Vol. 23, 2013
Supplement D

# ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

## Revista Română de Cardiologie

Journal of the Romanian Society of Cardiology
Revista Societății Române de Cardiologie

MEDIA MED PUBLICIS
www.mediamed.ro

# Ghidul ESC de Diabet, Pre-diabet și Boli cardiovasculare elaborat în colaborare cu EASD

**Sprijinul financiar pentru acest supliment a fost oferit de către AstraZeneca Pharma SRL.**

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Vol. 23,
Supplement D, 2013

Revista Română de Cardiologie

# Cuprins


| | |
|---|---|
| **Preambul** | **D6** |
| **Introducere** | **D7** |
| **Anomalii ale metabolismului glucozei şi boala cardiovasculară** | **D8** |
| **Bazele moleculare ale bolii cardiovasculare în diabetul zaharat** | **D15** |
| **Evaluarea riscului cardiovascular la pacienţii cu afectarea homeostaziei glucozei** | **D18** |
| **Prevenţia bolilor cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat** | **D20** |
| **Managementul bolii coronariene stabile şi instabile la pacienţii cu diabet zaharat** | **D36** |
| **Insuficienţa cardiacă şi diabetul zaharat** | **D44** |
| **Aritmiile: Fibrilaţia atrială şi moartea cardiacă subită** | **D49** |
| **Boala periferică şi cerebrovasculară** | **D52** |
| **Boala microvasculară la nivelul ochilor şi al rinichilor** | **D57** |
| **Îngrijirea centrată pe pacient** | **D59** |
| **Bibliografie** | **D61** |

## THE ROMANIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY BOARD


| | |
|---|---|
| **President:** | Ioan M. Coman |
| **President elect:** | Gabriel Tatu-Chițoiu |
| **Former president:** | Dan E. Deleanu |
| **Vice-presidents:** | Dragoş Vinereanu |
| | Radu Ciudin |
| **Secretary:** | Bogdan A. Popescu |
| **Treasurer:** | Ovidiu Chioncel |
| **Members:** | Eduard Apetrei |
| | Şerban Bălănescu |
| | Mircea Cinteză |
| | Marian Croitoru |
| | Dan Gaiță |
| | Daniel Gherasim |
| | Ioana Ghiorghiu |
| | Carmen Ginghină |
| | Adriana Ilieşiu |
| | Daniel Lighezan |
| | Florin Mitu |
| | Călin Pop |
| | Radu Vătășescu |
| | Dragoş Vinereanu |


ISSN: 1583-2996

## EDITORIAL STAFF

**Editor-in chief**
Eduard Apetrei

**Deputy Editor**
Carmen Ginghină

**Editors**
Radu Căpâlneanu
Cezar Macarie

**Associate editors**
Mihaela Rugină
Ruxandra Jurcuț
Bogdan A. Popescu
Costel Matei

**Founding editor**
Costin Carp

## EDITORIAL BOARD

Şerban Bălănescu - *Bucureşti*
Luigi Paolo Badano - *Italia*
Ion V. Bruckner - *Bucureşti*
Alexandru Câmpeanu - *Bucureşti*
Gheorghe Cerin - *Italia*
Mircea Cinteză - *Bucureşti*
Radu Ciudin - *Bucureşti*
D. V. Cokkinos - *Grecia*
Ioan Mircea Coman - *Bucureşti*
G. Andrei Dan - *Bucureşti*
Dan Deleanu - *Bucureşti*
Genevieve Derumeaux - *Franța*
Doina Dimulescu - *Bucureşti*
Maria Dorobanțu - *Bucureşti*
Ştefan Iosif Drăgulescu - *Timişoara*
Guy Fontaine - *Franța*
Alan Fraser - *Anglia*
Cătălina Arsenescu-Georgescu - *Iaşi*
Mihai Gheorghiade - *USA*
Leonida Gherasim - *Bucureşti*
Aurel Grosu - *Chişinău, R. Moldova*
Assen R. Goudev - *Bulgaria*
Anthony Heagerty - *Marea Britanie*
Alexandru Ioan - *Bucureşti*
Dan Dominic Ionescu - *Craiova*
Gabriel Kamensky - *Slovacia*
Andre Keren - *Israel*
Michel Komajda, *Franța*
Giuseppe Mancia - *Italia*
Ioan Manițiu - *Sibiu*
Athanasios Manolis - *Grecia*
Martin S. Martin - *SUA*
Gerald A. Maurer - *Austria*
Şerban Mihăileanu - *Franța*
Tiberiu Nanea, *Bucureşti*
Gian Luigi Nicolosi - *Italia*
Peter Nilsson - *Suedia*
Nour Olinic - *Cluj-Napoca*
Fausto Pinto - *Portugalia*
Călin Pop - *Baia Mare*
Josep Redon - *Spania*
Willem J. Remme - *Olanda*
Michal Tendera - *Polonia*
Ion Țintoiu - *Bucureşti*
Panagiotis Vardas - *Grecia*
Margus Viigimaa - *Estonia*
Dragoş Vinereanu - *Bucureşti*
Marius Vintilă - *Bucureşti*
Dumitru Zdrenghea - *Cluj-Napoca*

**Secretary**
Mihaela Sălăgean



Responsibility for the contents of the published articles falls entirely on the authors. Opinions, ideas, results of studies published in the Romanian Journal of Cardiology are those of the authors and do not reflect the position and politics of the Romanian Society of Cardiology. No part of this publication can be reproduced, registered, transmitted under any form or means (electronic, mechanic, photocopied, recorded) without the previous written permission of the editor.
All rights reserved to the Romanian Society of Cardiology



Contact: Societatea Română de Cardiologie
Str. Avrig nr. 63, Sector 2, București
Tel./Fax: +40.21.250 01 00, +40.21.250 50 86, +40.21.250 50 87;
E-mail: office@cardioportal.ro

# Ghidul ESC de Diabet, Pre-diabet şi Boli cardiovasculare elaborat în colaborare cu EASD

## Grupul de lucru de diabet, pre-diabet şi boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC), în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD).

**Autorii/Membrii Grupului de Lucru:** Lars Rydén (Coordonator ESC) (Suedia), Peter J. Grant (Coordonator EASD) (Marea Britanie), Stefan D. Anker (Germania), Christian Berne (Suedia), Francesco Cosentino (Italia), Nicolas Danchin (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Javier Escaned (Spania), Hans-Peter Hammes (Germania), Heikki Huikuri (Finlanda), Michel Marre (Franța), Nikolaus Marx (Germania), Linda Mellbin (Suedia), Jan Ostergren (Suedia), Carlo Patrono (Italia), Petar Seferovic (Serbia), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Marja-Riita Taskinen (Finlanda), Michal Tendera (Polonia), Jaakko Tuomilehto (Finlanda), Paul Valensi (Franța), Jose Luis Zamorano (Spania).

**Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG):** Jose Luis Zamorano (Coordonator) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Héctor Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Çetin Erol (Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania, Marea Britanie, Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Czehia), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția).

**Referenți:** Guy De Backer (Coordonator) (Belgia), Per Anton Sirnes (Coordonator CPG) (Norvegia), Eduardo Alegria Ezquerra (Spania), Angelo Avogaro (Italia), Lina Badimon (Spania), Elena Baranova (Rusia), Helmut Baumgartner (Germania), John Betteridge (Marea Britanie), Antonio Ceriello (Spania), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Franța), Dietrich C. Gulba (Germania), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), John K. Kjekshus (Norvegia), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Eli Lev (Israel), Christian Mueller (Elveția), Ludwig Neyses (Luxemburg), Peter M. Nilsson (Suedia), Joep Perk (Suedia), Piotr Ponikowski (Polonia), Željko Reiner (Croația), Naveed Sattar (Marea Britanie), Volker Schächinger (Germania), André Scheen (Belgia), Henrik Schirmer (Norvegia), Anna Strömberg (Suedia), Svetlana Sudzhaeva (Belarus), Juan Luis Tamargo (Spania), Margus Viigimaa (Estonia), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), Robert G. Xuereb (Malta).

**Traducere efectuată de către: Maria-Corina Greavu, Carmen Elena Pleșoianu, Teodora Mărginean, Vlad Greavu, Larisa Anghel, Maria Cristina Apăvăloaie, Diana Brudasca, Adriana Iosip, Ioana Laslo, Victor Buzura.**

**Coordonatori: Prof. Dr. Dan Gaiță, Prof. Dr. Nicolae Hâncu.**

# CUPRINS

1. Preambul ....6
2. Introducere....7
3. Anomalii ale metabolismului glucozei şi boala cardiovasculară....8
   3.1 Definiţie, clasificare şi diagnostic ....8
   3.2 Epidemiologie ....10
   3.3 Screeningul pentru tulburările metabolismului glucidic....11
   3.4 Tulburările metabolismului glucidic şi boala cardiovasculară ....12
   3.5 Întârzierea conversiei la diabet zaharat tip 2....13
   3.6 Recomandări pentru diagnosticul tulburărilor metabolismului glucozei....15
4. Bazele moleculare ale bolii cardiovasculare în diabetul zaharat ....15
   4.1 Continuum-ul cardiovascular în diabetul zaharat .15
   4.2 Fiziopatologia rezistenţei la insulină în diabetul zaharat tip 2 ....16
   4.3 Disfuncţia endotelială, stresul oxidativ şi inflamaţia vasculară....17
   4.4 Disfuncţia macrofagelor ....17
   4.5 Dislipidemia aterogenă ....17
   4.6 Coagularea şi funcţia plachetară....17
   4.7 Cardiomiopatia diabetică ....18
   4.8 Sindromul metabolic....18
   4.9 Celulele progenitoare endoteliale şi repararea vasculară ....18
   4.10 Concluzii....18
5. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienţii cu afectarea homeostaziei glucozei ....18
   5.1 Scoruri de risc elaborate pentru persoanele fără diabet zaharat ....18
   5.2 Evaluarea riscului cardiovascular la persoanele cu pre-diabet....19
   5.3 Calculatoare de risc elaborate pentru pacienţii cu diabet zaharat....19
   5.4 Evaluarea riscului bazat pe biomarkeri şi imagistică....19
   5.5 Lacune în cunoaştere....20
   5.6 Recomandări privind evaluarea riscului cardiovascular în diabet....20
6. Prevenţia bolilor cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat....20
   6.1 Stilul de viaţă ....20
      6.1.1 Dieta....21
      6.1.2 Activitatea fizică ....21
      6.1.3 Fumatul....22
      6.1.4 Lacune în cunoaştere....22
      6.1.5 Recomandări referitoare la modificarea stilului de viaţă în diabetul zaharat....22
   6.2 Controlul glicemic....22
      6.2.1 Boala microvasculară (retinopatia, nefropatia şi neuropatia) ....22
      6.2.2 Boala macrovasculară (cerebrală, coronariană şi boala arterială periferică) ....23
      6.2.3 Efectele pe termen mediu ale controlului glicemic....23
      6.2.4 Efectele pe termen lung ale controlului glicemic....24
      6.2.5 Obiectivele glicemice ....24
      6.2.6 Agenţii de scădere a glicemiei ....24
      6.2.7 Consideraţii speciale....26
      6.2.8 Lacune în cunoaştere....27
      6.2.9 Recomandări privind controlul glicemic în diabetul zaharat ....27
   6.3 Tensiunea arterială....27
      6.3.1 Obiectivele de tratament ....27
      6.3.2 Gestionarea scăderii tensiunii arteriale....28
      6.3.3 Concluzie....28
      6.3.4 Lacune în cunoaştere....29
      6.3.5 Recomandările pentru controlul TA la pacienţii cu diabet zaharat ....29
   6.4 Dislipidemia ....29
      6.4.1 Fiziopatologie....29
      6.4.2 Epidemiologie....30
      6.4.3 Managementul dislipidemiei ....30
      6.4.4 Lacune în cunoaştere....33
      6.4.5 Recomandări asupra managementului dislipidemiei în diabet ....33
   6.5 Funcţia trombocitelor ....33
      6.5.1 Aspirina ....33
      6.5.2 Blocanţii receptorilor P2Y12 ....34
      6.5.3 Lacune în cunoaştere....34
      6.5.4 Recomandări privind terapia antiplachetară la pacienţii diabetici....35
   6.6 Abordări multifactoriale....35
      6.6.1 Principiile managementului multifactorial....35
      6.6.2 Lacune în cunoaştere....36
      6.6.3 Recomandări privind managementul multifactorial al riscului în diabet....36
7. Managementul bolii coronariene stabile şi instabile la pacienţii cu diabet zaharat ....36
   7.1 Tratament medical optim pentru pacienţii cu boală coronariană cronică şi diabet zaharat....36
      7.1.1 Beta-blocantele ....37
      7.1.2 Blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron....37
      7.1.3 Hipolipemiante....37
      7.1.4 Nitraţii şi blocantele canalelor de calciu....38
      7.1.5 Ivabradina....38
      7.1.6 Terapia antiplachetară şi antitrombotică (vezi şi secţiunile 65 şi 72)....38
      7.1.7 Controlul glicemiei în sindroamele coronariene acute ....38
      7.1.8 Lacune în cunoaştere....39
      7.1.9 Recomandări privind managementul pacienţilor cu boală coronariană stabilă şi instabilă şi diabet....40

7.2 Revascularizarea ....40
7.2.1 Revascularizarea miocardică în boala coronariană stabilă și instabilă ....40
7.2.2 Tipul de intervenție: by-pass coronarian vs angioplastie coronariană ....41
7.2.3 Aspecte specifice ale revascularizării percutane și chirurgicale în diabetul zaharat...42
7.2.4 Revascularizarea miocardică și tratamentele hipoglicemiante ....43
7.2.5 Lacune în cunoaștere ....44
7.2.6 Recomandări privind revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet
8. Insuficiența cardiacă și diabetul zaharat ....44
8.1 Prevalența și incidența insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și a diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă...45
8.2 Diabetul zaharat și insuficiența cardiacă: morbiditate și mortalitate ....46
8.3 Managementul farmacologic al insuficienței cardiace în diabetul zaharat tip 2 ....46
8.4 Terapii non-farmacologice ale insuficienței cardiace asociate cu diabet zaharat....47
8.5 Tratament de scădere a glicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă ....47
8.6 Lacune în cunoaștere....48
8.7 Recomandări privind managementul insuficienței cardiace în diabetul zaharat ....48
9. Aritmiile: Fibrilația atrială și moartea cardiacă subită ..49
9.1 Diabetul zaharat și fibrilația atrială ....49
9.2 Moartea cardiacă subită ....50
9.3 Lacune în cunoaștere....52
9.4 Recomandări privind managementul aritmiilor la pacienții cu diabet zaharat....52
10. Boala periferică și cerebrovasculară ....52
10.1 Boala arterială periferică....52
10.2 Boala arterială a extremităților inferioare ....53
10.3 Boala arterei carotide ....55
10.4 Lacune în cunoaștere....56
10.5 Recomandări privind managementul bolii arteriale periferice în diabetul zaharat ....57
11. Boala microvasculară la nivelul ochilor și al rinichilor..57
11.1 Patofiziologia bolii microvasculare ....58
11.2 Tratament și țintele acestuia ....58
11.3 Lacune în cunoaștere....59
11.4 Recomandări privind managementul bolii microvasculare în diabetul zaharat....59
12. Îngrijirea centrată pe pacient ....59
12.1 Aspecte generale ....59
12.2 Lacune în cunoaștere....60
12.3 Recomandări privind îngrijirea centrată pe pacient în diabetul zaharat ....60
Bibliografie ....61

