril i pentoksifilin poboljšavaju dužinu hodanja kod intermitentnih klaudikacija, njihiva uloga ostaje nesigurna. Dodatno, za statinsku terapiju je prijavljeno da poboljšava dužinu hoda kod pacijenata sa PAD.347,357 Ako je konzervativna terapija neuspješna , revaskularizacija bi se trebala razmotriti. U slučaju onesposobljavajućih klaudikacija sa *culprit* lezijama lociranim na aorti / ilijačnoj arteriji, revaskularizacija bi trebala da bude prvi izbor, zajedno sa menadžmentom faktora rizika.347

**Kritična ishemija ekstremiteta- critical limb ischaemia (CLI)** definiše se prisustvom bola u miru i ishemijskih lezija ili gangrene zbog okluzivne bolesti arterija koja je hronična i razlikuje se od akutne ishemije ekstremiteta. Važno, β-blokatori nisu kontraindikovani kod pacijenata sa LEAD i DM. Meta-analiza 11 RCTs je našla da β-blokatori ne djeluju nepovoljno na kapicet hodanja ili na simptome intermitentnih klaudikacija kod pacijenata sa blagom- do- umjerenom PAD.358 Na 32-mječnom praćenju 490 pacijenata sa PAD i ranijim MI, β-blokatori su prouzrokovali 53% značajno i nezavisno smanjenje u broju novih koronarnih događaja.359 Sveukupan tretman zahtjeva multidisciplinarnu njegu kako bi se kontrolisali aterosklerotski faktori rizika, omogućvanje revaskularizacije gdje je to potrebno, optimizaciju njege rane, nošenje odgovarajuće obuće, tretman infekcije i rehabilitaciju.347 Kamen temeljac menadžmenta je arterijska rekonstrukcija i spašavanje ekstremiteta. Osnovna medikamentozna terapija, koja uključuje antiagregacione lijekove i statine, trebala bi se uključiti prema primincipima naglašenim na drugom mjestu u ovom dokumentu.347,360,361

Izbor revaskularizacione strategije zavisi primarno od anatomije arterijske lezije. Ishod endovaskularne rekonstrukcije ilijačne arterije kod pacijenata sa DM je prijavljen da je sličan ili gori od onog kod pacijenata koji nemaju DM, a dugovječnost takve rekonstrukcije je niža.362 Stopa dugovječnosti intravskularnih intervencija u tibio-peronealnoj regiji je niža kod pacijenata sa nego onih bez DM, ali može biti dovoljna u kratkom roku koji bi omogućio zacjeljivanje ulkusa stopla.362

**Dijabtesno stopalo** je specifičan kliniči entitet koji može da uključuje neuropatiju, traumu, arterijsku bolest, infekciju i inflamaciju, često u kombinaciji. Ozbiljne posljedice su ulceracija, gangrena, visoka stopa amputacija. Kod pacijenata sa DM, LEAD je tipično difuzna, i posebno ozbiljna u ditalnim krvnim sudovima. Kada je ABI nejasna, pritisak u nožnom prstu, analiza krive distalnog Dopplera, ili tanskutani kiseonik mogu procjeniti status arterije. Kada je prisutna ishemija, trebao bi se koristiti imidžing kako bi se planirala revaskularizacija, koristeći iste kriterije kao kod CLI. Praćenje uključuje edukaciju pacijenta, te rekonstruktivnu hirugiju stopalo ako je potrebna. Menadžment faktora rizika i prćenje radi revaskularizacije su obavezni.363

**8.1.2 Bolest karotidnih arterija**

Dijabetes melitus je nezavisan faktor rizika za ishemični moždani udar sa incidencom koja je 2.5-3.5 puta viša nego kod pacijenata koji nemaju DM.364,365 Diskusija o prevenciji moždanog udara i tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) biće ograničena na aspekte vezane za bolest karotidnih arterija, koja je kauzalno vezana na oko 20% svih ishemičnih moždanih udara.366 Iako DM povećava vjerovatnoću bolesti karotidnih arterijam ne mjenja generalni dijagnostički i terapijski pristup.

|  |
| --- |
| Preporuke za menadžment periferne arterijske bolesti u dijabetesu |
| Menadžment periferne arterijske bolesti u dijabetesu |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Preporuka je da pacijenti sa DM imaju godišnji skrining kako bi se detektovala PAD, i mjerenje ABO kako bi se detektovao LEAD.  | I | C | - |
| Preporuka je da se svi pacijenti sa PAD i dijabetesom koji puše savjetuju da to prestanu.  | I | B | 348  |
| Procjena rizika od krvarenja (npr. HAS-BLED skor) trebala bi se razmotriti kada se propisuje antitrombotska terapija kod pacijenata sa AF i DM.  | IIa | C | - |
| Preporuka je da da pacijenti sa PAD i DM imaju LDL-C snižen na <1.8 mmol/l (<70mg/dl) ili za ≥50% kada se ne može postići ciljana vrijednost.  | I | A | 349 |
| Preporuka je da pacijenti sa PAD i DM kontrolišu svoj BP tako da vrijednosti budu <140/85mmHg.  | I | C | - |
| Antiagregaciona terapija se preporučuje kod pacijenata sa simptomatskom PAD i DM bez kontraindikacija.  | I | A | 186 |
| ABI= članak-brahijalni indeks; DM= dijabetes melitus; LDL-C holesterol sa lipoproteinima niske gustine; LEAD= bolest arterija donjih ekstremiteta; PAD= periferan arterijska bolest.  A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

**Dijagnoza.** Karotidni šum je čest iako su mnogi pojedinci asimptomatični, bez obzira na ozbiljnost lezije. Iako je spektar simtpoma širok, samo oni koji su bolovali od moždanog udara ili TIA u zadnjih šest mjesecu, smatraju se simptomatskim.367,368 U ovoj grupi pacijenata, vjerovatnoća rekurentnog moždanog udara ili TIA je visoka.369 Zato je urgentni imidžing mozga i supraaortnih krvnih sudova obavezan kod pacijenata koji se javljaju sa Tia ili moždanim udarom. Duplex sonografija, kompjuterska tomografija angiografija, i magnetna rezonanaca su indikovani kako bi se evaluirala ozbiljnost stenoze karotidne arterije.