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

| | |
|---|---|
| 2hPG | glicemie la 2 ore post încărcare cu glucoză |
| IGB | indice gleznă-braț |
| ACCOMPLISH | Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension |
| ACCORD | Action to Control Cardiovascular Risk inDiabetes |
| IECA | inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei |
| SCA | sindrom coronarian acut |
| ACTIVE | Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events |
| ACTIVE A | Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events Aspirin |
| ACTIVEW | Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events Warfarin |
| ADA | Asociația Americană pentru Diabet |
| ADDITION | Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care |
| ADP | adenosine difosfat |
| ADVANCE | Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation |
| FA | fibrilație atrială |
| AGEs | produși finali de glicozilare avansată |
| AIM-HIGH | Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/ High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes |
| ALTITUDE | Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints |
| Apo | apolipoproteină |
| BRA | blocanți ai receptorilor pentru angiotensină |
| ARIC | Atherosclerosis Risk In Communities |
| ARISTOTLE | Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation |
| ASCOT | Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial |
| ATLAS | Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival |
| AVERROES | Apixaban VERsus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES |

| | |
|---|---|
| AWESOME | AnginaWith Extremely Serious Operative Mortality Evaluation |
| BARI 2D | Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes |
| BEST | BEta blocker STroke trial |
| BMS | stent metalic simplu |
| TA | tensiunea arterială |
| CABG | by-pass aorto-coronarian |
| CAC | scorul de calciu al arterelor coronare |
| BAC | boala arterelor coronare |
| CAN | neuropatia cardiacă autonomică |
| CAPRIE | Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events |
| CARDia | Coronary Artery Revascularization in Diabetes |
| CARDS | Collaborative Atorvastatin Diabetes Study |
| CETP | proteina de transfer cholesterilester |
| $CHA_2DS_2$-VASc | insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârsta ≥75 (dublat), diabet, accident vascular cerebral (dublat)- boala vasculară, vârsta 65–74 și gen (feminin) |
| $CHADS_2$ | insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârsta, diabet, accident vascular cerebral (dublat) |
| AVC | accident vascular cerebral |
| CHARISMA | Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance |
| CHARM | Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity |
| CI | interval de încredere |
| CIBIS | Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study |
| ICM | ischemie critică a membrelor |
| COMET | Carvedilol Or Metoprolol European Trial |
| COPERNICUS | Carvedilol Prospective Randomized CumulativeSurvival |
| COX-1 and 2 | cyclo-oxygenaza 1 și 2 |
| CTT | Cholesterol Treatment Trialists |
| BCV | boala cardiovasculară |
| DCCT | Diabetes Control and Complications Trial |
| DECODE | Diabetes Epidemiology:COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe |
| DES | stent farmacologic activ |
| DETECT-2 | The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for T2DM and IGT |
| DIABHYCAR | Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril |
| DIAMOND | Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide |
| DIG | Digitalis Investigation Group |
| DIGAMI | Diabetes and Insulin–Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction |
| DRIECT | Diabetic Retinopathy Candesartan Trials |
| DZ | diabet zaharat |
| DPP-4 | dipeptidylpeptidase-4 |
| ECG | electrocardiogramă |
| EDIC | Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications |
| eNOS | sintaza endotelială de oxid nitric |
| EPC | celulele progenitoare endoteliale |
| ERFC | Emerging Risk Factor Collaboration |
| EUROASPRIE | European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events |
| EUROPA | EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FFA | acizi grași liberi |
| FIELD | Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes |
| FINDRISC | FINish Diabetes RIsk SCore |
| FPG | glicemia plasmatică à jeun |
| FREEDOM | Future Revasculatization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease |
| RFG | rata de filtrare glomerulară |
| GIK | glucoză-insulină-potasiu |
| GLP-1 | glucagon-like peptide-1 |
| GLUT-4 | transportorul pentru glucoză 4 |
| HAS-BLED | Hipertensiune, funcție renală/hepatică Anormală (1 punct fiecare), Stroke (AVC), Bleeding (istoric de sângerare sau predispoziție), INR Labil, Elderly (vârstnici 65), Droguri/alcool concomitent (1 punct fiecare) |
| $HbA_{1c}$ | hemoglobina glicată A1C |
| HDL | lipoproteine cu densitate înaltă |
| HDL-C | colesterol HDL |
| HI-5 | Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction |
| HOMA-RI | Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance |

| | |
|---|---|
| HOPE | Heart Outcomes Prevention Evaluation |
| HOT | Hypertension Optimal Treatment |
| HPS | Heart Protection Study |
| HPS-2-THRIVE | Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events |
| HR | hazard ratio |
| HSP | calea hexozaminelor |
| IFG | alterarea glicemiei bazale |
| IGT | scăderea toleranței la glucoză |
| IMMEDIATE | Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care |
| IMPROVE-IT | IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial |
| INR | international normalized ratio |
| RI | rezistența la insulină |
| RIS-1 | insulin receptor substrate-1 |
| ISAR-REACT | Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment |
| ITA | artera toracică internă |
| LDL | lipoproteine cu densitate scăzută |
| LDL-C | LDL colesterol |
| LEAD | boala arterială a extremităților inferioare |
| Lp a | lipoproteina a |
| VS | ventriculul stâng |
| FEVS | fracția de ejecție a ventriculului stâng |
| MACCE | major adverse cardiac and cerebrovascular events |
| MAIN COMPARE | Revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous |
| MERIT-HF | Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure |
| MetS | sindrom metabolic |
| IM | infarct miocardic |
| MRA | antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi |
| N-ER | niacina |
| NAPDH | nicotinamida adenin dinucleotid fosfat hidrogen |
| NDR | National Diabetes Register |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) |
| NNT | numărul necesar pentru a trata |
| NO | oxid nitric |
| NOAC | anticoagulante de generație nouă |
| NYHA | New York Heart Association |
| OAT | Occluded Artery Trial |
| TTGO | test de toleranță la glucoză orală |
| OMT | tratament medicamentos optim |
| ONTARGET | ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial |
| OR | odds ratio |
| ORIGIN | Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial |
| BAP | boala arterială periferică |
| PAI-1 | plasminogen activator inhibitor-1 |
| PCI | intervenție coronariană percutană |
| GP | glucoză plasmatică |
| PI3K | phosphatidylinositol 3-kinases |
| PKC | protein kinaza C |
| PLATO | PLATelet inhibition and patient Outcomes trial |
| PPARa | peroxisom proliferator-activated receptor alpha |
| PPARg | peroxisome proliferator-activated receptor gamma |
| PREDIMED | Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet |
| PROActive | PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events |
| PROCAM | Prospective Cardiovascular Münster |
| RAAS | sistemul renină-angiotensină-aldosteron |
| RAGE | receptor pentru AGE |
| RCT | studiu clinic randomizat controlat |
| RE-LY | Randomized Evaluation of the Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate |
| REGICOR | Myocardial Infarction Population Registry of Girona |
| RESOLVE | Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema Study |
| RESTORE | Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema |
| RIDE | Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME)With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus |

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

| | |
|---|---|
| RISE | Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME)With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus |
| ROCKET | Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition, compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation |
| ROS | specii reactive de oxigen |
| RRR | reducerea Riscului relativ |
| SCOREw | The European Systematic Coronary Risk Evaluation |
| SGLT2 | sodiu–glucoză co-transportor-2 |
| SHARP | Study of Heart and Renal Protection |
| IMS | ischemie miocardică silențioasă |
| SR-B | scavenger receptor B |
| SOLVD | Studies Of Left Ventricular Dysfunction |
| STEMI | ST-elFevation myocardial infarction |
| SYNTAX | SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery |
| DZT1 | diabet zaharat tip 1 |
| DZT2 | diabetes zaharat tip 2 |
| TACTICS-TIMI 18 | Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction |
| TG | trigliceride |
| AIT | accident ischemic tranzitor |
| tPA | activator tisular de plasminogen |
| TRL | lipoproteine bogate în trigliceride |
| UKPDS | United Kingdom Prospective Diabetes Study |
| VADT | Veterans Administration Diabetes Trial |
| VEGF | factor de creștere a endoteliului vascular |
| VKA | antagonist al vitaminei K |
| VLDL | lipoproteine cu densitate foarte scăzută |
| OMS | Organizația Mondială a Sănătății |

## 1. PREAMBUL

Este pentru a doua oară când Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) își unesc forțele pentru a elabora un ghid cu privire la managementul diabetului zaharat (DZ), al pre-diabetului și al bolilor cardiovasculare (BCV), ghid conceput pentru a ajuta clinicienii și alți membri ai personalului sanitar să ia decizii terapeutice bazate pe dovezi. Creșterea gradului de conștientizare a relației biologice strânse dintre DZ și BCV a determinat cele două mari organizații să colaboreze pentru a elabora ghiduri relevante pentru interesele lor comune, primele fiind publicate în 2007. În acest domeniu aflat în plin avânt, cinci ani de dezvoltare atât a științei fundamentale cât și a celei clinice reprezintă o perioadă lungă de timp în care au fost efectuate studii majore, fapt ce impune actualizarea vechilor ghiduri.

Procesele implicate în elaborarea acestor ghiduri au fost descrise anterior și pot fi găsite la adresa de internet http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx. Pe scurt, EASD și ESC au numit membri pentru a reprezenta fiecare organizație și a conduce activitățile grupului de lucru. Membrii au fost aleși pentru competența și performanța lor în domeniu și pentru a reprezenta diversitatea caracteristică Europei moderne. Fiecare membru a fost de acord să elaboreze și, în mod regulat, să actualizeze lista conflictelor de interese, ale căror detalii se află la *European Heart House* și sunt disponibile la adresa de internet: http://www.escardio.org/guidelines. Membrii grupului de lucru au realizat materialele în perechi cu respectarea recomandările ESC pentru elaborarea ghidurilor pentru a asigura coerența cu celelalte materiale prin folosirea claselor de recomandare exemplificate mai jos (**Tabelele 1** și **2**).

Redactarea inițială și revizuirea manuscrisului au avut loc în cadrul reuniunilor grupului de lucru, cu analize și comentarii sistematice oferite de Comitetul ESC pentru Ghiduri și a Panelului EASD pentru Supravegherea Ghidurilor și a Declarațiilor.

Aceste ghiduri sunt produsul a nenumărate ore de muncă grea, timp oferit gratuit și de bună voie de către membrii grupului de lucru, personalul administrativ, referenții și comitetele de supervizare ale celor două organizații. Sperăm că uriașul efort a generat ghiduri care vor oferi o mai bună înțelegere a relației dintre aceste două condiții complexe constituind un adjuvant accesibil și util pentru procesul clinic de decizie, oferind claritate și îmbunătățind managementul bolii.

Sarcina de a elabora ghiduri acoperă nu numai integrarea celor mai recente cercetări ci și crearea de in-

| Tabelul 1. Clase de recomandări | | |
|---|---|---|
| Clase de recomandări | Definiție | Sugestii de formulări utilizate |
| Clasă I | Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util, eficient. | Este recomandat/ este indicat |
| Clasă II | Dovezi contradictorii și/sau divergențe de opinii privind utilitatea/eficiența unui anumit tratament sau procedură. | |
| Clasă II a | Dovezile sunt în favoarea utilității/eficienței | Ar trebui să fie luat în considerare |
| Clasă II b | Utilitatea/eficiența sunt mai puțin bine stabilite de dovezi/opinii. | Poate fi considerat |
| Clasă III | Dovezi sau consens general că tratamentul sau procedura nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi dăunător. | Nu este recomandat |

| Tabelul 2. Nivele de dovezi | |
|---|---|
| Nivel de dovezi A | Date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize. |
| Nivel de dovezi B | Date provenite de la un singur studiu clinic randomizat sau studii nerandomizate de mari dimensiuni. |
| Nivel de dovezi C | Consens de opinii a experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre. |

strumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor.

Pentru a implementa ghidurile sunt produse ghiduri de buzunar, slide-uri rezumative, pliante cu mesajele esențiale și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc). Aceste versiuni sunt prescurtate și ori de câte ori este necesar se poate consulta versiunea completă a ghidului care este disponibilă gratuit pe site-ul ESC.

## 2. INTRODUCERE

Creșterea prevalenței DZ la nivel mondial a dus la o situație în care în 2011 aproximativ 360 de milioane de oameni au avut DZ, dintre care mai mult de 95% au avut DZT2. Acest număr se estimează că va crește la 552 de milioane până în 2030, aproximativ jumătate dintre aceștia nefiind conștienți de diagnostic. În plus, se estimează că alte 300 de milioane de persoane au caracteristici care indică un risc crescut de a dezvolta ulterior DZT2, incluzând hiperglicemia à jeun, scăderea toleranței la glucoză (IGT), DZ gestațional și rezistență la insulină (RI)[1] euglicemică. Majoritatea cazurilor noi de DZT2 apar în contextul stilului de viață de tip vestic, al dietelor bogate în grăsimi și al scăderii practicării exercițiului fizic care duc la creșterea obezității, a RI, a hiperinsulinemiei compensatorii și, în cele din urmă, a insuficienței celulelor beta și DZT2. Complexul riscului vascular observat în asociere cu RI, adesea menționat ca sindrom metabolic, a condus la concluzia că riscul cardiovascular apare precoce, anterior apariției DZT2, în timp ce relația puternică dintre hiperglicemie și boala microvasculară (retinopatie, nefropatie, neuropatie) indică faptul că acest risc nu este evident până la apariția hiperglicemiei manifeste. Aceste concepte subliniază natura progresivă atât a DZT2 cât și a riscului cardiovascular asociat, constituind provocări specifice în diferitele etape ale vieții unui individ cu DZ. Efectele înaintării în vârstă, comorbiditățile și problemele asociate anumitor grupuri impun gestionarea individualizată a riscului prin responsabilizarea pacientului cu un rol major în managementul bolii.

Modelele de boală și implicațiile lor variază așa cum lumea în general – și Europa în particular – se schimbă ca răspuns la modificările demografice și culturale. Orientul Mijlociu, zona Asia - Pacific și părți din America de Nord și de Sud au înregistrat creșteri masive în prevalența DZ în ultimii 20 de ani, schimbări regăsite în aceeași perioadă și în populațiile europene. Conștientizarea problemelor specifice asociate sexului și rasei și, mai ales, efectele DZ la femei – inclusiv epigenetica și influențele in utero asupra bolilor netransmisibile – au devenit de o importanță majoră. Se consideră că în anul 2011 aproximativ 60 de milioane de adulți europeni erau diabetici, jumătate dintre aceștia cu diagnostic stabilit, efectele bolii asupra sistemului cardiovascular atât al individului cât și al urmașilor constituind adevărate provocări de sănătate publică ce trebuie soluționate la nivel mondial.

DZ și BCV se dezvoltă concomitent cu anomalii metabolice oglindind și provocând modificări ale vascularizației. Mai mult de jumătate din mortalitate și o mare parte a morbidității la persoanele diabetice sunt legate de BCV determinând medicii din domeniul diabetologiei și al cardiologiei să își unească forțele pentru a cerceta și a gestiona aceste patologii (**Figura 1**). În același timp, acest lucru a încurajat organizații precum ESC și EASD să lucreze împreună iar aceste ghiduri sunt o oglindire a acestei colaborări puternice.

Acest ghid își propune să ofere informații asupra stadiului actual al cunoașterii cu privire la prevenirea și managementul diverselor probleme asociate cu efectele DZ asupra inimii și vascularizației într-o abordare holistică. Sperăm să oferim un instrument educațional prin descrierea mecanismelor bolii și un algoritm pentru acordarea celei mai bune îngrijiri pacienților prin descrierea celor mai noi strategii de management. Trebuie remarcat faptul că aceste ghiduri sunt destinate managementului asocierii de BCV (sau riscului de BCV) și DZ, nu ca un ghid separat pentru fiecare patologie. Acest lucru este important având în vedere că cei care tratează acești pacienți în practica lor de zi cu zi

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

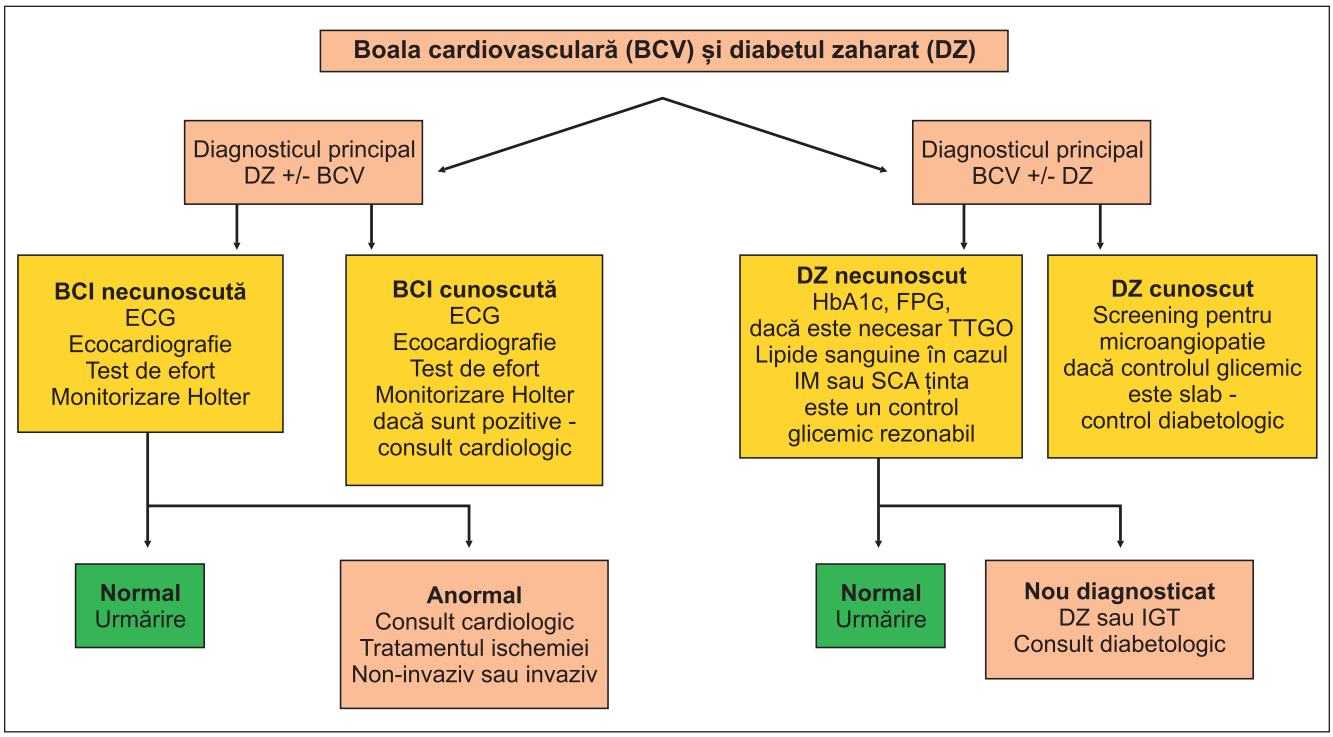


**Figura 1.** Algoritmul investigațional subliniind principiile de diagnostic și management al bolilor cardio-vasculare (BCV) la pacienții cu diabet zaharat (DZ) cu diagnostic inițial de DZ sau cu diagnostic inițial BCV. Investigațiile recomandate ar trebui să fie luate în considerare în funcție de nevoile individuale și de judecata clinică și nu sunt destinate a fi o recomandare generală pentru toți pacienții.
SCA = sindrom coronarian acut; ECG = electrocardiogramă; FPG = glicemie plasmatică à jeun; HbA1c = hemoglobină glicată A1c; IGT= scăderea toleranței la glucoză; IM = infarct miocardic; TTGO = test de toleranță la glucoză orală.

au frecvent competență fi în DZ, fie în BCV sau practica generală. Dacă există o cerere pentru o analiză mai complexă a problemelor specifice discutate în ghidul actual, pot fi obținute informații suplimentare din ghidurile detaliate elaborate de diverse organizații profesionale cum ar fi ESC, Societatea Europeană de Ateroscleroză, EASD etc. cu privire la îngrijirea coronariană în stadiul acut, intervenții coronariene, hiperlipidemie sau terapia de scădere a glicemiei.