**Tretman.** Iako se čini da karotidna endarterektomija nudi jasnu prednost u odnosu na konzervativni tretman od pacijanata sa simptomatskom bolešću karotidnih arterija, uloga revaskularizacije kod asimptomatskih pacijenata ostaje nešto manje jasna.347 Treba naglasiti da je većina podataka, kod pacijenata koji nemaju simptoma, prikljupljena prije negos što su antiagregacioni lijekovi i statini postali standard terapije.

**9. Njega orijentisana prema pacijentu**

Neophodnost muktifaktorijalne procjene rizika i menadžmeta životnog stila, uključujući dijetu i vježbanje, u prevenciji i liječenju DM i CVD je naglašena u ranijim sekcijama. Međutim, podrška pacijentima kako bi postigli i održali promjene stila života na individualnoj bazi, koristeći definsane terapijske ciljeve i strategije, nastavlja da bude značajan izazov.

|  |
| --- |
| Preporuke za njegu usmjerenu ka pacijentu |
| Njega usmjerena ka pacijentu |
| **Preporuke**  | **Klasaa** | **Nivob** | **Ref.c** |
| Njega usmjerena prema pacijentu se preporučuje kako bi olakšala podjelu odgovornosti i donošenje odluka u smislu pacijentovih prioriteta i ciljeva  | I | C | - |
| Prema pacijentu usmjerene kognitivne –bihevioralne strategije se preporučuju kako bi pomogle pacijentu da postigne promjene stila života i ostvari praktiči samostalni menadžment. | I | B | 370-373 |
| Prema pacijentu usmjerene kognitivne –bihevioralne strategije u kombinaciji sa simplifikacijom režima doziranja trebali bi se razmotriti kako bi se popravila medikamentozna komplijansa. | IIa | B | 374-376 |
| Multidisciplinarni timovi i program vođen od strane medicinskih sestara treabli bi se razmotriti kako bi se pomogle promjene stila života samostalni menadžment.  | IIa | B | 370, 371, 373, 377 |
| A Klasa preporuka.B Nivo dokaza.C Reference koje podržavaju dokaze. |

10. Literatura

1. WHOConsultation.Deﬁnition, diagnosis and classiﬁcationof diabetesmellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classiﬁcation of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who\_ncd\_ncs\_99.2.pdf (22 August 2013).

2. World HealthOrganization (WHO) Consultation.Deﬁnition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Deﬁnition and diagnosis of diabetes\_new.pdf (22 August 2013).

3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classiﬁcation of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197.

4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–3167.

5. Diagnosis and classiﬁcation of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1: S64–71.

6. World HealthOrganization (WHO), Abbreviated report of aWHOconsultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis if diabetes mellitus. 2011 http:// [www.who.int/ diabetes/ publications/diagnosis\_diabetes2011/en/index.html](http://www.who.int/%20diabetes/%20publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html) (22 August 2013).

7. Diagnosis and classiﬁcation of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1: S62–69. 8. Costa B, Barrio F,Cabre JJ, Pinol JL,Cos FX, SoleC, Bolibar B,CastellC, LindstromJ, Barengo N et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. Diabet Med 2011;28:1234–1237.

9. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, UusitupaM, Tuomilehto J, LindstromJ. HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetic Medicine 2011;28:36–42.

10. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/> diabetes-and-impairedglucose-tolerance (22 August 2013).

11. Age- and sex-speciﬁc prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13European cohorts. Diabetes Care 2003; 26:61–69.

12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired

glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343–1350.

13. KnowlerWC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM,Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403.

14. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, Mensink M, Saris WH, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. Diabet Med 2008;25:597–605.

15. PennL,WhiteM,Oldroyd J,WalkerM,AlbertiKG,Mathers JC. Preventionof type 2 diabetes in adultswith impaired glucose tolerance: the EuropeanDiabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. BMC Public Health 2009;9:342.

16. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 334: 299–308.

17. ZhouX, PangZ,GaoW,Wang S, Zhang L,Ning F,QiaoQ. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes deﬁned by an oral glucose tolerance test inQingdao, China. Diabetes Care 2010; 33:545–550.

18. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, van derAD,Moons KG,NavisG, Bakker SJ et al. Predictionmodels for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. BMJ 2012;345:e5900.

19. LindstromJ, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725–731.

20. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. Horm Metab Res 2009;41:86–97.

21. BartnikM,Ryden L,Malmberg K,Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, SimoonsM, Soler-Soler J.Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classiﬁcation of glucose regulation in patientswith coronary artery disease: a report fromthe Euro

Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart 2007;93:72–77.

22. Glucose tolerance andmortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617–621.

23. TheDECODE StudyGroup. Is the current deﬁnition for diabetes relevant tomortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26:688–696.

24. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. Diabetes Care 2010;33:2211–2216.

25. KhawKT,WarehamN, BinghamS, LubenR, WelchA, DayN. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004;141:413–420.

26. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabeticadults. N Engl J Med 2010;362:800–811.

27. Santos-Oliveira R, PurdyC, da SilvaMP, dosAnjosCarneiro-LeaoAM,MachadoM, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. Diabetologia 2011; 54:1327–1334.

28. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, Nissinen A, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Tuomilehto J. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose andHbA1c. J Clin Epidemiol 2004;57:590–596.

29. Meigs JB,NathanDM,D’AgostinoRBSr.,WilsonPW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2002;25:1845–1850.

30. OrchardTJ.The impactof gender and general risk factorson the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med 1996;28:323–333.

31. Huxley R, Barzi F,Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006;332:73–78.

32. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA,Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, SattarN.Dowomen exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study

and BritishWomen’s Heart Health Study. Diabetologia 2012; 55:80–87.