A fost un privilegiu pentru membri să li se încredințeze oportunitatea de a elabora ghiduri prin colaborarea cu unii dintre cei mai renumiți experți în domeniu. Dorim să ne exprimăm mulțumirile noastre tuturor membrilor grupului de lucru care au dăruit atât de mult din timpul și cunoștințele lor, pentru referenții care au contribuit foarte mult la manuscrisul final și membrilor comisiilor ESC și EASD care au supervizat acest proiect. În final, ne exprimăm mulțumirile pentru echipa de ghiduri de la *European Heart House,* în special Catherine Després, Veronica Dean și Nathalie Cameron, pentru sprijinul acordat în realizarea acestui proces.

Stockholm și Leeds, aprilie 2014
*Lars Ryden Peter Grant*

## 3. ANOMALII ALE METABOLISMULUI GLUCOZEI ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ

### 3.1 Definiție, clasificare și diagnostic

DZ este o boală definită printr-un nivel ridicat de glucoză în sânge. Clasificarea DZ se bazează pe recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și a Asociației Americane de Diabet (ADA)[2-6]. Hemoglobina glicată A1c (HbA1c) a fost recomandată ca test diagnostic pentru DZ[7,8] dar există în continuare suspiciuni legate de sensibilitatea ei în predicția DZ iar valori ale HbA1c <6,5% nu exclud DZ care poate fi detectat prin măsurarea glicemiei sanguine[7-10] așa cum este dicutat în secțiunea 3.3. Au fost identificate patru categorii etiologice principale de DZ: diabet zaharat de tip 1 (DZT1), diabet zaharat tip 2 (DZT2), «alte tipuri specifice» de DZ și «DZ gestațional» (**Tabelul 3**)[2].

**Diabetul zaharat de tip 1** este caracterizat prin deficit de insulină ca urmare a distrugerii celulelor pancreatice beta, progresând până la deficit absolut de insulină. De obicei, DZT1 apare la indivizi slabi, tineri care se prezintă cu poliurie, sete și pierderea în greutate, cu tendință la a dezvolta cetoză. Cu toate acestea, DZT1 poate apărea la orice vârstă[11],uneori cu evoluție lentă. În această situație din urmă, DZ auto-imun latent

**Tabelul 3. Compararea criteriilor de diagnostic ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2006 și aleAsociației Americane de Diabet (ADA) din 2003/2011 și 2012**

| Diagnostic/măsurare | OMS 2006[3]/2011[7] | ADA 2003 și 2012[5,6] |
|---|---|---|
| **Diabet** | | |
| HbA1c | **Poate fi utilizată** | **Recomandată** |
| | dacă ≥6,5% (48 mmol/mol) | ≥6,5 % (48 mmol/mol) |
| FPG | **Recomandat** | |
| | ≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dL) | ≥7,0 mmol/l ( ≥126 mg/dL) |
| | sau | **sau** |
| 2hPG | ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL) | ≥11,1 mmol/l ( ≥200 mg/dl) |
| **IGT** | | |
| FPG | <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) | <7,0 mmol/L (<126 mg/dl ) |
| | | **Nu este necesară** |
| 2hPG | ≥7,8-<11,1 mmol/l (≥140-<200 mg/dl) | Dacă măsoară 7,8-11,0 mmol/L (140-198 mg/dL ) |
| **IFG** | | |
| FPG | 6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg /dl) | 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) |
| | **Dacă măsurat** | |
| 2hPG | <7,8 mmol/l (<140 mg/dl) | - |

FPG = glicemia à jeun; IGT = alterarea toleranței la glucoză; IFG = alterarea glicemiei bazale; 2hPG = glicemie la 2 ore post încărcare cu glucoză.

la adulți (LADA), dependența de insulină se dezvoltă în câțiva ani. Persoanele care au auto-anticorpi față de proteinele celulelor beta-pancreatice, cum ar fi glutamic-acid decarboxilaza, proteina tirozin fosfatază, proteina de transport a insulinei sau zincului, sunt susceptibile să dezvolte dependență de insulină fie cu debut rapid, fie lent progresiv[12,13]. Auto-anticorpii care vizează celulele beta pancreatice sunt un marker al DZT1, deși ei nu sunt detectabili la toți pacienții și scad cu vârsta; în comparație cu alte etnii și regiuni geografice, DZT1 este mai frecvent la indivizii caucazieni[14].

**Diabetul zaharat de tip 2** este caracterizat printr-o combinație de RI și insuficiență beta celulară, în asociere cu obezitatea (de obicei cu o distribuție abdominală) și stilul de viață sedentar - factori de risc majori pentru DZT2. Stadiul incipient al DZT2 este caracterizat de rezistență la insulină și afectarea primei faze de secreție a insulinei ce determină hiperglicemie postprandială. Aceasta este urmată de o deteriorare a celei de a doua faze a răspunsului la insulină și hiperglicemie persistentă[15,16]. DZT2 se dezvoltă de obicei după vârsta mijlocie și apare la peste 90% din adulții cu DZ. Cu toate acestea, există o tendință de scădere a vârstei de debut o dată cu creșterea obezității la tineri și la populațiile non-europene.

**Diabetul gestațional** apare în timpul sarcinii. După naștere, cele mai multe femei revin la un status euglicemic dar rămân la Risc crescut de dezvoltare ulterioară a DZT2. O meta-analiză a raportat că progresia ulterioară la DZ este considerabil crescută după diabetul gestațional[17]. Un studiu canadian de mari dimensiuni a constatat că probabilitatea de a dezvolta DZ după diabetul gestațional a fost de 4% la 9 luni și 19% la 9 ani de la naștere[18].

**Alte tipuri specifice de DZ includ:** (i) mutații genetice unice care conduc la forme rare de DZ precum MODY (*maturity onset diabetes of the young*); (ii) DZ secundar altor condiții patologice sau boli (pancreatite, traume sau intervenții chriurgicale ale pancreasului) și (iii) DZ indus chimic sau de medicamente.

**Tulburările metabolismului glucozei,** alterarea glicemiei bazale (IFG) și IGT, adesea menționate ca „prediabet", reflectă istoria naturală a progresiei de la normoglicemie la DZT2. Frecvent aceste persoane oscilează între diferite statusuri glicemice. IGT poate fi recunoscută numai prin rezultatele unui test de toleranță la glucoză orală (TTGO): glicemia la 2 ore post-încărcare cu glucoză (2hPG) ≥7,8 și <11,1 mmol/L (≥140 și <de 200 mg/dL). TTGO standardizat se efectuează dimineața pe nemâncate (după un post de 8-14 ore). Trebuie prelevată o probă de sânge înainte și după 120 de minute de la administrarea orală, în 5 minute a 75 g de glucoză dizolvată în 250-300 ml de apă (cronometrul se pornește în momentul în care pacientul începe să bea).

**Criterii clinice actuale emise de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Asociația Americană de Diabet[3,8].** Criteriile OMS se bazează pe glicemia à jeun (FPG) și concentrațiile 2hPG. Se recomandă utilizarea TTGO în absența hiperglicemiei manifeste[3]. Criteriile ADA încurajează utilizarea HbA1c, glicemiei à jeun și TTGO, în această ordine[8]. Argumentele pentru utilizarea FPG sau HbA1c înaintea 2hPG sunt legate în primul rând de fezabilitate. Avantajele și dezavantajele utilizării testării la glucoză și HbA1c sunt rezumate într-un raport OMS din 2011[7], și sunt în continuare subiecte de dezbatere (a se vedea secțiunea 3.3). Criteriile de diagnostic adoptate de OMS și ADA (**Tabelul 3**) pentru nivelurile intermediare de hiperglicemie sunt similare

pentru STG, dar diferă pentru IFG (alterarea glicemiei bazale). Pragul inferior pentru IFG susținut de ADA este de 5,6 mmol/l (101 mg/dl)[8], în timp ce OMS recomandă valoarea limită de 6,1 mmol/l (110 mg/dL)[3].

S-au recomandat măsurători din plasma venoasă pentru standardizarea determinării glicemiei[3,8]. Măsurătorile bazate pe sângele venos integral tind să dea rezultate cu 0,5 mmol/l (9 mg/dl) mai mici decât valorile plasmatice. Deoarece sângele capilar este adesea folosit pentru auto-testare, este important de subliniat faptul că valorile capilare pot fi diferite de valorile plasmatice mai ales pentru cele post-încărcare decât glicemiile à jeun. Un studiu comparativ recent sugerează faptul că valorile limită pentru diagnosticul DZ, IFG și IGT diferă atunci când este utilizat sângele venos și cel capilar așa cum este subliniat în **Tabelul 4**[19].

Clasificarea depinde dacă se folosește doar măsurarea FPG sau dacă este asociată și determinarea 2hPG. Un individ cu IGT în condiții de repaus alimentar poate avea IGT sau chiar DZ dacă este investigat prin TTGO. O FPG normală reflectă capacitatea de a menține o secreție bazală adecvată de insulină, în combinație cu o sensibilitate hepatică la insulină suficientă pentru a controla producția hepatică de glucoză. Un nivel de glucoză post-încărcare în limite normale necesită un răspuns secretor insulinic adecvat și sensibilitate la insulină în țesuturile periferice. Este important să se acorde atenție metodei analitice în interpretarea probelor. Acest lucru se aplică atât pentru determinarea glicemiei cât și a HbA1c.

## 3.2 Epidemiologie

Estimările globale ale Federației Internaționale de Diabet pentru anul 2011 (**Tabelul 5**) sugerează că 52 de milioane de europeni cu vârstă între 20 și 79 de ani au DZ și că acest număr va crește la peste 64 de milioane în 2030[1]. În 2011, 63 de milioane de europeni au avut IGT. Un total de 281 de milioane de bărbați și 317 milioane de femei din întreaga lume cu DZ au murit în 2011, cei mai mulți din cauza BCV. Cheltuielile de sănătate pentru DZ în Europa au fost de aproximativ 75 de miliarde de euro în 2011 și se preconizează că vor crește la 90 de miliarde până în 2030.

O problemă în diagnosticul DZT2 este lipsa unui marker biologic unic – pe lângă glicemia postprandială – care ar separa IFG, IGT sau DZT2 de metabolismul glucidic normal. DZT2 apare după o lungă perioadă de IR cu status euglicemic, care progresează o dată cu dezvoltarea insuficienței celulelor beta la DZ manifest cu creșterea riscului de complicații vasculare. Definiția actuală a DZ se bazează pe nivelul de glucoză la care apare

**Tabelul 4. Valori de referință pentru diagnosticarea DZ, toleranței scăzute la glucoză și modificarea glicemiei bazale pe baza altor probe de sânge decât cel standard recomandat (plasmă venoasă)**

| Diagnostic | Plasmă venoasă° mmol/l (mg/dl) | Sânge venos mmol/l (mg/dl) | Sânge capilar mmol/l (mg/dl) |
|---|---|---|---|
| IFG – FPG | 6,1 (110) | 5,0 (90) | 5,6 (101) |
| IGT – 2hG | 7,8 (140) | 6,5 (117) | 7,2 (130) |
| Diabet – FPG | 7,0 (126) | 5,8 (104) | 6,5 (117) |
| Diabet – 2hG | 11,1 (200) | 9,4 (169) | 10,3 (185) |

FPG = glicemie à jeun; IGT = alterarea toleranței la glucoză; IFG = alterarea glicemiei bazale; 2hG = glicemia la 2 postîncărcare cu glucoză.
° Standard

**Tabelul 5. Povara economică a DZ în Europa în 2011 și previziuni pentru 2030[1]**

| Variabilă | 2011 | 2030 |
|---|---|---|
| **Populația totală** (milioane) | 896 | 927 |
| Adulți (20-79 de ani; milioane) | 651 | 670 |
| **DZ (20-79 ani)** | | |
| Prevalență în Europa (%) | 8,1 | 9,5 |
| Număr cu DZ (milioane) | 52,6 | 64,0 |
| **IGT (20-79 ani)** | | |
| Prevalența regională (%) | 9,6 | 10,6 |
| Număr cu IGT (milioane) | 62,8 | 71,3 |
| **DZ tip 1 la copii (0-14 ani)** | | |
| Număr cu DZ tip 1 (mii) | 115,7 | - |
| Număr cazuri nou diagnosticate/an (mii) | 17,8 | - |
| **Mortalitate DZ (20-79 ani)** | | |
| Numărul de decese, bărbați (mii) | 281,3 | - |
| Numărul de decese, femei (mii) | 316,5 | - |
| **Cheltuieli de asistență medicală cauzate de DZ (20-79 ani, Europa)** | | |
| Total cheltuieli (bilioane de €) | 75,1 | 90,2 |

DZ = diabet zaharat; IGT = toleranță alterată la glucoză.

retinopatia dar complicațiile macrovasculare, cum ar fi bolile coronariene, cerebrovasculare și bolile arteriale periferice (BAP) apar mai devreme și de aceea, folosind criteriile glicemice actuale, sunt adesea prezente la momentul stabilirii diagnosticului de DZT2. Peste 60% din persoanele cu DZT2 dezvoltă boală cardiovasculară, o complicație mai severă și mai costisitoare decât retinopatia. Ar trebui deci să se acorde prioritate Riscului de BCV atunci când sunt definite valorile prag ale hiperglicemiei și acestea ar trebui reevaluate pe baza riscului de BCV.

Studiul DECODE (*Diabetes Epidemiology: COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*) (**Figura 2**) a raportat date privind tulburările metabolismului glucidic în populația europeană[20]. Datele limitate asupra HbA1c în aceste populații indică discrepanțe majore în comparație cu rezultatele TTGO[21],deși acest lucru nu a fost confirmat în studiul DETECT – 2 (Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for T2DM and IGT), așa cum este detaliat în cadrul secțiunii 3.3[22]. La populația europeană, prevalența DZ crește cu vârsta la ambele sexe. Astfel, <10% dintre persoanele sub 60 de ani, 10-20% dintre cele cu vârste între 60 și 69 de ani și 15-20% dintre cele peste 70 de ani au DZ diagnosticat anterior și proporții similare sunt diagnosticate prin teste screening cu DZ asimptomatic[20]. Acest lucru relevă faptul că riscul apariției DZ de-a lungul vieții este de 30-40% în populațiile europene. Similar, prevalența IGT crește liniar de la aproximativ 15% la populația de vârstă medie până la 35-40% la persoanele în vârstă. Chiar și HbA1c crește cu vârsta la ambele sexe[23].

### 3.3 Screeningul pentru tulburările metabolismului glucidic

DZT2 nu cauzează simptome specifice timp de mulți ani, ceea ce explică de ce aproximativ jumătate din cazurile de DZT2 rămân nediagnosticate[20,23].Determinarea glicemiei în rândul populației în vederea determinării Riscului CV nu este recomandată, ca urmare a lipsei de dovezi că prognosticul BCV legate de DZT2 poate fi îmbunătățit prin depistarea precoce și treatment[24,25]. Screeningul hiperglicemiei în vederea depistării Riscului CV ar trebui să vizeze persoanelor cu risc înalt. Studiul ADDITION (*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care*) a furnizat dovezi că riscul de evenimente CV este redus la persoanele cu DZT2 detectate prin screening. Totuși, screening-ul pentru DZT2 ar putea fi util deoarece poate facilita reducerea riscului CV iar depistarea precoce poate fi benefică pentru progresia bolii microvasculare[26]. În plus, este importantă

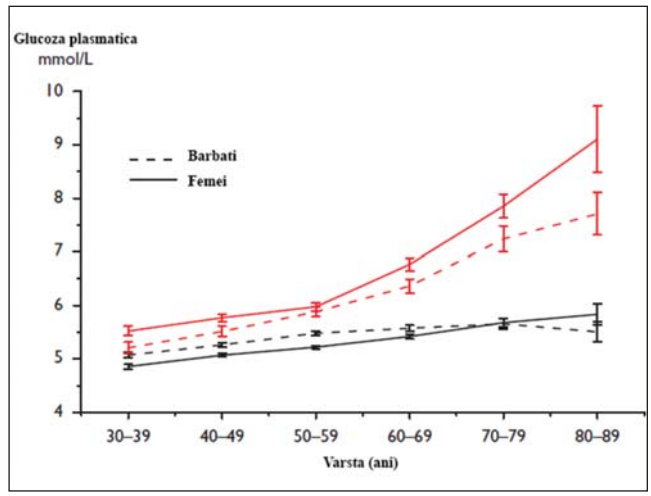


**Figura 2.** Nivelul mediu al concentrațiilor FPG (două linii mici) și 2hPG (două linii mari) (intervale de încredere de 95% indicate de barele verticale) în 13 cohorte bazate pe populații europene incluse în studiul DECODE[20]. Media 2hPG crește în special după vârsta de 50 de ani. Femeile au concentrții medii ale 2hPG semnificativ mai mari decât bărbații, o diferență care devine mai pronunțată la vârste de peste 70 de ani. Media FPG crește doar ușor cu vârsta. FPG=glicemie à jeun; 2hPG=glucoză plasmatică la 2-h post-încărcare.

identificarea persoanelor cu IGT, având în vedere că cele mai multe vor progresa la DZT2 și acest progres poate fi întârziat prin modificarea stilului de viață[27-31]. În mod tradițional diagnosticul DZ s-a bazat pe nivelul glucozei din sânge, care este legat de Riscul de apariție al bolii microvasculare mai degrabă decât al bolii macrovasculare. Studiul DETECT- 2 a analizat rezultatele a 44 000 de persoane din nouă studii desfășurate în 5 țări[22]. S-a ajuns la concluzia că folosirea simultană a unei valori a HbA1c > de 6,5% (48 mmol/L) și a FPG ⊠ 6,5 mmol/l (117 mg/dL) a oferit o discriminare mai bună în relație cu viziunea adoptată de ADA6 și WHO7 care, pentru populația generală, consideră că o valoare screening a HbA1c >6,5% este diagnostică pentru DZ, dar pentru valori între 6,0-6,5% necesită măsurarea FPG pentru stabilirea diagnosticului. Există limitări în ceea ce privește această atitudine, conform analizei exhaustive făcute de Hare și colaboratorii[32]. Există probleme în ceea ce privește sarcina, sindromul ovarului polichistic[33], hemoglobinopatiile și bolile acute pledând pentru pentru neutilizarea sa în astfel de circumstanțe. Mai mult decât atât, probabilitatea unui rezultat fals negativ, în comparație cu TTGO, este substanțială atunci când se încearcă detectarea DZ doar prin măsurarea FPG și/sau a HbA1c într-o populație asiatică[34]. Un studiu efectuat pe pacienți spanioli cu risc crescut, de ex. >12/26 puncte în scorul FINDRISC (FINish Diabetes Risk Score) a arătat că 8,6% au avut DZT2 nediagnosticat de TTGO în timp ce doar 1,4% au avut o HbA1c >6,5%, indicând necesitatea evaluării utilizării HbA1c

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

ca test diagnostic primar la populații speciale[9]. Rămân controverse cu privire la utilizarea HbA1c pentru detectarea DZ nediagnosticat în boala coronariană (BAC) și managementul riscului CV[1] deși unii susțin că valori ale HbA1c în intervalul 6,0-6,5% necesită consiliere cu privire la stilul de viață și gestionare individuală a factorilor de risc, și că informații suplimentare privind 2hPG nu modifică această conduită.

Abordările pentru detectarea precoce a DZT2 și alte tulburări ale metabolismului glucidic sunt: (i) măsurarea PG sau a HbA1c pentru a stabili prezența DZT2 și afectării reglării glicemiei; (ii) folosirea caracteristicilor demografice și clinice precum și a testelor de laborator anterioare pentru a determina probabilitatea de apariție a DZT2 și (iii) colectarea de date pe bază de chestionar care oferă informații cu privire la prezența factorilor de risc etiologici pentru DZT2. Ultimele două strategii nu clarifică statusul glicemic și testarea glicemiei este necesară în toate cele 3 abordări pentru a defini cu precizie dacă există DZT2 sau alte tulburări ale metabolismului glucidic. Totuși, rezultatele unui astfel de screening simplu reduc mult numărul de pacienți care trebuie îndrumați către teste suplimentare cu privire la glicemie și la alți factori de risc ai BCV. A doua opțiune este potrivită în special pentru cei cu BCV pre-existentă și femeilor cu antecedente de diabet gestațional, în timp ce a treia opțiune este indicată pentru populația generală și pentru persoanele supraponderale/obeze.

Au fost elaborate mai multe scoruri de risc pentru DZ. Majoritatea sunt eficiente și nu contează care este folosit, după cum a subliniat o analiză sistematică recentă[35]. Scorul FINDRISC (www.diabetes.fi/english) este cel mai frecvent utilizat pentru screening-ul DZ în Europa (**Figura 3**).

Acest instrument, disponibil în aproape toate limbile europene, prezice riscul pe 10 ani de apariție a DZT2 – inclusiv a DZT2 asimptomatic și a IGT – cu o precizie de 85%[36,37]. A fost validat la majoritatea populațiilor europene. Este necesar ca indivizii să fie separați în trei categorii: (i) populația generală; (ii) persoane cu anomalii suspectate (de exemplu persoane obeze, hipertensive sau cu istoric familial de DZ) și (iii) pacienți cu BCV manifestă. În populația generală și la pacienții cu anomalii suspectate, strategia adecvată de screening este de a începe cu un scor de Risc pentru DZ și a investiga indivizii cu scor ridicat printr-un TTGO sau o combinație de HbA1c și FPG[36,37]. La pacienții cu BCV nu este nevoie de scor de Risc dar este indicat un TTGO dacă HbA1c și/sau FPG nu sunt concludente, deoarece persoanele aparținând acestor grupuri pot avea adesea DZ evidențiat numai de o valoare crescută 2hPG[33-41].

### 3.4 Tulburările metabolismului glucidic și boala cardiovasculară

Atât DZT2 nediagnosticat cât și alte tulburări ale metabolismului glucidic sunt factori de Risc pentru BCV. Cea mai convingătoare dovadă pentru o astfel de relație a fost furnizată de studiul DECODE care a analizat câteva studii europene cu date privind TTGO la momentul inițial[42-44]. S-a observat o mortalitate crescută la persoanele cu DZ și IGT, identificați prin 2hPG, dar nu și la persoanele cu IFG. O valoare ridicată a 2hPG a prezis mortalitatea de toate cauzele și mortalitate CV după ajustarea pentru alți factori de Risc cardiovasculari, în timp ce o valoare ridicată doar a FPG nu a fost predictivă atunci când valoarea 2hPG a fost luată în considerare. Cel mai ridicat exces de mortalitate CV a fost observat la persoanele cu IGT, în special la cele cu valori normale ale FPG[44]. Relația dintre 2hPG și mortalitate a fost liniară, dar această relație nu a fost observată în raport cu FPG (**Figura 4**).

Mai multe studii au arătat că o creștere a HbA1c este asociată cu creșterea riscului pentru BCV[45-47]. Studii care au comparat simultan toți cei trei parametri glicemici - FPG, 2hPG și HbA1c pentru mortalitate și riscul de BCV a arătat că asocierea este mai puternică pentru 2hPG și că riscul evaluat prin FPG și HbA1c nu mai este semnificativ după controlul efectului 2hPG[48,49].

Femeile cu DZT2 nou diagnosticat au un risc relativ de mortalitate BCV mai mare decât persoanele de sex masculin[20,50-51]. O analiză privind impactul sexului asupra mortalității prin boală coronariană (BAC) a raportat că riscul relativ global (raportul dintre riscul la femei și cel de la bărbați) a fost de 1,46 (95% CI 1,21-1,95), la persoanele cu DZ și 2,29 (95% CI 2,05-2,55) la cele fără DZ, sugerând că bine-cunoscuta diferență legată de sex a BAC este redusă în DZ[53]. O meta-analiză care a inclus 37 de studii de cohortă prospective (n= 447 064 pacienți diabetici) și care a vizat estimarea riscului BAC fatale legate de sex a raportat o mortalitate mai mare la pacienții diabetici comparativ cu cei fără DZ (5,4 vs 1,6%)[54]. Riscul relativ, sau Hazard Ratio (HR), la persoanele cu și fără DZ a fost semnificativ mai mare la femei (HR 3,50; 95% CI 2,70-4,53) decât la bărbați (HR 2,06, 95% CI 1,81-2,34). Astfel, diferența legată de sex a riscului de BCV observată în populația generală este mult mai mică în cazul persoanelor cu DZ dar motivul este încă neclar. Un studiu britanic recent a arătat o influență negativă mai mare a DZ asupra adipozității, a indicelui standard de rezistență la insulină (HOMA-IR) și presiunii arteriale, lipidelor, disfuncției endoteliale și inflamației sistemice la femei, comparativ

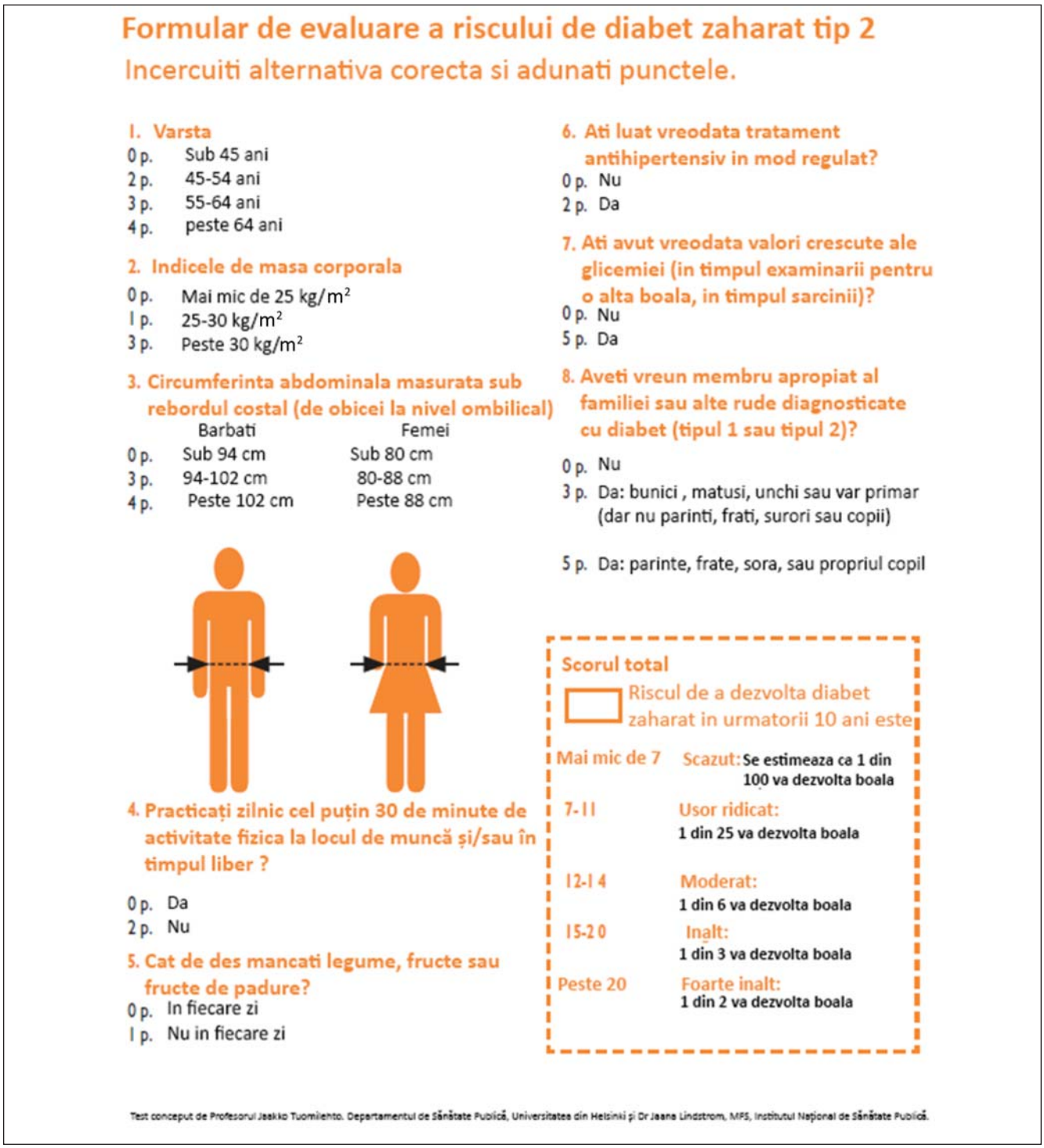


**Figura 3.** FINish Diabetes Risk Scor (FINDRISC) pentru evaluarea riscului la 10 ani de a dezvolta DZ tip 2 la adulți. (Modificat după Lindstrom și colab.[36] disponibil la: http://www.diabetes.fi/english).

cu bărbații, care poate contribui la riscul lor relativ mai crescut de BAC[55]. De asemenea, se pare că, în comparație cu bărbații, femeile iau mai mult în greutate și de aceea suferă modificări mai importante ale factorilor de risc pentru a dezvolta DZ[56].

### 3.5 Intârzierea conversiei la diabet zaharat tip 2

Obiceiurile alimentare nesănătoase și stilul de viață sedentar sunt de o importanță majoră în dezvoltarea DZT2[57,58]. Așa cum este arătat în ghidul european pentru prevenirea DZT2[59], studii clinice randomizate au demonstrat că modificarea stilului de viață, bazată pe

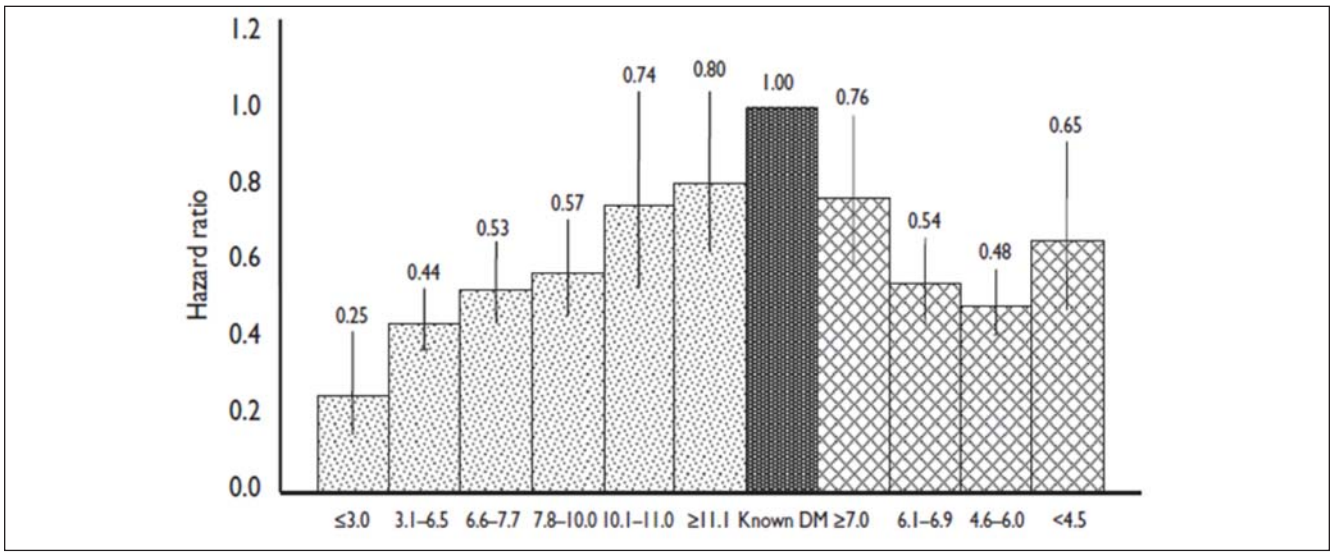


**Figura 4.** Hazard Ratio și intervalele de încredere 95% (bare verticale) pentru mortalitate BCV pentru FPG (bare haşurate) şi intervalele 2hPG (bare punctate) folosind DZ diagnosticat anterior (bara închisă) drept categorie de referință comună. Datele sunt ajustate pentru vârstă, sex, grup, indice de masă corporală, tensiune arterială sistolică, colesterol total și fumat (Adaptat după[42,43]).
BCV = boală cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; FPG = glicemiei à jeun; 2hPG = glicemia la 2h post încărcare cu glucoză.

scădere ponderală ușoară și creșterea activității fizice, previne sau întârzie progresia la persoanele cu IGT și risc crescut. Astfel, cei cu risc crescut de DZT2 și cei cu IGT manifestă ar trebui consiliați asupra stilului de viață (**Tabelul 6**). Recent a fost elaborat un kit incluzând sfaturi practice pentru personalul medical[60]. Reducerea riscului aparent mai mic în studiile Indian și Chinese s-a datorat incidenței mai mari a DZT2 dar reducerile riscului absolut au fost asemănătoare între toate studiile: aproximativ 15-20 de cazuri la 100 de persoane/ani. S-a estimat că intervenția asupra stilului de viață trebuie să fie oferită la 6,4 persoane cu Risc ridicat pentru o medie de 3 ani pentru a preveni un caz de DZ. Astfel, intervenția este foarte eficientă[31]. O urmărire la 12 ani