33. Logue J,Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? Diabetologia 2011;54:3003–3006.

34. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373–394.

35. Burr JF, RowanCP, Jamnik VK, RiddellMC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. Phys Sportsmed 2010;38: 72–82.

36. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J et al. A European evidencebased guideline for the prevention of type 2 diabetes. Horm Metab Res 2010;42 Suppl 1:S3–36.

37. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ,Handke U, Pajunen P, Puhl S, Polonen A, Rissanen A et al. Take action to prevent diabetes:the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. Horm Metab Res 2010;42 Suppl 1:S37–55.

38. ErikssonKF, Lindgarde F.Noexcess 12-yearmortality inmenwith impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. Diabetologia 1998;41:1010–1016.

39. LiG, Zhang P,Wang J,Gregg EW, YangW,GongQ, LiH, Jiang Y, An Y, Shuai Y et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da

Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008;371: 1783–1789.

40. GongQ, Gregg EW,Wang J, An Y, Zhang P, YangW, Li H, Jiang Y, Shuai Y, Zhang B et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia 2011;54: 300–307.

41. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. PLoS One 2009;4:e5656.

42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force

of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

43. Gerstein HC, Mann JF, YiQ, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, RashkowA, Joyce Cet al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and

heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001;286:421–426.

44. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, PedersenO. PlasmaN-terminal probrain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabetologia 2005;48: 156–163.

45. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratiﬁcation in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion

scintigraphy. Eur Heart J 2006;27:713–721.

46. HanssenNM, HuijbertsMS, Schalkwijk CG, Nijpels G,Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year

follow-up of a population-based cohort study. Diabetes Care 2012;35:1731–1735.

47. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects.Diabetes Care 2005;28:1158–1162.

48. Cruickshank K,Riste L,Anderson SG,Wright JS,DunnG,GoslingRG.Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance:

an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106: 2085– 2090.

49. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010;33:1578–1584.

50. Valensi P, Lorgis L,CottinY. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104:178–188.

51. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N 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 009;301:1547–1555.

52. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerte SB, Salvucci F,Gallotti P, PujiaA,GarzanitiAet al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascularmortality andmorbidity in type 2 diabetic

patients. Intern Emerg Med 2012;7:257–266.

53. Cosson E,NguyenMT,Chanu B, Banu I,Chiheb S, BaltaC, TakbouK,Valensi P.Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2011;34: 2101–2107.

54. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientiﬁc statement fromtheAmericanHeartAssociation. Circulation 2009;119:3244–3262.

55. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009;360:859–873.

56. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2007;25:2361–2369.

57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto ´ X, Basora J, Mun ˜oz MA, Sorlı ´ JV, Martı ´nez JA, Martı ´nez-Gonza ´lez MA et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013 368:p1279–90.

58. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular

health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012;19:1005–1033.

59. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care 2006;29:2518–2527.

60. UmpierreD, Ribeiro PA, KramerCK, LeitaoCB, Zucatti AT, AzevedoMJ,Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and

meta-analysis. JAMA 2011;305:1790–1799.

61. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. Diabet Med 2007;24:809–816.

62. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud’homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P et al. Effects of aerobic training, resistance training,

or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147:357–369.

63. WilliC, Bodenmann P,GhaliWA, Faris PD,Cornuz J.Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298: 2654–2664.

64. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000.Lancet 2003;362:847–852.

65. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S, Sherman S,Woodcock J. Putting evidence into practice: Smoking cessation BMJ Group 2007.

66. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31 Suppl 1:S61–78.

67. Wing RR. Long-termeffects of a lifestyle intervention onweight and cardiovascular risk factors in individualswith type 2 diabetesmellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med 2010;170:1566–1575.

68. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AMW, Monninkhof EV, May AM, Franks PW,

Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Castan ˜o J, Gallo V, Boeing MH, No ¨ thlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. Arch Intern Med 2012:1–11.

69. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes

Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977–986.

70. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:

837–853.

71. Effect of intensive blood-glucose controlwithmetformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study

(UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854–865.

72. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643–2653.

73. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–1589.

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

75. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective. Diabetes 2010;59:1853–1860.

76. Klein R, KnudtsonMD, Lee KE,Gangnon R, Klein BE. TheWisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-ﬁve-year incidence of macular

edema in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 2009;116:497–503.

77. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, RanganathanG,Wirostko B, PleilA,Mitchell P. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Dia-

betes Care 2009;32:2307–2313.

78. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, BanerjiM, SchubartU,ChewEY.Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. Diabetes Care 2012.

79. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory

Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30: 2399–2400.

80. AdlerAI, StevensRJ,Manley SE, BilousRW, CullCA, HolmanRR. Development and

progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003;63:225–232.

81. Gerstein HC Jr., Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–2559.

82. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D et al. Intensive blood glucose control and vascularoutcomes in patientswith type 2 diabetes.NEngl JMed 2008;358:2560–2572.

83. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129–139.

84. Hemmingsen B, Lund SS,GluudC, VaagA,Almdal T,HemmingsenC,Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ

2011;343:d6898.

85. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996;45:1289–1298.

86. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405–412.

87. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:b4909.

88. GersteinHC,MillerME,Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB,GoffDCJr., Probstﬁeld JL, CushmanWC,GinsbergHN, Bigger JT et al. Long-termeffects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011;364:818–828.

89. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstﬁeld J, Ramachandran A, Riddle MC et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319–328.

90. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, DuckworthWC, EvansGW,GersteinHC,Holman RR,Moritz TE et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288–2298.

91. Farmer AJ,Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, Craven A, Goyder L, Holman RR, Mant D et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009;13:iii–iv, ix–xi, 1–50.

92. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, TrovatiM. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi

Gonzaga Diabetes Study. Diabetes Care 2011;34:2237–2243.

93. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486–494.

94. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z et al. Effects of prandial versus fasting glycemia

on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care 2009;32:381–386.

95. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battioui C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/ premeal glycemia. Diabetes Care 2011;34:1511–1513.

96. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E,NauckM, Peters AL, Tsapas A,Wender R, MatthewsDR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes

Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012;55:1577–1596.

97. Nissen SE,Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk ofmyocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457–2471.

98. Lamanna C,Monami M,MarchionniN,Mannucci E. Effect ofmetformin on cardiovascular events andmortality: ameta-analysis of randomized clinical trials. DiabetesObes Metab 2011;13:221–228.

99. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, SkeneAM, TanMH, Lefebvre PJ,MurrayGDet 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.

100. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1463–1476.

101. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. Diabetes Metab 2010;36 Suppl 3:S64–74.

102. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes Care 2011;34 Suppl 2:S132–137.

103. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. Diabetes Obes Metab 2005;7:493–503.

104. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. Curr Drug Metab 2011;12:57–69.

105. MogensenCE.Newtreatment guidelines for a patientwith diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl 2003;21:S25–30.

106. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229–234.

107. Tight blood pressure control and risk of macrovascular andmicrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703–713.

108. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstﬁeld JL et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362: 1575–1585.

109. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M et al. Effects of a ﬁxed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with

type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829–840.

110. Holman RR, Paul SK, BethelMA,NeilHA,MatthewsDR. Long-termfollow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359: 1565–1576.

111. Bangalore S,Kumar S, Lobach I,Messerli FH. Blood pressure targets in subjectswith type 2 diabetesmellitus/impaired fasting glucose: observations fromtraditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation 2011;123:

2799–2810.

112. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care

1998;21:597–603.

113. Estacio RO, Jeffers BW,HiattWR, Biggerstaff SL,GiffordN, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338: 645–652.

114. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. 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.

115. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the

Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. J Hypertens 2000;18:1671–1675.

116. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;356:359–365.

117. ManciaG, BrownM,CastaigneA, de LeeuwP, PalmerCR, RosenthalT, WagenerG, Ruilope LM.Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). Hypertension 2003;41:431–436.

118. Whelton PK, Barzilay J, CushmanWC, Davis BR, Iiamathi E, Kostis JB, Leenen FH, LouisGT,Margolis KL,MathisDE et al.Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normogly-

cemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165:1401–1409.

119. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K et al. Cardiovascularmorbidity andmortality 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.

120. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulﬁeld M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes.

J Hypertens 2008;26:2103–2111.

121. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ,Dahlof B, Kelly RY, Hua TA et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;56: 77–85.

122. Bilous R,ChaturvediN, Sjolie AK, Fuller J, Klein R,Orchard T, PortaM, ParvingHH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009;151:11–20,W13–14.

123. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40–51.

124. PennoG,ChaturvediN, Talmud PJ,Cotroneo P,MantoA, NannipieriM, Luong LA, Fuller JH. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the inﬂuence of ACE inhibition in IDDM patients: ﬁndings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. Diabetes 1998;47:1507–1511.

125. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134:370–379.

126. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456–1462.

127. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253–259.

128. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J

Med 2001;345:861–869.

129. Lewis EJ, Hunsicker LG, ClarkeWR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patientswith nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl JMed 2001;345:

851–860.

130. Sjolie AK, Klein R, PortaM,Orchard T, Fuller J, ParvingHH, Bilous R,ChaturvediN. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1385–1393.

131. ChaturvediN, PortaM, Klein R,Orchard T, Fuller J, ParvingHH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo controlled trials. Lancet 2008;372:1394–1402.

132. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941–1951.

133. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204–2213.

134. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547–1559.

135. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:1349–1361.

136. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165: 1410–1419.

137. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755–1762.

138. AdielsM,Olofsson SO, TaskinenMR, Boren J.Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the yslipidemia in themetabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1225–1236.

139. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S.Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatology 2010;51:679–689.

140. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardio-

vascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32: 1345–1361.

141. MillerM, StoneNJ, BallantyneC, BittnerV, CriquiMH, GinsbergHN, GoldbergAC, HowardWJ, JacobsonMS, Kris-Etherton PMet al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientiﬁc statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292–2333.

142. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, BittnerV, Fruchart JC.HDL cholesterol, very lowlevelsof LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med 2007;357:1301–1310.

143. BaigentC, Blackwell L, Emberson J,Holland LE, ReithC, BhalaN, PetoR, Barnes EH, Keech A, Simes J et al. Efﬁcacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.

Lancet 2010;376:1670–1681.

144. Scott R, O’Brien R, Fulcher G, Pardy C, D’Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. 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.

145. ACCORD Study Group. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstﬁeld J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger J T, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563–1574.

146. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. Diabetologia 2010;53:1846–1855.

147. DiAngelantonio E, SarwarN, Perry P, Kaptoge S, RayKK, ThompsonA,WoodAM,Lewington S, SattarN, PackardCJ et al.Major lipids, apolipoproteins, and riskof vascular disease. JAMA 2009;302:1993–2000.

148. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O’Connell RL,WhitingMJ,Glasziou PP et al. Effects of fenoﬁbrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenoﬁbrate Intervention and Event

Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia 2011;54:280–290.

149. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. Lancet 2004;364:685–696.

150. CollinsR,Armitage J, Parish S, Sleigh P, PetoR. 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.

151. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulﬁeld M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial:lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care 2005; 28:1151–1157.

152. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R et al. Efﬁcacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospectivemeta-analysis of data from90,056 participants in 14 randomised

trials of statins. Lancet 2005;366:1267–1278.

153. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efﬁcacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117–125.

154. Mills EJ,O’Regan C, EyawoO,Wu P,Mills F, BerwangerO, Briel M. Intensive statin therapy comparedwithmoderate dosing for prevention of cardiovascular events: a

meta-analysis of .40 000 patients. Eur Heart J 2011;32:1409–1415.

155. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S,Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. J AmColl Cardiol 2008;52:255–262.

156. Leiter LA, Betteridge DJ, FarnierM,Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efﬁcacy and safety proﬁle of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an ana-

lysis of pooled data from 27 clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011;13:615–628.

157. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J,Wheeler DC, Tomson C,Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J 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.

158. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781–1790.

159. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipi-

daemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217 Suppl 1:S1–44.

160. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JWet al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735–742.

161. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P,CannonCP, SabatineMS et al.Riskof incident diabeteswith intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305: 2556– 2564.

162. Cannon CP. Balancing the beneﬁts of statins versus a new risk-diabetes. Lancet 2010, 375:700–701.

163. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data

from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581–590.

164. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, TaskinenMR, Forder P, Pillai A,Davis T, Glasziou P et al. Effects of long-termfenoﬁbrate therapyon cardiovascular events in

9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849–1861.

165. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patientswith high triglyceride levels or atherogenic

dyslipidemia proﬁle: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol 2011;57:267–272.

166. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of ﬁbrates on cardiovascular outcomes: a systematic reviewand meta-analysis. Lancet 2010;375:1875–1884.

167. Barter PJ, Caulﬁeld M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109–2122.

168. SchwartzGG,OlssonAG,AbtM, BallantyneCM, Barter PJ, BrummJ,Chaitman BR, Holme IM, KallendD, Leiter LA et al. Effects of dalcetrapib in patientswith a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089–2099.

169. Boden WE, Probstﬁeld JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K,WeintraubW. Niacin in patients with low HDL

cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:

2255–2267.

170. HPS2-THRIVE. www.Thrivestudy.org (21 August 2013).

171. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007; 357:2482–2494.

172. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2004;2:1282–1291.

173. Santilli F, FormosoG, Sbraccia P,AvernaM,MiccoliR,Di FulvioP,GanciA, PulizziN, LattanzioS,CiabattoniGet al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2010;8:828–837.

174. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetesmellitus.NEngl J Med 1990;322:1769–1774.

175. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolﬁ R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373–2383.

176. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS,Williams CD,Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the

American Diabetes Association, a scientiﬁc statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694–2701.

177. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L, Triﬁro E, Mattiello T, PitoccoD, LiuzzoGet al.COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. Eur Heart J 2009;30:1279–1286.

178. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. Diabetes 2007;56:3014–3019.

179. Evangelista V, de BerardisG, Totani L, Avanzini F,Giorda CB, Brero L, Levantesi G, Marelli G, Pupillo M, Iacuitti G et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. J Thromb Haemost 2007;5: 2197–2203.

180. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, MattoscioD,Zaccardi F, Liani Ret al. The Recovery of PlateletCyclooxygenaseActivity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in PatientsWith andWithout Diabetes. J Thromb Haemost 2012; 10: 1220–1230.

181. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, LogeartD,Drouet L,Henry P. Biological efﬁcacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. Am Heart J 2012;164:600–606 e601.

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

183. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin

Endocrinol Metab 2008;93:3671–3689.

184. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and symptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840.

185. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134–2141.

186. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T 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.

187. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. BMC Med 2006;4:22.

188. PatronoC,Andreotti F,ArnesenH, Badimon L, BaigentC,Collet JP,DeCaterina R, GulbaD,Huber K,Husted S et al.Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011;32:2922–2932.

189. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at riskof ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329–1339.

190. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone

(a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). Am J Cardiol 2009; 103:1359–1363.

191. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S Neumann FJ, ArdissinoD,De Servi S,Murphy SAet al. Prasugrel versus clopidogre in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001–2015.

192. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA et al. Greater clinical beneﬁ of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabete mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizin

platelet inhibitionwith prasugrel-Thrombolysis inMyocardial Infarction 38. Circula tion 2008;118:1626–1636.

193. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow Husted S, James S, KatusHet al. Ticagrelor versus clopidogrel in patientswith acut coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–1057.

194. James S, AngiolilloDJ, Cornel JH, ErlingeD,Husted S, Kontny F,Maya J,Nicolau JC Spinar J, Storey RF et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronar syndromes and diabetes: a substudy fromthe PLATelet inhibition and patientOut

comes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006–3016.

195. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2010;122:1056–1067.

196. Yusuf S,Zhao F,Mehta SR,Chrolavicius S,TognoniG, FoxKK. 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.

197. BhattDL,Marso SP,HirschAT,Ringleb PA,HackeW,Topol EJ.Ampliﬁed beneﬁt of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002;90:

625–628.

198. NgAC,DelgadoV,DjaberiR, Schuijf JD,BoogersMJ,AugerD, BertiniM, deRoosA, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Multimodality imaging in diabetic heart disease. Curr Probl Cardiol 2011;36:9–47.

199. Gaede P, Vedel P, ParvingHH, PedersenO. Intensiﬁed multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353:617–622.

200. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383–393.

201. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O. Cost-effectiveness of intensiﬁed versus conventional multifactorial

intervention in type 2 diabetes: results and projections fromthe Steno-2 study.Diabetes Care 2008;31:1510–1515.

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

203. International ExpertCommittee report on the role of theA1Cassay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334.

204. Tenerz A,Norhammar A, Silveira A, Hamsten A,Nilsson G, Ryden L,Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. Diabetes Care 2003;26:

2770–2776.

205. Opie LH.Metabolic management of acutemyocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation 2008;117:2172–2177.

206. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, KleinW, Budaj A, Brieger D,MarreM, Steg PG, Gowda N, Gore JM. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med 2004;

164:1457–1463.

207. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and beneﬁts of revascularization. J Am Coll Cardiol 2004;43:585–591.

208. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM,Wallentin L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J

2007;28:1598–1660.

209. FoxK,GarciaMA,ArdissinoD, Buszman P,Camici PG,Crea F,DalyC,De BackerG, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on theManagement of Stable Angina

Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341–1381.

210. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S,Huber K et al. ESCGuidelines for themanagement of acute coronary syn-

dromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for themanagement of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European SocietyofCardiology

(ESC). Eur Heart J 2011;32:2999–3054.

211. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569–2619.

212. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J et al. The Task Force onMyocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. EurHeart J 2010;31:2501–2555.

213. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. Eur Heart J 1989;10:423–428.

214. Kjekshus J Jr., Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr., Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990;11:43–50.

215. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipidmetabolism. CurrMed ResOpin 2010;26:615–629.

216. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in

high-risk patients. TheHeartOutcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–153.

217. Daly CA, Fox KM, RemmeWJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. Eur Heart J 2005;26: 1369–1378.

218. Collaborativemeta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death,myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71–86.

219. Capes SE,HuntD,Malmberg K,GersteinHC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death aftermyocardial infarction in patientswith andwithout diabetes: a systematic overview. Lancet 2000;355:773–778.

220. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acutemyocardial infarction: deﬁning the optimal outcomes-based measure of risk. Circulation 2008;

117:1018–1027.

221. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. Diabetes Care 1999;22:1827–1831.

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

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

224. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI

study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57–65.

225. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J 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.

226. CheungNW,Wong VW,McLeanM. TheHyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care 2006;29:765–770.

227. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarc-

tion) Study Group. BMJ 1997;314:1512–1515.

228. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J,Waldenstrom A,Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. Cardiovasc Res 1997;34:248–253.

229. Zhao YT,Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, ZhaoWS, Chen J, Zhang L, Yin JX 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.

230. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. Diabetes Nutr Metab 2002;15:456–459; discussion 460–451.

231. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. Diabetes Nutr Metab 2002;15: 461–465.

232. KosiborodM, Inzucchi SE,Goyal A, KrumholzHM,Masoudi FA,Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in

patients hospitalizedwith acutemyocardial infarction. JAMA 2009;301:1556–1564.

233. Mellbin LG, Malmberg K,Waldenstrom A,Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation formyocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. Heart 2009;95:

721–727.

234. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002;359:2140–2144.

235. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. 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.

236. Alderman EL, Kip KE,WhitlowPL, BashoreT, FortinD, BourassaMG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after ﬁve years in the BypassAngioplasty Revascularization Investigation (BARI). J Am Coll Cardiol 2004;44:766–774.

237. HlatkyMA, BoothroydDB, BravataDM, Boersma E, Booth J, BrooksMM,CarrieD, Clayton TC,DanchinN, FlatherMet al.Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative

analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet 2009;373: 1190–1197.

238. FryeRL,August P, BrooksMM,HardisonRM,Kelsey SF,MacGregor JM,OrchardTJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH et al. A randomized trial of therapies for

type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503–2515.

239. LagerqvistB,Husted S,Kontny F, Stahle E, Swahn E,Wallentin L. 5-yearoutcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. Lancet 2006;368:

998–1004. 240. Damman P, Hirsch A,Windhausen F, Tijssen JG, deWinter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versusConservativeTreatment inUnstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasivemanagement in patientswith non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2010;55:858–864.

241. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tiroﬁban. N Engl J Med

2001;344:1879–1887.

242. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL,Westerhout CM, SimesRJ,GrangerCB,Zijlstra F. 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.

243. KapurA,HallRJ,Malik IS,QureshiAC, Butts J, deBelderM, BaumbachA,AngeliniG, de BelderA,Oldroyd KGet al. Randomized comparison of percutaneous coronary

interventionwith coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:432–440.

244. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961–972.

245. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. Eur J Cardiothorac Surg 2013;43: 1006–13.

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

247. WeintraubWS,Grau-SepulvedaMV,Weiss JM,O’Brien SM, Peterson ED, KolmP, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE,McKay Cet al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med 2012;366:1467–1476.

248. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, CohenDJ, Rosenberg Y, Solomon SDet al. Strategies formultivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012;367:2375–2384.

249. Magnuson EA, FarkouhME, FusterV,WangK,VilainK, LiH,Appelwick J,MuratovV, Sleeper L A, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ, David J. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery

for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. Circulation 2013; 127: 820–831.

250. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutan-

eous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. Circulation 2005;112:2175–2183.

251. Stettler C, Allemann S,Wandel S, Kastrati A,MoriceMC, Schomig A, PﬁstererME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS et al. Drug eluting and baremetal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. BMJ 2008;337:

a1331.

252. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, Selzer F, Holper EM, Abbott JD, Laskey WK, Williams DO, Smith C, Anderson WD et al. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung, and Blood InstituteDynamicRegistry. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:139–147.

253. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yaqub M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A et al. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent

System). J Am Coll Cardiol 2010;56:2084–2089.

254. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Kaltoft A, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen A, Aaroe J, Thayssen P, Krusell LR et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). Am J Cardiol 2011;108:1232–1237.

255. Giugliano RP,White JA, Bode C, Armstrong PW, M Montalescot G, Lewis BS, van ’t Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JTet al. Early versus delayed, provisional eptiﬁba-

tide in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;360:2176–2190.

256. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006;367:569–578.

257. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2205–2217.

258. Kastrati A,Mehilli J,Neumann FJ,Dotzer F, ten Berg J, BollweinH,Graf I, IbrahimM, Pache J, Seyfarth M et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes

undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 2006;295:1531–1538.

259. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, LattoufOM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with signiﬁcantly improved long-term survival, even among diabetic patients. Ann Thorac Surg 2012;94:710–715.

260. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. Ann Thorac Surg 2013;95:862–869.

261. Mellbin LG,Malmberg K,Norhammar A,WedelH, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Eur Heart J 2008;29: 166–176.

262. Zeller M, DanchinN, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P,Deturck R et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas onmortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acutemyocardial infarction.

J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4993–5002.

263. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamuro A, Sakanoue Y, Ito A et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efﬁcacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-StentNeointimal Proliferation by Pioglitazone Study). JACC Cardiovasc Interv 2009;2:524–531.

264. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:543–551.

265. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, SchneiderD, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 dia-

betes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. Circulation 2009;120:2529–2540.

266. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome.

Ann Thorac Surg 2011;92:2140–2146.

267. Banning AP,Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2010;55:1067–1075.

268. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina

and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. J Am Coll Cardiol 2002;40: 1555–1566.

269. KimWJ, Park DW, Yun SC, Lee JY, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. JACC Cardiovasc Interv 2009;2:956–963.

270. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. Diabetes Care 2005; 28: 612–616.

271. BertoniAGJr.,HundleyWG,MassingMW,BondsDE, BurkeGL,GoffDCJr.,Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care 2004;27:699–703.

272. Kengne AP, Turnbull F,MacMahon S. The Framingham Study, diabetesmellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:45–51.

273. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C,Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure inUSmen andwomen: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161:996–1002.

274. Boonman-deWinter LJ, Rutten FH, CramerMJ, LandmanMJ, LiemAH, RuttenGE, HoesAW.High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012;55:2154–2162.

275. MacDonaldMR, PetrieMC,HawkinsNM, Petrie JR, FisherM,McKelvieR,AguilarD, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. Eur Heart J 2008;29:1224–1240.

276. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, FerraraN, Ferrara P, Canonico S, VarricchioM, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione

Campania Group. Diabetes & metabolism 1997;23:213–218.

277. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Hardarson T, Ryden L. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. Eur J Heart Fail 2007;9: 1051– 1057.

278. JarnertC,MelcherA,Caidahl K, PerssonH, Ryden L, ErikssonMJ. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantiﬁcation of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. Eur J Heart Fail 2008;10:1080–1087.

279. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, DevereuxRB.The impactof diabetes on left ventricular ﬁlling pattern in normotensive and hypertensive adults: the StrongHeart Study. Journal of the American College

of Cardiology 2001;37:1943–1949.

280. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echo-

cardiogr 2009;10:165–193.

281. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD,AuricchioA, BohmM,Dickstein K, Falk V, FilippatosG, FonsecaC,Gomez-SanchezMAet al. ESCGuidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for theDiagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–1847.

282. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular

Events and Ramipril) study. Diabetes Care 2003;26:855–860.

283. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol 2003;42:

914–922.

284. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H 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.

285. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 2003;107:

1291–1296.

286. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efﬁcacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart

failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. Eur Heart J 2000;21:1967–1978.

287. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril onmortality andmorbidity in high-risk patients after acutemyocardial infarction: theOPTIMAAL randomised

trial.Optimal Trial inMyocardial InfarctionwithAngiotensin IIAntagonist Losartan. Lancet 2002;360:752–760.

288. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van deWerf F,White H et al. Valsartan, captopril, or both inmyocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893–1906.

289. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, PfefferMA, SwedbergK. Effects of candesartan in patientswith chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362: 772–776.

290. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, BelenkovY, BoolellM, Buse JB, Buckley BMet al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477–1490.

291. Haas SJ,VosT,Gilbert RE, KrumH.Are beta-blockers as efﬁcacious in patientswith diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003;146:848–853.

292. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B 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: ameta-analysis ofmajor clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529–1538.

293. The Cardiac Insufﬁciency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9–13.

294. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651–1658.

295. Wlodarczyk JH,KeoghA, Smith K,McCoskerC.CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. Heart Lung Circ 2003;12:94–102.

296. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with

heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000;283:1295–1302.

297. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B,MetraM, RemmeWJ et al. Comparison of carvedilol andmetoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol

Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7–13.

298. Pitt B,Zannad F,RemmeWJ,CodyR,CastaigneA, PerezA, Palensky J,Wittes J. The effect of spironolactoneon morbidity mortality in patientswith severeheart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341: 709–717.

299. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. N Engl J Med 2000;342:132; author reply 133–134.

300. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11–21.

301. Swedberg K, KomajdaM, BohmM, Borer JS, Ford I,Dubost-BramaA, LereboursG,Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875–885.

302. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESCGuidelineson device therapy in heart failure: an updateof the 2008 ESCGuidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur J Heart Fail 2010;12:1143–1153.

303. Kilic A,Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV.What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. Ann Thorac Surg 2012;93:699–704.

304. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, KellererM, Marx N, Meier JJ, Schumm-Draeger PM, Bramlage P, TschopeD. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? Eur J Heart Fail 2012;14:

1389–1400.

305. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Beneﬁts and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007;335:497.

306. Aguilar D, ChanW, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circulation Heart failure 2011;4:53–58.

307. 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.

308. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the

U.K. General Practice Research Database. Diabetes Care 2010;33:1213–1218.

309. 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.

310. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V 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.

311. Home PD, Pocock SJ, Beck-NielsenH,Gomis R,HanefeldM, JonesNP, KomajdaM, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes:an interim analysis. N Engl J Med 2007;357:28–38.

312. SokosGG,Nikolaidis LA,Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction functional status in patientswith chronic heart failure. J Card Fail 2006;12:694–699.

313. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstﬁeld JL, Cohen-Solal A, Dietz R, GrangerCB,Hradec J, Kuch J,McKelvie RS et al.Mortality andmorbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004;110:2618–2626.

314. Swedberg K, Komajda M, Bo ¨hm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I; SHIFT Investigators. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Inﬂuence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) Study. J Am Coll Cardiol 2012;59:1938–45.

315. Go AS,Hylek EM, Phillips KA,Chang Y,Henault LE, Selby JV, SingerDE. Prevalence of diagnosed atrial ﬁbrillation in adults: national implications for rhythm manage-

ment and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.

316. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial ﬁbrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455–2461.

317. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial ﬁbrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99:

3028–3035.

318. 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.

319. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patientswith type 2 diabetes and atrial ﬁb-

rillation: results of the ADVANCE study. Eur Heart J 2009;30:1128–1135.

320. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial ﬁbrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratiﬁcation schema and cost effectiveness data. Thromb Haemost 2008;99:295–304.