**Tabelul 6. Prevenirea DZT2 prin schimbarea modului de viață – dovezile**

| Studiu | Intervenție | Pacienți (n) | Urmărire (ani) | RRR[a] (%) |
|---|---|---|---|---|
| Da-Qing Study<br>China[62] | Dietă<br>Exerciții<br>Dietă + exerciții<br>Control | 130<br>141<br>126<br>133 | 6 | 31<br>46<br>42 |
| Diabetes Prevention Study<br>Finland[27] | Dietă + activitate fizică<br>Control | 265<br>257 | 3,2 | 58 |
| US Diabetes Prevention ProgramOutcomes StudyUSA[28] | Dietă + activitate fizică<br>Metformin<br>Placebo | 1079<br>1073<br>1082 | 2,8 | 58<br>31 |
| Indian Diabetes Prevention ProgramIndia[31] | Stil de viață<br>Metformin<br>Stil de viață + metformin<br>Control | 133<br>133<br>129<br>136 | 2,5 | 29<br>26<br>28 |
| Japanese trial in men with IGT<br>Japan[66] | Dietă + exerciții<br>Control | 102<br>356 | 4 | 67 |
| Study on lifestyle-intervention and IGTMaastricht studyThe Netherlands[29] | Dietă + activitate fizică<br>Control | 74<br>73 | 3 | 58 |
| European Diabetes Prevention StudyNewcastle, UK[30] | Dietă + activitate fizică<br>Control | 51<br>51 | 3,1 | 55 |
| Zensharenb Study<br>Japan[31] | Dietă + activitate fizică<br>Control | 330<br>311 | 3 | 44 |

IGT = alterarea toleranței la glucoză; RRR = reducerea relativă a riscului; SLIM = Study on lifestyle-intervention and IGT Maastricht.
[a] Reducerea riscului absolut ar fi adăugat valoare dovezilor dar nu aputut fi raportat deoarece astfel de informații sunt absente în unele studii.
[b] Studiul Zensharen a recrutat pacienți cu IFG în timp de alte studii au recrutat persoane cu IGT.

a bărbaților cu IGT care au participat la studiul *Malmo Feasibility Study*[61] a arătat că mortalitatea de orice cauză la bărbații din grupul care a beneficiat de intervenție asupra stilului de viață a fost mai mică (și similară cu cea a bărbaților cu toleranță normală la glucoză), decât cea a bărbaților care au primit «îngrijire de rutină» (6,5 vs 14,0 la 1000 persoane ani; p = 0,009). Participanții cu IGT din grupul care a beneficiat de intervenție asupra stilului de viață în studiul de 6 ani Chinese Da Qing au prezentat la 20 de ani, o reducere persistentă a incidenței DZT2 și o reducere nesemnificativă de 17% a mortalității CV, comparativ cu subiecții control[62]. În plus, incidența ajustată a retinopatiei severe a fost cu 47% mai mică în grupul care a beneficiat de intervenție asupra stilului de viață comparativ cu grupul control, fapt interpretat ca fiind legat de reducerea incidenței DZT2[63]. Pe parcursul a 7 ani de urmărire a studiului Finnsh DPS s-a înregistrat o reducere marcată și susținută a incidenței DZT2 la pacienții care au beneficiat de intervenții asupra stilului de viață (pe o durată medie de 4 ani). La urmărirea de 10 ani, mortalitatea totală și incidența BCV nu au fost diferite între grupurile cu intervenție și cel control, dar participanții DPS, care aveau inițial IGT, au avut mortalitate de orice cauză și incidență BCV mai scăzute, comparativ cu o cohortă de persoane cu IGT din studiul Finnish[64]. Pe parcursul a 10 ani de urmărire în studiul *US Diabetes Prevention Pogramme Outcomes,* incidența DZT2 în grupul care a beneficiat de intervenție asupra stilului de viață inițial a rămas mai mică decât în grupul control[65].

### 3.6 Recomandări pentru diagnosticul tulburărilor metabolismului glucozei

**Diagnosticul tulburărilor metabolismului glucozei**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Este recomandat ca diagnosticul diabetului zaharat să se bazeze pe HbA1c și FPG combinate sau pe un TTGO dacă există încă dubiu. | I | B | 2-5,8,10 |
| Este recomandată utilizarea unui TTGO pentru diagnsticul IGT. | I | B | 2-5,8,10 |
| Este recomandat ca screening-ul pentru un potențial DZT2 la pacienții cu BCV să fie inițiat cu HbA1c și FPG și să se adauge un TTGO dacă HbA1c și FPG sunt neconcludente. | I | A | 36-41 |
| Ar trebui luată în considerare o atenție deosebita la aplicarea de măsuri preventive la femeile cu tulburări ale metabolismului glucozei. | IIa | C | - |
| Este recomandat ca persoanele la risc crescut pentru DZT2 să primească consiliere asupra stilului de viață pentru reducerea Riscului de dezvoltare a DZ. | I | A | 59, 60 |

BCV = boli cardiovasculare; DZ = diabet zaharat; FPG = glicemie à jeun; HbA1c = hemoglobină glicozilată A1c; IGT = alterarea toleranței la glucoză; TTGO = test de toleranță la glucoză orală; DZT2= diabet zaharat tip 2.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de dovezi.
[c] Bibliografie(i) care sprijină nivelul de dovezi.

## 4. BAZELE MOLECULARE ALE BOLII CARDIOVASCULARE ÎN DIABETUL ZAHARAT

### 4.1 Continuum-ul cardiovascular în diabetul zaharat

DZT2 este caracterizat de o IR de lungă durată, hiperinsulinemie compensatorie și diferite grade de creștere a glicemiei plasmatice, asociate cu risc cardiovascular și de dezvoltare a bolii macrovasculare înainte de diagnostic (**Figura 5**). Afectarea glucometabolică inițială este caracterizată de o scădere progresivă a sensibilității la insulină și niveluri crescute de glucoză dar care se

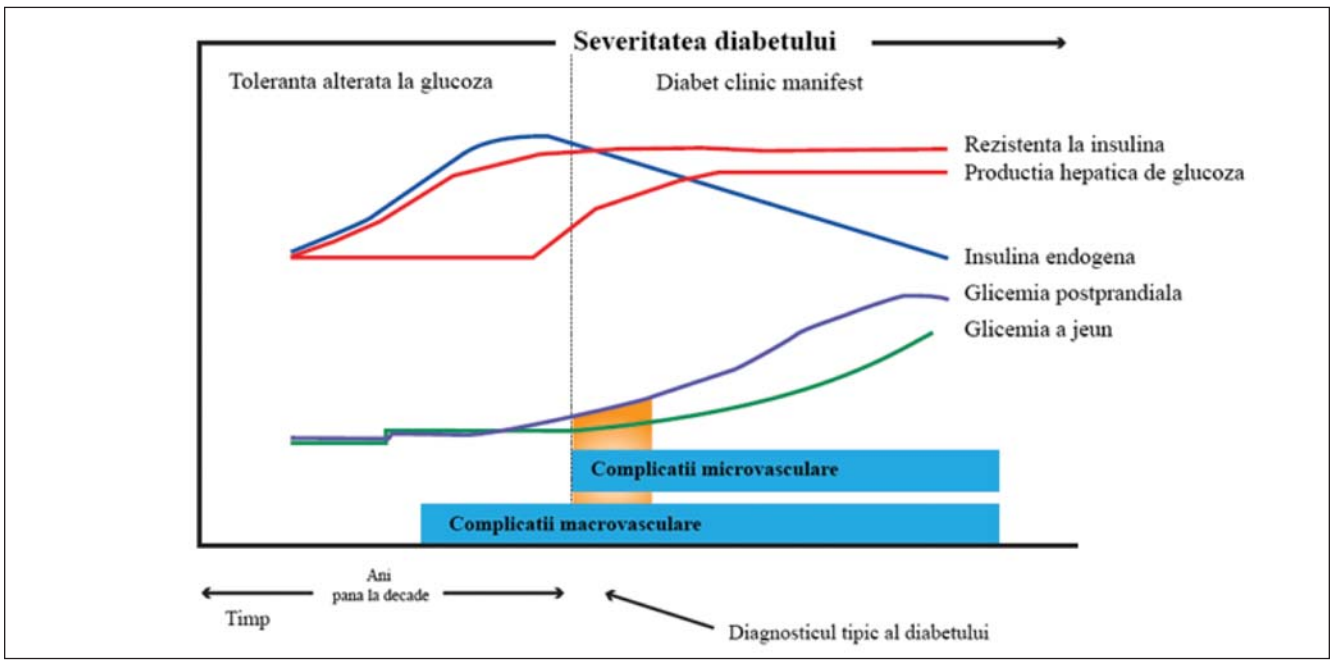


**Figura 5.** Continuum-ul glicemic și bolile cardiovasculare.

află sub pragul de diagnostic al DZT2, o stare cunoscută sub numele de IGT.

Mecanismele fiziopatologice care sprijină conceptul de „continuum glicemic" de-a lungul întregului spectru de IFG, IGT, DZ și BCV vor fi abordate în secțiunile următoare. Dezvoltarea BCV la persoanele cu IR este un proces progresiv, caracterizat de disfuncție endotelială precoce și inflamație vasculară care duc la recrutarea monocitelor, formarea de celule spumoase și dezvoltarea ulterioară de striuri lipidice. De-a lungul anilor acest proces duce la formarea de plăci aterosclerotice, care, în prezența contextului inflamator, devin instabile și se rup cu formarea activă de trombi. Comparativ cu pacienții fără DZ, pacienții diabetici au plăci de aterom mai bogate în lipide, modificări inflamatorii și trombi. Aceste schimbări au loc pe o perioadă de 20-30 de ani și sunt reflectate de anomalii moleculare obiectivate în IR și DZT2 netratate.

### 4.2 Fiziopatologia rezistenței la insulină în diabetul zaharat tip 2

Rezistența la insulină joacă un rol important în fiziopatologia DZT2 și BCV și dezvoltarea ei este facilitată atât de factori genetici cât și de factori de mediu. Mai mult de 90% din persoanele cu DZT2 sunt obeze[67], și eliberarea de acizi grași liberi (FFA) și citokine din țesutul adipos afectează în mod direct sensibilitatea la insulină (**Figura 6**). În mușchii scheletici și țesutul adipos, producția de specii reactive de oxigen (ROS) AGL-induse, atenuează activarea substratului receptorului

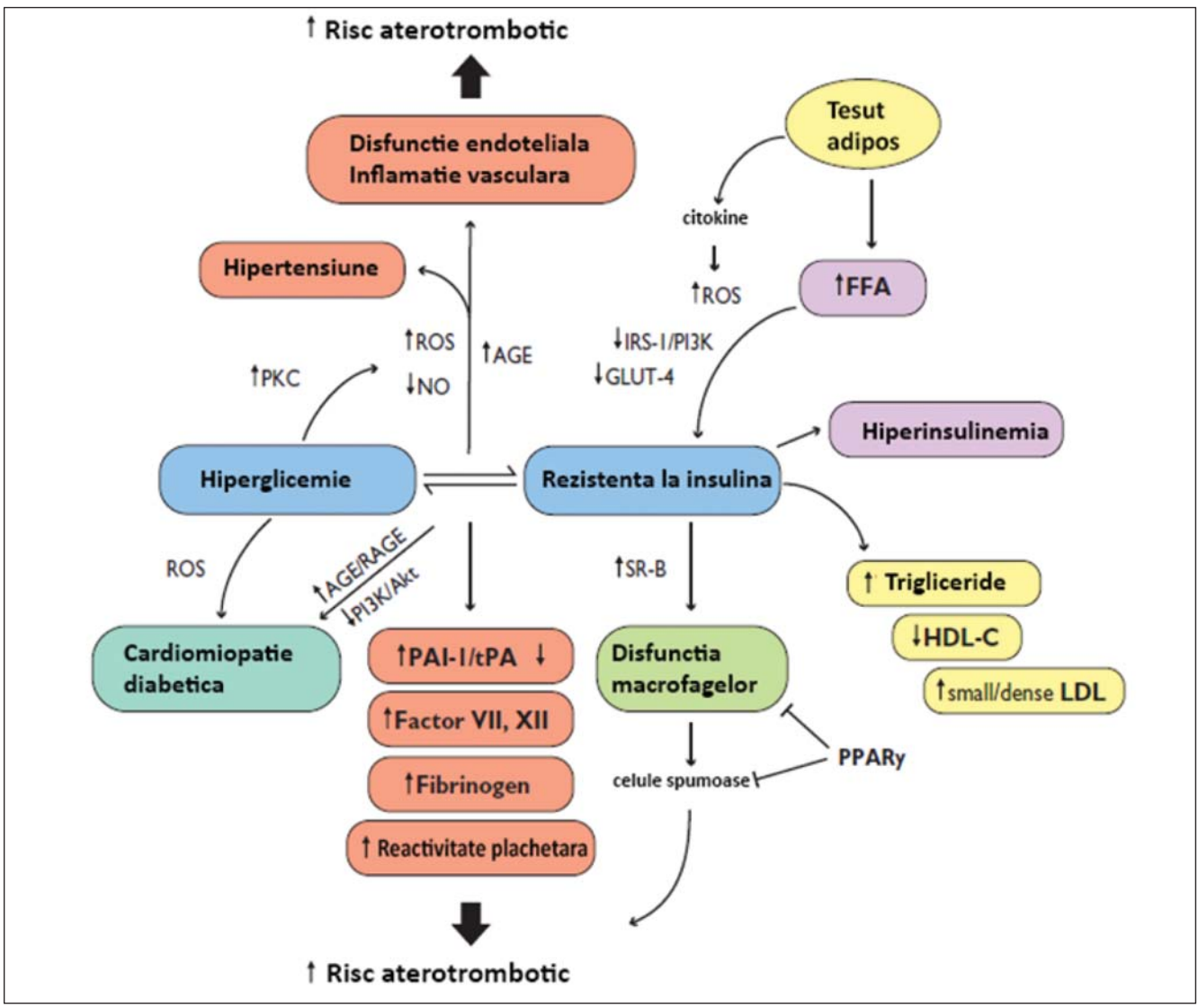


**Figura 6.** Hiperglicemia, rezistența la insulină și bolile cardiovasculare.
AGE = produși finali de glicozilare avansată; FFA = acizigrași liberi; GLUT-4 = transportatorul de glucoză-4; HDL-C = lipoproteine cudensitate mare; LDL = lipoproteine cu densitate mică; NO = oxidnitric; PAI-1 = inhibitor al activatorului plasminogenului; PKC = proteinkinazaC; PI3K = fosfatidilinositol 3-kinaza; RAGE = receptor pentru AGE; ROS = specii reactive de oxigen; SR-B = receptor scavenger B; tPA = activator tisular al plasminogenului.

pentru insulină (RIS-1) și semnalizarea PI3K-Akt, fapt ce determină un fenomen de downregulation a transportatorului de glucoză tip 4 (GLUT-4)[68,69].

### 4.3 Disfuncția endotelială, stresul oxidativ și inflamația vasculară

Afectarea căii PI3K indusă de AGL atenuează activitatea Akt și fosforilarea sintetazei endoteliale a oxidului nitric (eNos) la Ser1177, ducând la scăderea producției de oxid nitric (NO), disfuncție endotelială[70], și remodelare vasculară (creșterea indicelui intimă-medie), predictori importanți ai BCV (**Figura 6**)[71,72]. La rândul său, acumularea de ROS activează factorul de transcriere NF-kB cu creșterea expresiei moleculelor de adeziune și a citokinelor inflamatorii[69]. IR cronică stimulează secreția pancreatică de insulină, generând un fenotip complex care include disfuncție progresivă a celulelor beta[68], niveluri scăzute de insulină și niveluri crescute de glucoză plasmatică. Dovezile sprijină ipoteza că hiperglicemia scade în continuare disponibilitatea NO derivat din endoteliu și afectează funcția vasculară printr-o serie de mecanisme, în principal supraproducție de ROS (**Figura 6**)[73]. Lanțul de transport al electronilor mitocondriali este una dintre primele ținte ale glucozei crescute, cu o creștere directă a formării de anion superoxid. O creștere în continuare a anionului superoxid este determinată de un cerc vicios care implică activarea ROS-induse a protein kinazei C (PKC)[74]. Activarea PKC de către glucoză duce la fenomenul de up-regulation al oxidazei NADPH, adaptorului mitocondrial p66Shc, a COX-2 precum și a producției de tromboxan cu afectarea eliberării de NO (**Figura 6**)[75-77]. La rândul lor, ROS mitocondriali activează cascade de semnalizare implicate în patogeneza complicațiilor cardiovasculare, incluzând fluxul de polioli, produși finali de glicozilare avansată (AGE) și receptorii lor (RAGE), PKC și calea hexosaminelor (**Figura 6**). Date recente sugerează că hiperglicemia ROS-indusă este implicată în persistența disfuncției vasculare, în ciuda normalizării nivelului glucozei. Acest fenomen a fost denumit «memorie metabolică» și poate explica de ce complicațiile macro- și microvasculare progresează la pacienții cu DZ în ciuda controlului glicemic strict. În acest proces sunt implicate în special modificările epigenetice induse de ROS[74,78].

### 4.4 Disfuncția macrofagelor

Acumularea crescută de macrofage în țesutul adipos al obezilor a apărut ca un proces cheie în inflamația metabolică și IR[79]. În plus, macrofagele insulino-rezistente cresc expresia receptorului scavenger B (SR-B) pentru lipoproteine cu densitate joasă (LDL) oxidate promovând formarea celulor spumoase și a aterosclerozei. Aceste modificări sunt reversibile prin activarea PPARγ (**Figura 6**). În acest sens, se pare că anomaliile macrofagelor reprezintă legătura celulară între DZ și BCV prin promovarea IR și contriburea la dezvoltarea striurilor lipidice și a deteriorării vasculare.

### 4.5 Dislipidemia aterogenă

Rezistența la insulină determină eliberarea de FFA prin lipoliză hepatică. Deci producția crescută de lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL) apare datorită diponibilității crescute a substratului, scăderii degradării apolipoproteinei B-100 (ApoB) și creșterii lipogenezei. În DZT2 și sindromul metabolic, aceste modificări duc la un profil lipidic caracterizat de trigliceride crescute, HDL colesterol scăzut, lipoproteine crescute, sinteză de apolipoproteină B (ApoB) și particule mici și dense de LDL (**Figura 6**)[80]. Acest subtip de LDL joacă un rol important în aterogeneză fiind mai predispus la oxidare. Pe de altă parte dovezi recente arată că rolul protector al HDL colesterolului poate fi absent la pacienții cu DZT2 ducând la un fenotip pro-oxidant, inflamator[81]. La pacienții cu DZT2, dislipidemia aterogenă este un predictor independent al riscului CV, mai puternic decât nivele izolate de trigliceride crescute sau HDL colesterol scăzut[80].

### 4.6 Coagularea și funcția plachetară

La pacienții cu DZT2, IR și hiperglicemia participă la patogeneza unui status pro-trombotic caracterizat de nivele crescute de inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1), factor VII și XII, fibrinogen și niveluri reduse de activator tisular al plasminogenului (tPA) (**Figura 6**)[82]. Printre factorii care contribuie la riscul crescut de evenimente coronariene la pacienții cu DZ, hiper-reactivitatea plachetară este de o importanță majoră[83]. Un număr de mecanisme contribuie la disfuncție plachetară afectând faza de adeziune, activare și agregare plachetară. Hiperglicemia modifică homeostazia plachetară a $Ca^{2+}$ ducând la anomalii ale citoscheletului și secreție crescută de factori pro-agreganți. Mai mult decât atât, fenomenul de upregulation indus de hiperglicemie a glicoproteinelor (Ib și IIb/IIIa), P-selectinei și a semnalizării P2Y12 sunt evenimente cheie care stau la baza riscului aterotrombotic la pacienții cu DZT1 și DZT2 (**Figura 6**).

### 4.7 Cardiomiopatia diabetică

La pacienții cu DZT2, reducerea insulinosensibilității predispune la afectarea structurii și funcției miocardice și explică parțial prevalența exagerată a insuficienței cardiace în această populație. Cardiomiopatia diabetică este definită ca disfuncția ventriculară care

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

apare în absența aterosclerozei coronariene și a hipertensiunii arteriale. Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă neexplicată au avut probabilitate de 75% mai mare de a avea DZ comparativ cu subiecții control de aceeași vârstă[84]. Insulinorezistența afectează contractilitatea miocardică prin reducerea influxului de $Ca^{2+}$ prin canalele de tip L și inversarea schimbului $Na^{2+}/Ca^{2+}$. Afectarea căii fosfatidilinozitol 3 - kinazei (PI3K)/Akt secundară hiperinsulinemiei cronice are un rol esențial în disfuncția cardiacă din DZT2[85].

Împreună cu insulinorezistența, hiperglicemia contribuie la tulburările cardiace și structurale prin acumularea de ROS, semnalizare AGE/RACE și flux hexosaminic[84,86]. Activarea căilor dependente de ROS afectează circulația coronariană, determină hipertrofie și fibroză miocardică cu rigiditate ventriculară și disfuncție cavitară (**Figura 6**)[86].

### 4.8 Sindromul metabolic

Sindromul metabolic (MetS) este definit ca un grup de factori de risc pentru BCV și DZ2, care include valori crescute ale tensiunii arteriale, dislipidemie (trigliceride crescute și HDL colesterol scăzut), glicemie crescută și obezitatea centrală. Deși există un consens general asupra importanței MetS, a existat o vie dezbatere în ceea ce privește terminologia și criteriile de diagnostic[87]. Totuși, comunitatea medicală este de acord că termenul „MetS" este adecvat pentru a reprezenta asocierea de multipli factori de risc. Deși MetS nu include factori de risc bine stabiliți (de exemplu: vârstă, sex, fumat), pacienții cu MetS au risc dublu pentru BCV și o creștere de 5 ori a riscului de apariție a DZT2.

### 4.9 Celulele progenitoare endoteliale și repararea vasculară

Celulele circulante derivate din măduva osoasă sunt esențiale pentru repararea endotelială. Celulele progenitoare endoteliale (EPC), o subpopulație a celulelor stem adulte, sunt implicate în menținerea homeostaziei endoteliale și contribuie la formarea de noi vase de sânge. Deși mecanismele prin care EPC protejează sistemul cardiovascular nu sunt clare, dovezile sugerează că afectarea funcției și reducerea numărului EPC sunt caracteristici ale DZT1 și DZT2. Prin urmare, aceste celule pot deveni o potențială țintă terapeutică pentru managementul complicațiilor vasculare legate de DZ[88].

### 4.10 Concluzii

Stresul oxidativ joacă un rol major în dezvoltarea complicațiilor micro- și macrovasculare. Acumularea de radicali liberi în sistemul vascular al pacienților cu DZ este responsabilă de activarea unor căi biochimice nocive, ducând la inflamație vasculară și generare de ROS. Deoarece riscul cardiovascular crescut nu este eradicat prin control glicemic intensiv asociat tratamentului multifactorial optim, sunt necesare strategii terapeutice bazate pe mecanismul fiziopatologic al bolii. Concret, inhibarea enzimelor cheie implicate în afectarea vasculară indusă de hiperglicemie sau activarea căilor care îmbunătățesc insulinosensibilitatea, pot constitui abordări promițătoare.

## 5. EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU AFECTAREA HOMEOSTAZIEI GLUCOZEI

Scopul evaluării riscului este de a clasifica populația în clase de risc scăzut, moderat, mare și foarte mare pentru BCV pentru a intensifica strategia preventivă la nivel individual. Ghidurile Societăților Europene Reunite din 2012 referitoare la prevenirea BCV recomandă ca pacienții cu DZ și cel puțin un alt factor de risc CV sau afectare de organ țintă să fie considerați a avea risc foarte ridicat iar toți ceilalți pacienți diabetici, risc ridicat[89]. Elaborarea de scoruri de risc general aplicabile este dificilă din cauza factorilor legați de etnie, diferențe culturale, markeri metabolici și inflamatori și din cauza scorurilor de accident vascular cerebral și de BAC care sunt diferite. Toate acestea subliniază importanța majoră de a manageria pacienții diabetici conform strategiilor de atingere a țintelor terapeutice bazate pe dovezi, adaptate nevoilor individuale ale pacientului.

### 5.1 Scoruri de risc elaborate pentru persoanele fără diabet zaharat

**Diagramele de risc din studiul Framingham** bazate pe vârstă, sex, tensiune arterială, colesterol (total și HDL) și fumat, având statusul diabetic ca variabilă,90 au fost validate prospectiv în mai multe populații[91,92]. La pacienții cu DZ, rezultatele sunt neconcludente, subestimând riscul de BCV într-o populație din Marea Britanie și supraestimându-l într-o populație spaniolă[93,94]. Rezultate recente din Framingham Heart Study au demonstrat că factorii de risc standard, inclusiv DZ evaluat la momentul inițial, sunt legați de incidența evenimentelor cardiovasculare și după 30 de ani de urmărire[95].

**The European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE®)** pentru boli coronariene fatale și BCV nu a fost elaborat pentru a fi aplicat și pacienților cu DZ[89,93].

Grupul de studiu **DECODE** a elaborat un scor de risc pentru deces cardiovascular care include statusul de toleranță la glucoză și FPG[96]. Acest scor a fost asociat cu o subestimare de 11% a Riscului cardiovascular[93].

Sistemul de scor din **Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM )**[97] a avut o eficiență modestă, cu un raport evenimente observate/evenimente prezise de 2,79 pentru BCV și 2,05 pentru BAC[98].

Tabelele din **Registrul de Infarct miocardic al populației din Girona (REGICOR )**[99], aplicate unei populații mediteraneene (spaniole), au subestimat riscul de BCV[94].

### 5.2 Evaluarea riscului cardiovascular la persoanele cu pre-diabet

Datele din studiul DECODE au arătat că valori crescute ale 2hPG, dar nu ale FPG, au prezis mortalitatea de toate cauzele, BCV și BAC, după ajustarea pentru alți factori de risc cardiovasculari majori (pentru detalii suplimentare, vezi Secțiunea 3.2)[43,100].

### 5.3 Calculatoare de risc elaborate pentru pacienții cu diabet zaharat

Scorul de risc pentru BAC din *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) a avut o sensibilitate bună (90%) într-o populație din Marea Britanie[101,102], a supraestimat riscul într-o populație spaniolă[94] și a avut o specificitate moderată într-o populație elenă[103]. Mai mult, acest scor de risc a fost elaborat înainte de apariția strategiilor moderne de prevenire a BCV.

Registrul Național Suedez de Diabet (NDR) a fost aplicat într-o populație suedeză omogenă și a raportat o bună estimare[104].

Studiul Framingham. Accidentul vascular cerebral a fost validat doar într- un grup de 178 pacienți spanioli și a supraestimat riscul[105,106].

UKPDS pentru accident vascular cerebral a subestimat riscul de accident vascular cerebral fatal într-o populație din SUA[107].

*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) este un model contemporan de predicție a Riscului cardiovascular, dezvoltat din cohorta internațională ADVANCE[108]. Acest model, care include vârsta în momentul diagnosticului, vechimea DZ, sexul, presiunea pulsului, hipertensiunea arterială sub tratament, fibrilația atrială, retinopatia, HbA1c raportul albumină/creatinină urinară, și nivelul non-HDL colesterolul la momentul inițial, a arătat o discriminare acceptabilă și o bună estimare în timpul validării interne. Aplicabilitatea externă a modelului a fost testată pe un grup independent de pacienți cu DZT2, unde a fost demonstrată o discriminare similară.

O meta-analiză recentă a revizuit 17 scoruri de risc, 15 din populația predominant albă (Statele Unite ale Americii și Europa) și două din populația chineză (Hong Kong). Au existat puține dovezi care să sugereze că utilizarea scorurilor de risc specifice DZ oferă o estimare mai exactă a riscului de BCV[109]. Scorurile de risc pentru evaluarea DZ au rezultate bune la populațiile în care au fost elaborate, dar necesită validare pentru alte populații.

### 5.4 Evaluarea riscului bazat pe biomarkeri și imagistică

Studiul *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) a evaluat prospectiv dacă adăugarea proteinei C-reactive sau a altor 18 factori de risc individuali noi la un model de risc de bază ar îmbunătăți predicția evenimentelor vasculare coronariene la bărbații și femeile de vârstă mijlocie. Niciunul dintre acești noi markeri nu a îmbunătățit scorul de risc[110]. Un studiu olandez care care a inclus 972 de pacienți cu DZ a evaluat inițial scorul de risc UKPDS și acumularea de produși finali de glicozilare avansată (AGE) în tegument111 folosind auto-fluorescența. Adăugarea AGE la calculatorul de risc UKPDS a determinat re-încadrarea a 27% dintre pacienții de la grupul de risc scăzut la cel ridicat. Rata de evenimente cardiovasculare la 10 ani a fost mai mare la pacienții cu un scor UKPDS >10% atunci când AGE din tegument au fost peste medie (56 vs 39%)[112]. Această tehnică poate deveni un instrument util în stratificarea riscului în DZ dar necesită informații suplimentare în vederea verificării.

La pacienții cu DZ tip 2, albuminuria este un factor de risc pentru evenimente CV, insuficiență cardiacă și de toate cauzele, chiar și după ajustarea pentru alți factori de risc[113]. Nivelul ridicat de NT-proBNP circulant este, de asemenea, un predictor important de creștere a mortalității generale și cardiovasculare, independent de albuminurie și de factorii de risc convenționali[114].

Ateroscleroza subclinică, măsurată prin scorul de calciu al arterelor coronare (CAC), s-a dovedit a fi superioară factorilor de risc convenționali în estimarea ischemiei miocardice silențioase și a rezultatelor pe termen scurt. CAC și scintigrafia de perfuzie miocardică au fost sinergice pentru predicția pe termen scurt a evenimentelor cardiovasculare[115].

Indicele gleznă - braț (IGB)[116], grosimea intimă-medie la nivel carotidian și detectarea plăcilor carotidiene[117], rigiditatea arterială evaluată prin viteza undei de puls[118] și neuropatia autonomă cardiacă (CAN) măsurată prin teste de reflex standard[119] pot fi considerați markeri cardiovasculari utili care adăugă valoare predictivă în estimarea obișnuită a riscului.

Boala arterială coronariană (BAC) este adesea silențioasă la pacienții cu DZ și până la 60% din infarctele

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

miocardice (IM) pot fi asimptomatice, fiind diagnosticate numai prin screening-ul electrocardiografic (ECG) sistematic[120]. Ischemia miocardică silențioasă (SMI), poate fi detectată prin testul ECG de stres, scintigrafie miocardică sau ecocardiografie de stres. Ischemia miocardică silențioasă afectează 20-35% din pacienții cu DZ care au factori de risc suplimentari, iar 35-70% dintre pacienții cu SMI au stenoze coronariene semnificative angiografic, în timp ce la ceilalți, SMI poate rezulta din modificări ale funcției endoteliului coronarian sau ale microcirculației coronariene. Ischemia miocardică silențioasă este un factor major de risc cardiac, mai ales atunci când se asociază cu stenoze coronariene la angiografie, iar valoarea predictivă a SMI și a stenozelor coronariene asimptomatice se adăugă riscului estimat în mod obișnuit[121]. Cu toate acestea, la pacienții asimptomatici, screening-ul de rutină pentru BAC este controversat. Nu este recomandat de către ADA deoarece nu îmbunătățește rezultatele atât timp cât factorii de risc CV sunt tratați[122]. Această opinie este, totuși, în dezbatere iar caracteristicile pacienților care ar trebui să fie testați pentru BAC trebuie să fie mai bine definite[123]. Sunt necesare dovezi suplimentare pentru a sprijini screening-ul pentru SMI la toți pacienții cu risc crescut de DZ. Screening-ul poate fi efectuat la pacienții cu risc crescut, cum sunt cei cu boală arterială periferică (BAP), scor CAC ridicat, proteinurie sau la cei care vor să înceapă un program riguros de exerciții fizice[124].

Afectarea organelor cardiovasculare țintă, incluzând un ABI scăzut, creșterea grosimii intimă-medie la nivel carotidian, a rigidității arteriale sau a scorului CAC, CAN și SMI poate fi în parte responsabilă de riscul cardiovascular rezidual prezent chiar și după controlul factorilor de risc convenționali. Detectarea acestor tulburări contribuie la o estimare mai precisă a riscului și ar trebui să conducă la un control mai intensiv al factorilor de risc modificabili, în special la o țintă strictă pentru LDL colesterol (LDL-C) de <1,8 mmol/l (~70 mg/dL)[125]. La pacienții cu SMI, tratamentul medical sau revascularizarea coronariană pot fi propuse în mod individualizat. Cu toate acestea, raportul cost-eficiență al acestei strategii trebuie să fie evaluat.

### 5.5 Lacune în cunoaștere

- Trebuie să învățăm cum să prevenim sau să întârziem apariția DZT1.
- Sunt necesari biomarkeri și strategii de diagnostic utile pentru detectarea precoce a BAC la pacienții asimptomatici.
- Predicția riscului cardiovascular la persoanele cu pre-diabet este puțin înțeleasă.

### 5.6 Recomandări privind evaluarea riscului cardiovascular în diabet

| Evaluarea Riscului cardiovascular în diabet | | | |
|---|---|---|---|
| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
| Trebuie luată în considerare clasificarea pacienților cu DZ în pacienți cu risc de BCV foarte crescut sau crescut în funcție de prezența unui factor de risc concomitent și afectarea de organ țintă. | IIa | C | - |
| Nu este recomandată evaluarea riscului de BCV la pacienții cu DZ pe baza scorurilor de risc folosite pentru populația generală. | III | C | - |
| Este indicată estimarea ratei de eliminare urinară a albuminei când se dorește stratificarea riscului pacienților cu DZ. | I | B | 113 |
| Screening-ul pentru ischemia miocardică silențioasă poate fi considerat la pacienții diabetici cu risc foarte crescut. | IIb | C | - |

BCV = boală cardiovaculară; DZ = diabet zaharat.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Referința(e) care susține nivelul de evidență.

## 6. PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

### 6.1 Stilul de viață

O declarație științifică comună a ADA și EASD pledează pentru managementul stilului de viață (incluzând alimentația sănătoasă, activitatea fizică și încetarea fumatului) ca primă măsură de prevenție și/sau management a diabetului zaharat tip 2, cu scopul scăderii ponderale și a reducerii riscului cardiovascular[126]. O abordare individualizată a DZT2 este recomandată, de asemenea, de alte organizații[127]. O recenzie Cochrane recentă a concluzionat că datele cu privire la eficacitatea intervențiilor dietetice în DZT2 sunt puține și de o calitate relativ scăzută[128]. Declarația de poziție a ADA, Recomandări și Intervenții Nutriționale în Diabet oferă informații suplimentare referitoare la acest subiect[129,130].