321. Independent predictors of stroke in patients with atrial ﬁbrillation: a systematic review. Neurology 2007;69:546–554.

322. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. Guidelines for the management of atrial ﬁbrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369–2429.

323. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused updateof the ESCGuidelines for themanagement of atrial ﬁbrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial

ﬁbrillation:developed with the special contribution of the European Hea Rhythm Association. Europace 2012;14:1385–1413.

324. Hart RG, BenaventeO,McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to preve stroke in patients with atrial ﬁbrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999;13 492–501.

325. Connolly S, Pogue J, Hart R, PfefferM, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clop dogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial ﬁbrillation in the Atrial ﬁ

rillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Even (ACTIVEW): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903–1912.

326. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial ﬁbrillation. N Eng Med 2009;360:2066–2078.

327. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvul atrial ﬁbrillation. N Engl J Med 2011;365:883–891.

328. PistersR, LaneDA,NieuwlaatR, deVosCB,CrijnsHJ, LipGY.Anovel user-friend score (HAS-BLED) to assess 1-year risk ofmajor bleeding in patientswith atrial ﬁrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093–1100.

329. HuikuriHV, Castellanos A,Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmia N Engl J Med 2001;345:1473–1482.

330. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:

1374–1450.

331. KannelWB,WilsonPW,D’AgostinoRB,Cobb J. Sudden coronary death inwomen. Am Heart J 1998;136:205–212.

332. Albert CM, Chae CU,Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, StampferMJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death amongwomen in theUnited States. Circulation 2003;107:2096–2101.

333. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, GregoratosG,KleinG,MossAJ,MyerburgRJ et al.ACC/AHA/ESC2006Guidelines for Management of PatientsWith Ventricular Arrhythmias and the Prevention of

Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society ofCardiology Committee for PracticeGuidelines (writing committee to developGuidelines forManagement

of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114:e385–e484.

334. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. Eur Heart J 2005;26: 2142–2147.

335. Barthel P, BauerA,Muller A, JunkN,Huster M,UlmK,MalikM, SchmidtG. Reﬂexand tonic autonomic markers for risk stratiﬁcation in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. Diabetes Care 2011;34:1833–1837.

336. Maser RE,Mitchell BD, VinikAI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26:1895–1901.

337. ZieglerD, ZentaiCP, Perz S, RathmannW,Haastert B,Doring A,MeisingerC. Prediction ofmortality usingmeasures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetes Care 2008;31:556–561.

338. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R et al. Apixaban in patients with atrial ﬁbrillation. N Engl J Med 2011;364:806–817.

339. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-KhalidiHR,Ansell J,AtarD,AvezumAet al.Apixaban versuswarfarin in patients with atrial ﬁbrillation. N Engl J Med 2011;365:981–992.

340. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in

the Edinburgh Artery Study. Am J Epidemiol 1992;135:331–340.

341. Criqui MH. Peripheral arterial disease:epidemiological aspects. Vasc Med 2001;6: 3–7.

342. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van denOuweland FA, deJong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. Hypertension 1992;19:717–720.

343. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. Cerebrovasc Dis 2001;12:44–51.

344. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr., BommerW, PriceTR,Gardin JM, Savage PJ.Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 1992;23:1752–1760.

345. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. Int J Cardiol 2006;112:302–307.

346. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SCJr., LiauCS et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. Eur Heart J 2009; 30:2318–2326.

347. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases:Document covering atheroscler-

otic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2851–2906.

348. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;26: 341–347.

349. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipi-

daemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–1818.

350. Leal J,Gray AM,Clarke PM.Development of life-expectancy tables for peoplewith type 2 diabetes. Eur Heart J 2009;30:834–839.

351. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;19:174–177.

352. StettlerC, Allemann S, Juni P,CullCA,Holman RR, EggerM, Krahenbuhl S,DiemP. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006;152:27–38.

353. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. Circulation 2009;

120:2053–2061.

354. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death fromcoronary heart disease: baseline and follow-upmortality data from the SecondNationalHealth andNutrition Examination Survey (NHANES II). AmJ PrevMed 2005;29:68–74.

355. de L II, Hoeks SE, van Gestel YR, Klein J, Bax JJ, Verhagen HJ, van Domburg RT,Poldermans D. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:482–487.

356. AshworthNL,ChadKE,Harrison EL, Reeder BA,Marshall SC.Home versus centerbased physical activity programs in older adults. Cochrane Database Syst Rev2005:CD004017.

357. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T,Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:463–474.

358. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1991;151:1769–1776.

359. AronowWS,AhnC. Effect of beta blockers on incidence of newcoronary events in older personswith priormyocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. Am J Cardiol 2001;87:1284–1286.

360. Randomized trial of the effects of cholesterol-loweringwith simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg 2007;45:645–654; discus-

sion 653–644.

361. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med 2007;261:276–284.

362. Luscher TF, CreagerMA, Beckman JA, Cosentino F.Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Circulation 2003;108:1655–1661.

363. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P et al. Chapter V. Diabetic foot. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;42 Suppl 2:S60–74.

364. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241:2035–2038.

365. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Alegiani SS, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. Stroke 2007;38:1154–1160.

366. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, HackeW, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001;32:2559–2566.

367. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: ﬁnal results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351:1379–1387.

368. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL et al. Beneﬁt of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1998;339:

1415–1425.

369. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet 2005;366:29–36.

370. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003;26: 3230–3236.

371. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review

of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:810–819.

372. Tierney S, Mamas M,Woods S, Rutter MK, Gibson M, Neyses L, Deaton C.What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. Heart Fail Rev 2012;17:107–115.

373. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, DeBacquer D, Collier T, De Backer G et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high

risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1999–2012.

374. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:713–719.

375. Haynes RB, Ackloo E, SahotaN,McDonaldHP, YaoX. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD000011.

376. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence tomedical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res 2007;7:55.

377. Allen JK, Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review. J Cardiovasc Nurs 2010;25:207–220.