Majoritatea europenilor cu DZT2 sunt obezi iar controlul ponderal a fost considerat o componentă centrală a modificării stilului de viață. «Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*)» a fost un mare studiu clinic referitor la efectele pe termen lung ale scăderii ponderale asupra glicemiei și a prevenirii evenimentelor cardiovasculare în DZT2. Rezultatele după un an de control intensiv al stilului de viață au arătat o scădere ponderală medie de 8,6%, o reducere semnificativă a HbA1c și o reducere a mai multor factori de risc cardiovascular – beneficii care s-au menținut și după patru ani[131,132]. Trialul a fost însă oprit din motive de inutilitate în 2012, deoarece nu a fost decelată nici o diferență în rata evenimentelor cardiovasculare între loturi. Scăderea ponderală – sau cel puțin menținerea greutății la pacienții supraponderali sau cu obezitate moderată – va fi în continuare o componentă importantă a regimurilor

care implică stilul de viață sănătos și poate avea efecte pleiotrope. La persoanele foarte obeze, chirurgia bariatrică determină o scădere ponderală pe termen lung și reduce incidența DZT2 și a mortalității[133].

**6.1.1 Dieta**

Intervențiile dietetice recomandate de Grupul pentru studiul Diabetului și Nutriției din cadrul EASD sunt mai puțin riguroase decât multe recomandări nutriționale anterioare[57]. Ei recunosc că pot fi adoptate mai multe modele alimentare și subliniază că un aport adecvat de calorii și o dietă în care să predomine fructele, legumele, cerealele integrale și sursele de proteine sărace în grăsimi sunt mai importante decât proporțiile precise din energia totală furnizate de macronutrienții majori. Este de asemenea recomandat ca aportul de sare să fie limitat.

S-a sugerat că nu există nici un beneficiu între o dietă cu conținut ridicat de proteine comparativ cu una cu un conținut ridicat de carbohidrați la pacienții cu DZT2[134]. Recomandări dietetice specifice includ limitarea consumul de alcool și de grăsimi saturate și trans, monitorizarea aportului de carbohidrați și creșterea consumului de fibre alimentare. Suplimentarea de rutină cu antioxidanți ca vitaminele E și C și caroten nu este recomandată din cauza lipsei de eficacitate și a suspiciunilor legate de siguranța acestora pe termen lung[135]. Pentru cei care preferă un aport mai mare de grăsimi, este acceptată o dietă de tip mediteranean, cu condiția ca sursele de grăsimi să fie obținute în principal din grăsimi mononesaturate – așa cum a fost prezentat în studiul *Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet* (PREDIMED) care a folosit ulei natural de măsline[136].

Distribuții recomandate ale macronutrienților[57]:

**Proteine:** 10-20 % din energia totală la pacienții fără nefropatie (mai puține proteine în prezența nefropatiei).

**Acizi grași saturați și transsaturați:** în total <10% din energia zilnică. Un consum mai mic, <8%, poate fi benefic dacă LDL-C este ridicat.

**Grăsimi bogate în acizi grași monosaturati** sunt surse de grăsimi utile și pot oferi 10-20% din energia zilnică, cu condiția ca aportul total de grăsimi să nu depășească 35% din totalul caloric.

**Acizi grasi polinesaturati:** până la 10% din energia zilnică totală.

**Aportul total de grăsimi** nu trebuie să depășească 35% din energia totală. Pentru cei cu surplus ponderal, aportul de grăsimi <30% poate facilita scăderea în greutate. Consumul de două până la trei porții de pește, preferabil gras, în fiecare săptămână și de surse vegetale de acizi grași n-3 (de exemplu: ulei de rapiță, ulei de soia, nuci și unele legume cu frunze verzi) sunt recomandate pentru a asigura un aport adecvat de acizi grași n-3. Aportul de colesterol trebuie să fie <300 mg/zi și chiar mai redus dacă LDL-C este ridicat. Aportul de acizi grași trans ar trebui să fie cât mai scăzut posibil, preferabil fără origine industrială și limitat la <1% din consumul total de energie de origine naturală.

**Glucidele** pot reprezenta de la 45 la 60% din energia totală. Caracteristicile metabolice sugerează că aportul cel mai potrivit pentru persoanele cu DZ variază în acest interval. Nu există nici o justificare pentru recomandarea de diete cu un conținut foarte redus de carbohidrați în DZ. Cantitățile, sursele și distribuția carbohidraților ar trebui să fie selectate astfel încât să asigure un control glicemic aproape normal pe termen lung. La pacienții tratați cu insulină sau antidiabetice orale, doza și intervalul orar de administrare a medicamentelor trebuie să fie adaptate cantității și naturii carbohidraților. Când aportul de carbohidrați este la limita superioară a dozei recomandate, este important consumul de alimente bogate în fibre alimentare și cu un indice glicemic redus.

**Legumele, leguminoasele, fructele și cerealele integrale** ar trebui să facă parte din dietă.

Aportul de **fibre alimentare** ar trebui să fie >40 g/zi (sau 20 g/1000 kcal/zi) și aproximativ jumătate din ele trebui să fie solubile. Consumul zilnic a ≥5 porții de legume sau fructe bogate în fibre și ≥4 porții de legume pe săptămână poate oferi cantitatea de fibre minim necesară. Alimentele pe bază de cereale trebuie să fie integrale și bogate în fibre.

**Consumul de alcool** în cantități moderate, fără să depășească două pahare sau 20 g/zi pentru bărbați și un pahar sau 10 g /zi pentru femei[89], este asociat cu un risc mai mic de BCV, comparativ cu abstinenții și consumatorii cronici de alcool, atât la diabetici cât și la persoanele fără DZ[137]. Aportul excesiv de alcool este asociat cu hipertrigliceridemie și hipertensiune[89].

**Consumul de cafea:** >4 cești/zi este asociat cu un risc mai mic de BCV la persoanele cu DZT2[138], dar trebuie remarcat faptul că aportul de cafea fiartă, nefiltrată, crește LDL-C și ar trebui evitat[139].

**6.1.2 Activitatea fizică**

Activitatea fizică este importantă în prevenirea apariției DZT2 la persoanele cu IGT și pentru controlul glicemiei și al complicațiilor cardiovasculare legate de aceasta[140,141]. Antrenamentele de aerobic și rezistență îmbunătățesc acțiunea insulinei și valorile glicemiei

plasmatice, ale lipidelor, ale tensiunii arteriale și riscul cardiovascular[142]. Exercițiile regulate sunt necesare pentru un beneficiu continuu.

Se cunosc foarte puține lucruri despre modalitatea cea mai bună de a promova activitatea fizică; cu toate acestea, datele unor studii clinice randomizate susțin necesitatea promovării continue a acesteia de către cadrele medicale[143-145]. Recenzii sistematice[143,144] au constatat că exercițiile aerobice structurate sau exercițiile de rezistență reduc HbA1c cu aproximativ 0,6% în DZT2. Datorită faptului că o scădere a HbA1c este asociată cu o reducere pe termen lung a evenimentelor cardiovasculare și a complicațiilor microvasculare[146], practicarea pe termen lung a programelor de exerciții care conduc la o îmbunătățire a controlului glicemic pot ameliora apariția complicațiilor vasculare. Combinarea antrenamentului aerobic cu cel de rezistență are un impact mai favorabil asupra HbA1c decât practicarea fiecăruia separat[147]. Într-o metaanaliză recentă a 23 de studii, programele de exerciții fizice au determinat o scădere de 0,7% a HbA1c, comparativ cu lotul control[143]. Programele de exerciții fizici de >150 min/săptămână au fost asociate cu o scădere a HbA1c de 0,9% iar cele <150 min/săptămână, cu o scădere de 0,4%. Per ansamblu, sfaturile referitoare la activitatea fizică au fost asociate cu o scădere a HbA1c doar când au fost însoțite și de sfaturi referitoare la dietă[147].

### 6.1.3 Fumatul

Fumatul crește riscul de DZT2[148,] BCV și deces prematur[149], și ar trebui evitat. Renunțarea la fumat scade riscul de BCV[150]. Persoanelor cu DZ care sunt fumătoare ar trebui să le fie oferit un program structurat de renunțare la fumat, incluzând suport farmacologic cu, de exemplu, buproprion sau vareniclină, dacă este necesar. Instrucțiuni detaliate referitoare la renunțarea la fumat ar trebui acordate respectând principiul celor cinci A (**Tabelul 7**), așa cum este precizat în Ghidurile Europene Comune de Prevenție din 2012[89].

### 6.1.4 Lacune în cunoaștere

- Stilurile de viață recomandate care influențează riscul de BCV în rândul persoanelor cu DZ sunt în continuă schimbare și trebuie să fie urmate de acestea.
- Riscul de BCV cauzat de creșterea prevalenței DZT2 la tineri în contextul stilurilor de viață nesănătoase nu este cunoscut.
- Nu se știe dacă remisia DZT2 observată după chirurgia bariatrică va duce la o reducere a riscului de BCV.

### 6.1.5 Recomandări referitoare la modificarea stilului de viață în diabetul zaharat

**Modificarea stilului de viață în diabetul zaharat**

| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Renunțarea la fumat, ghidată de consiliere structurată, este recomandată la toți pacienții cu DZ și IGT | I | A | 148 |
| În vederea prevenției DZT2 și a controlului DZ este recomandat un consum <35% de grăsimi totale, <10% de grăsimi saturate și >10% de grăsimi mononesaturate din totalul aportului caloric. | I | A | 57,129, 132,134 |
| În vederea prevenției DZT2 și a controlului DZ este recomandat ca aportul de fibre alimentare să fie >40 g/zi (sau 20 g/1000 kcal/zi). | I | A | 57,129, 132,134 |
| Orice dietă cu un consum scăzut de calorii poate fi recomandată pentru reducerea excesului ponderal în DZ. | I | B | 129,132 |
| Nu sunt recomandate vitaminele sau suplimentele de micronutrienți pentru scăderea riscului de DZ sau BCV la pacienții cu DZ. | III | B | 129,135 |
| Pentru prevenția și controlul DZT2 și prevenția BCV în DZ este recomandată activitatea fizică moderată sau crescută de >150 min/săptămână. | I | A | 141,142 |
| Antrenamentul aerobic și de rezistență sunt recomandate pentru prevenția DZT2 și controlul DZ și au un impact mai favorabil dacă sunt combinate. | I | A | 144 |

BCV = Boli cardiovasculare; DZ = Diabet zaharat; DZT2 = Diabet zaharat tip 2.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Referința(e) care susține nivelul de evidență.

## 6.2 Controlul glicemic

Studii clinice randomizate controlate furnizează dovezi convingătoare cum că un bun control glicemic reduce complicațiile microvasculare ale DZ[151-153] și de asemenea exercită o influență, deși mică, favorabilă asupra BCV, care devine vizibilă după mai mulți ani[154,155]. Cu toate acestea, controlul intensiv al glicemiei, combinat cu controlul tensiunii arteriale și scăderea fracțiunilor lipidice par a scurta semnificativ timpul necesar pentru a face îmbunătățiri în rata evenimentelor cardiovasculare[156].

### 6.2.1 Boala microvasculară (retinopatia, nefropatia și neuropatia)

Scăderea intensivă a glicemiei, vizând o HbA1c de 6,0-7,0%, (42-53 mmol/mol)[157], a fost asociată în

**Tabelul 7. Cei „cinci A" strategici pentru renunțarea la fumat**

| | |
|---|---|
| **A-ASK:** | Întrebă sistematic despre statutul de fumător cu fiecare ocazie. |
| **A-ADVISE:** | Îndeamnă toți fumătorii să renunțe. |
| **A-ASSESS:** | Determină gradul de dependență al persoanei și disponibilitatea ei de arenunța. |
| **A-ASSIST:** | Adoptă o strategie de renunțare la fumat care să includă stabilirea unei date de renunțare la fumat, consiliere comportamentală și suport farmacologic. |
| **A-ARRANGE:** | Aranjează un program de urmărire. |

mod consistent cu o scădere a frecvenței și severității complicațiilor microvasculare. Acest lucru este valabil atât pentru DZT1 cât și pentru DZT2, deși rezultatele sunt mai puțin evidente în cazul DZT2 cu complicații existente, pentru care numărul necesar să fie tratat (NNT) este mare[158-162]. Analiza datelor din *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) și UKPDS a demonstrat că există o relație continuă între creșterea HbA1c și complicațiile microvasculare, fără un aparent prag[146,163]. În DCCT, o scădere a HbA1c de 2% (21,9 mmol/mol) a redus semnificativ riscul de dezvoltare și progresie a retinopatiei și nefropatiei,151 deși reucerea absolută a fost mică la HbA1c <7,5% (58 mmol/mol). UKPDS a raportat o relație asemănătoare la persoanele cu DZ tip2[146, 152].

### 6.2.2 Boala macrovasculară (cerebrală, coronariană și boala arterială periferică)

Deși există o relație puternică între glicemie și boala microvasculară, este mai puțin clară legătura cu afectarea macrovasculară. Hiperglicemia în intervalul normal înalt, cu creșteri minore ale HbA1c[164,165], a fost asociată cu un risc cardiovascular crescut într-un mod dependent de doză. Cu toate acestea, efectele îmbunătățirii glicemiei asupra riscului cardiovascular rămâne nesigur și studiile randomizate recente nu au furnizat dovezi clare în această zonă[159-162]. Motivele, din care există mai multe, includ prezența de multiple comorbidități în DZT2 de lungă durată și fenotipul complex de risc generat în prezența IR (pentru detalii suplimentare vezi secțiunea 4).

### 6.2.3 Efectele pe termen mediu ale controlului glicemic

Action to *Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD). Un total de 10 251 de participanți cu DZ de tip 2 cu risc cardiovascular crescut au fost randomizați, fie pentru controlul intensiv al glicemiei pentru obținerea unei HbA1c de 6,4% (46 mmol/mol), fie pentru tratament medical standard pentru a obține o HbA1c de 7,5% (58 mmol/mol)[159]. După o urmărire medie de 3,5 ani studiul a fost oprit din cauza mortalității mai mari în cadrul brațului cu tratament intensiv (14/1000 vs 11/1000 decese/an), mortalitatea fiind mai pronunțată la cei cu multiplii factori de risc cardiovascular și determinată în principal de mortalitatea cardiovasculară. Așa cum era de așteptat, rata de hipoglicemii a fost mai mare sub tratamentul intensiv și la pacienții cu control glicemic mai slab, cu toate că rolul hipoglicemiei în evoluția BCV nu este foarte clar. Analiza ulterioară a relevat că mortalitatea mai mare poate să fi fost din cauza fluctuațiilor glicemiei în asociere cu incapacitatea de a controla glicemia conform țintei, în ciuda tratamentului agresiv de scădere a acesteia[166]. Un follow-up extins recent al studiului ACCORD nu susține ipoteza că hipoglicemia severă simptomatică a fost legată de o mortalitate mai mare[167].

*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE). Un total de 11 140 de participanți cu DZ de tip 2 cu risc cardiovascular crescut au fost randomizați pentru terapie intensivă sau convențională de scădere a glicemiei[160]. Brațul intensiv a obținut o HbA1c de 6,5% (48 mmol/mol), comparativ cu 7,3% (56 mmol/mol) în cadrul brațului standard. Obiectivul primar (complicațiile majore macrovasculare sau microvasculare) a fost redus în brațul intensiv (HR 0,90; 95% CI 0,82 la 0,98), datorită reducerii nefropatiei. Controlul glicemic intensiv nu a reușit să influențeze componenta macrovasculară a obiectivului primar (HR 0,94; 95% CI 0,84-1,06). În contrast cu ACCORD, nu a existat nici o creștere a mortalității (HR 0,93, 95% CI 0,83-1,06), în ciuda unei scăderi similare a HbA1c. Hipoglicemia severă a fost redusă cu două treimi în brațul intensiv al ADVANCE, comparativ cu ACCORD, și reducerea HbA1c la țintă a fost realizată într-un ritm mai lent decât în ACCORD. În plus, studiile au avut o altă bază pentru riscul de BCV, cu o rată mai mare de evenimente în grupul de control al ADVANCE.

Veterans Administration Diabetes Trial (VADT). În acest trial, 1791 pacienți cu DZ de tip 2 au fost randomizati pentru controlul intensiv sau standard al glicemiei, cu o țintă a HbA1c de 6,9% (52 mmol/mol) în grupul cu tratament intensiv, comparativ cu 8,4% (68 mmol/mol) în grupul terapiei standard[161]. Nu a existat nici o reducere semnificativă a obiectivului cardiovasculare primar în grupul tratamentului intensiv (HR 0,88, 95% CI 0,74-1,05).

Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial (ORIGIN). Acest studiu a randomizat 12 537 persoane (vîrsta medie, 63.5 ani) cu risc ridicat de BCV plus IFG, IGT sau DZT2 pentru a primi insulina glargine (cu o țintă a glicemiei a jeun de 5.3 mmol/L (≤95 mg/dl) sau tratamentul standard. După o urmărire medie de 6.2 ani, ratele de evenimente CV au fost similare în grupul cu insulina glargine și grupul cu terapie standard. Rata de hipoglicemii severe a fost de 1,00 vs 0,31 per 100 de persoane/ani. Greutatea medie a crescut cu 1,6 kg în grupul cu insulina glargine și a scăzut cu 0,5 kg în grupul cu terapie standard. Nu a existat niciun indiciu care să sugereze că insulina glargine ar fi fost asociată cu cancerul[168].

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

**Concluzie.** O meta-analiză a afectării cardiovasculare bazată pe VADT, ACCORD și ADVANCE sugerează că reducerea HbA1c cu 1% a fost asociata cu o reducere de 15% a riscului relativ (RRR) în IM nonfatal dar fără beneficii în ceea ce privește accidentul vascular cerebral sau mortalitatea de orice cauză[169]. Cu toate acestea, pacienții cu o durată mai scurtă a DZT2, cu valori de referință ale HbA1c mai mici la randomizare și fără antecedente de BCV par să beneficieze mai mult de strategiile mai intensive de scădere a glicemiei. Această interpretare este susținută de ORIGIN, care a demonstrat că insulino-terapia inițiată precoce nu aduce nici beneficii nici nu este în detrimentul obiectivelor cardiovasculare, deși insulina glargine a fost asociată cu creșterea episoadelor de hipoglicemie. Acest lucru sugerează că un control glicemic intensiv ar trebui să fie aplicat într-un mod corespunzător, individualizat, ținând cont de vârsta, durata diabetului zaharat tip 2 și antecedentele de BCV.

### 6.2.4 Efectele pe termen lung ale controlului glicemic

*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) și Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). În DCCT, rata de evenimente cardiovasculare nu a fost modificată semnificativ în grupul cu tratament intensiv[151]. După încheierea studiului, 93% din pacienții din cohortă au fost urmăriți suplimentar încă 11 ani în cadrul EDIC, timp în care au dispărut diferențele în HbA1c[154]. În timpul celor 17 ani combinați de urmărire, riscul pentru orice eveniment cardiovascular a fost redus în grupul cu tratament intensiv cu 42% (9-63%, P<0,01).

*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Deși a fost evidentă o reducere clară a complicațiilor microvasculare, reducerea IM a fost de numai de 16% (p = 0,052). În faza de prelungire a studiului, reducerea riscului de IM a rămas la 15%, devenind semnificativă având în vedere că numărul de cazuri a crescut. În plus, efectele benefice au persistat pentru orice obiectiv legat de DZ; IM și decesul de orice cauză a fost redus cu 13%[155]. Ar trebui să fie precizat că acest studiu a fost efectuat atunci când scăderea lipidelor și a tensiunii arteriale au fost mai puțin eficient gestionate, parțial din cauza indisponibilității la acel moment de medicamente potente, disponibile în prezent. Astfel, UKPDS a fost realizat atunci când alte părți importante ale unui management multifactorial au fost mai puțin eficiente. Se poate specula că ar fi fost mai ușor de verificat la acel moment efectul benefic al agenților de scădere a glicemiei, decât în studiile efectuate ulterior.

**Concluzie.** DCCT și UKPDS au arătat că, în DZT1 și DZT2: (i) controlul glicemic este important pentru reducerea pe termen lung a complicațiilor macrovasculare, (ii) este necesară o perioadă foarte lungă de urmărire pentru a demonstra un efect și (iii) controlul precoce al glicemiei este important (memoria metabolică).

### 6.2.5 Obiectivele glicemice

O țintă a HbA1c de <7,0% (<53 mmol/mol) pentru a reduce afectarea microvasculară este un nivel general acceptat[151–153,155,159]. Dovezile pentru o țintă a HbA1c în raport cu riscul macrovascular sunt mai puțin convingătoare, în parte din cauza complexității legate de afectarea cronică, progresivă a DZ și efectele memoriei metabolice[153,155,169]. Consensul indică faptul că o HbA1c ≤7% ar trebui să fie obiectivul, dar asta ținându-se cont de faptul că este necesar să se acorde atenție necesităților individuale ale pacientului. În mod ideal, un control strict ar trebui să fie promovat devreme în evoluția afecțiunii la tineri fără alte comorbidități. Glicemia à jeun (GJ) ar trebui să fie <7,2 mmol/L (<120 mg/dl) și postprandială <9-10 mmol/L (<160-180 mg/dl), evaluate în mod individualizat. Terapia de succes de scădere a glicemiei este favorizată de auto-monitorizarea glicemiei, mai ales la pacienții aflați sub tratament cu insulină[170]. Când obiectivul este o valoare aproape de normoglicemie, glicemia postprandială trebuie să fie luată în considerare în plus față de glicemia à jeun. Cu toate acestea, deși hiperglicemia postprandială este asociată cu o creștere a incidenței evenimentelelor BCV (vezi secțiunea 3:4) rămâne controversat dacă țintele terapeutice referitoare la hiperglicemia post-prandială aduc sau nu un beneficiu evoluției BCV[171-174].

Ar putea fi luate în considerare obiective mai stricte (de exemplu HbA1c 6,0-6,5% (42-48 mmol/mol) la pacienții selectați cu durată scurtă a bolii, expectanță lungă de viață și fără BCV semnificativă, în cazul în care aceste ținte se pot atinge fără hipoglicemie sau alte efecte adverse. După cum s-a discutat mai sus, rezultatele acumulate din studiile cardiovasculare pentru DZT2 sugerează că nu toată lumea beneficiază de pe urma unui management agresiv al glicemiei. Rezultă astfel că este important să se individualizeze țintele terapeutice[126].

### 6.2.6 Agenții de scădere a glicemiei

Alegerea agentului farmacologic, a combinațiilor și potențialele efecte secundare sunt legate de modul de acțiune al medicamentului. Alegerea agentului terapeutic, condițiile de utilizare ale acestuia și rolul terapiei combinate se află în afara domeniului de aplicare al acestui document și au fost intens revizuite în ghidu-

rile comune ADA/EASD[126]. Pe scurt, agenții terapeutici pentru managementul hiperglicemiei pot fi caracterizați în linii mari ca aparținând uneia din cele trei grupe: (i) Furnizorii de insulină [insulina, sulfoniluree, meglitinide, agoniști de receptori peptide glucagon-like (GLP-1), inhibitori ai dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)]; (ii) senibilizatori ai insulinei (metformin, pioglitazona) și (iii) inhibitori de absorbție ai glucozei [inhibitori de alfa-glucozidază, inhibitori ai co-transportorului sodiu-glucoză-2 (SGLT2)]. Sulfonilureele, meglitinidele și incretin mimeticele (agoniști ai receptorilor GLP-1 și inhibitorii DPP-4) acționează prin stimularea celulelor beta-pancreatice pentru a crește secreția endogenă de insulină. Agoniștii receptorului GLP-1 și inhibitorii DPP-4 au acțiuni suplimentare asupra tractului gastrointestinal și al creierului, având un efect benefic asupra senzației de sațietate (Inhibitorii DPP-4 nu influențează greutatea, agoniștii receptorilor GLP-1 sunt aociați cu pierderea in greutate), deși greața tranzitorie poate persista pentru 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului, apărând la aproximativ 20% din cei tratați. Pioglitazona este un agonist PPARγ cu efecte parțiale de receptor alfa activat pentru proliferarea peroxizomilor (PPARα), efecte care reduc glicemia prin ameliorarea rezistenței la insulină, în timp ce metformina este o biguanidă care exercită efecte similare prin activarea kinazei AMP. Ambii agenți au tendința de a reduce necesarul de insulină la pacienții cu DZT2 insulino-tratați și, în studiul *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROActive), utilizarea pioglitazonei a fost asociată cu o reducere prelungită a necesarului de insulină[175]. Acarboza reduce absorbția glucozei din tractul gastro-intestinal, în timp inhibitorii SGLT2 acționează pe tubul renal proximal pentru a reduce absorbtia glucozei. Scăderea preconizată a HbA1c cu fiecare dintre tratamentele orale sau cu administrarea subcutanată ca monoterapie a agonistului GLP - 1, este în general aproximativ 0,5-1,0%, deși aceasta poate varia între indivizi, în funcție de durata DZ și alți factori. Pe măsură ce afecțiunea progresează este de obicei necesară tripla terapie cu metformin plus două dintre pioglitazona, sulfoniluree, mimetici endogeni, meglitinide și inhibitori ai absorbției de glucoză.

În DZT1, terapia intensivă de scădere a glicemiei folosind un regim terapeutic bazat pe un bolus bazal, livrat fie prin mai multe injecții cu insulină sau folosind o pompă de insulină, este «Standardul de Aur»[151]. In DZT2, metforminul este prima linie de tratament, in special la pacienții supraponderali[126]. Îngrijorarea față de utilizarea metforminului a fost legată de riscul de acidoză lactică, în special la pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică. În recenzii sistematice ale datelor din studiile efectuate cu pacienți selectați, acidoza lactică nu este supra-reprezentată[176]. În ciuda acestui fapt, metforminul nu este recomandat în cazul în care RFG este estimată <50 mL/min[177]. Există o dezbatere în curs de desfășurare pentru a stabili dacă aceste praguri nu sunt prea restrictive. Ghidurile *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) sunt mai flexibile, permițând utilizarea acestuia până la o RFG de 30 ml/min, cu reducerea dozei la 45 mL/min[127].

Pentru a atinge obiectivele glicemice, o combinație de antidiabetice este adesea necesară imediat după diagnostic. Terapia agresivă precoce pare a avea un rol în reducerea complicațiilor cardiovasculare, dar nu a fost testată în mod oficial în studii prospective.

Siguranța cardiovasculară a agenților de scădere a glicemiei (**Tabelul 8**). Preocupările inițiate de posibilele efecte adverse cardiovasculare ale rosiglitazonei[178] au ridicat întrebări cu privire la siguranța cardiovasculară a acestor medicamente, în special atunci când sunt utilizate în combinație. O urmărire post-trial de 10 ani a UKPDS a relevat faptul că pacienții tratați cu sulfoniluree-insulină au avut o reducere a riscului (RR) pentru IM de 0,85 (95% CI 0,74-0,97, p=0,01) și de deces de 0,87 (95% CI 0,79 la 0,96, p<0,007)[153,155]. RR corespunzătoare pentru metformin la pacienții supraponderali a fost 0,67 (95% CI 0.51 la 0.89, P=0.005) și 0,73 (95% CI 0,59-0,89, p = 0,002). Deși UKPDS a indicat că metforminul are un efect benefic asupra BCV, fapt care a dus la introducerea metforminului ca tratament de primă linie la pacienții supraponderali cu DZT2, este important de subliniat faptul că, în general, nu există nici o dovadă clară care sa susțină acest lucru și că există idei conform cărora prescrierea acestuia în combinație cu sulfonilureele, poate duce la efecte negative legate de morbiditate și mortalitate. Totuși, rezultatele acestei meta-analize sugerează faptul că la pacienții tineri există un avantaj după o lungă durată de tratament[179]. Pioglitazona a redus un obiectiv compozit secundar al mortalității de toate cauzele, IM fatal și accidentul vascular cerebral în studiul PROactive (HR 0,84; 95% CI 0,72-0,98, p=0,027), la pacienții cu DZT2 cu risc ridicat de afectare macrovasculară[175]. Cu toate acestea, pentru că obiectivul principal în PROactive nu a atins semnificație statistică, interpretarea acestor rezultate rămâne controversată. Utilizarea pioglitazonei este asociată cu retenție lichidiană secundară efectelor renale, iar acest lucru este asociat cu edeme periferice și înrăutățirea insuficienței cardiace la indivizii susceptibili. Tratamen-

**Tabelul 8. Opțiuni de tratament farmacologic în DZT2**

| Clasă | Efect | Modificarea greutății | Hipoglicemie (în monoterapie) | Comentarii |
|---|---|---|---|---|
| Metformin | Sensibilizator la insulină | Neutră/scădere | Nu | Efecte adverse gastro-intestinale, acidoză lactică, deficiență de vitamina B12. Contraindicații, RFG scăzută, hipoxie, deshidratare |
| Sulfoniluree | Furnizor de insulină | Creștere | Da | Alergie<br>Risc de hipoglicemie și creștere ponderală |
| Meglitinide | Furnizor de insulină | Creștere | Da | Administrare frecventă<br>Risc de hipoglicemie |
| Inhibitori de alfa-glucozidaze | Inhibitor al absorbției de glucoză | Neutră | Nu | Efecte adverse gastro-intestinale<br>Administrare frecventă |
| Pioglitazona | Sensibilizator la insulină | Creștere | Nu | Insuficiență cardiacă, edem, fracturi, cancer de vezică urinară (?) |
| Agonist GLP-I | Furnizor de insulină | Scădere | Nu | Efecte adverse gastro-intestinale<br>Pancreatită<br>Injectabil |
| Inhibitor DPP-4 | Furnizor de insulină | Neutră | Nu | Pancreatită |
| Insulina | Furnizor de insulină | Creștere | Da | Injectabil<br>Risc de hipoglicemie și creștere ponderală |
| Inhibitori SGLT2 | Blochează absorbția renală de glucoză în tubulii proximali | Scădere | Nu | Infecții de tract urinar |

tul cu diuretice poate fi inițiat pentru a ameliora aceste efecte secundare. In studiul STOP-DZNID, acarboza, atunci când este administrată la pacienții cu IGT, a redus numărul de evenimente cardiovasculare, inclusiv mortalitatea cardiovasculară[172]. Meglitinidele nu au fost testat oficial în DZT2 dar la pacienții cu risc crescut cu IGT nateglinida nu a redus nici evenimentele cardiovasculare fatale nici pe cele non fatale[180]. Nu există date din studii randomizate controlate în legătură cu agoniștii glucagon-like peptide 1, cu inhibitorii DPP-4 sau inhibitorii SGLT-2, dar studii prospective mari în legătură cu efectele cardiovasculare sunt în curs de derulare pentru agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii DPP-4 și pentru inhibitorii SGLT2.

### 6.2.7 Considerații speciale

**Hipoglicemia.** Scăderea intensivă a glucozei crește incidența hipoglicemiei severe de trei-patru ori atât în DZT1 cât și în DZT2[151,162]. Insuficienta conștientizare a riscului de hipoglicemie crește odată cu durata DZ și este un factor de risc semnificativ pentru hipoglicemie, care trebuie să fie luată în considerare atunci când terapia de scădere a glicemiei este considerată[181]. În plus față de riscurile pe termen scurt de aritmie cardiacă și evenimente cardiovasculare, riscurile pe termen lung includ demența și disuncția cognitivă[182,183]. Rezultatele studiilor de scădere a glicemiei au ridicat întrebarea dacă hipoglicemia este un factor de risc important pentru IM la pacienții cu DZ. Frier și colab.[182] au analizat extensiv acest subiect, oferind dovezi pentru efectele adverse ale hipoglicemiei asupra sistemului CV, în special în prezența neuropatiei vegetative. Insulina, meglitinida și sulfonilurea sunt asociate îndeosebi cu hipoglicemia, care este un eveniment comun atât în diabetul zaharat tip 1 cât și în cel de tip 2. Atenția ar trebui să fie acordată evitării hipoglicemiei, în timp ce atingerea țintei glicemice să fie individualizată.

**Agenții de scădere a glucozei în boala renală cronică.** În jur de 25% din persoanele cu DZT2 au boală renală cronică (BRC) stadiile 3-4 (RFG <50 ml/min). În afară de riscul cardiovascular crescut asociat cu această patologie, ar putea fi necesară modificarea utilizării agenților de scădere a glicemiei, fie pentru că un anumit agent este contraindicat în BRC, fie pentru că doza trebuie modificată[184]. Metforminul, acarboza și majoritatea sulfonilureelor trebuie evitate în stadiile 3-4 de BRC, în timp ce insulinoterapia și pioglitazona pot fi utilizate în locul lor după cum este necesar. Inhibitorii DPP-4 necesită ajustarea dozei în cazul BRC progresive, cu excepția linagliptinului, care este bine tolerat în aceste circumstanțe. Inhibitorii SGLT2 nu au fost evaluați în BRC.

**Vârstnicii.** Persoanele mai în vârstă au ateroscleroză mai avansată, funcție renală redusă și mai multe co-morbidități. Speranța de viață este redusă, mai ales în prezența complicațiilor pe termen lung. Obiectivele glicemice la vârstnicii cu o durată mai lungă a afecțiunii sau cu multiple complicații ale bolii ar trebui să fie mai puțin ambițioase decât pentru cei mai tineri, mai sănătoși. Dacă țintele mai joase nu pot fi atinse prin intervenții simple, o HbA1c de <7,5-8,0% (<58-64 mmol/mol) poate fi acceptabilă, tranziția realizându-se în sus pe măsură ce vârsta crește și capacitatea de auto-îngrijire, capacitatea cognitivă, starea psihologică și economică și sistemele de sprijin sunt în declin[126].

**Îngrijirea indiviualizată.** Influențele asupra calității vieții, efectele adverse ale polimedicației și neplăceri-

le regimurilor intensive de scădere a glicemiei trebuie să fie evaluate cu atenție pentru fiecare individ cu DZ (pentru informații suplimentare a se vedea secțiunea 9). Din perspectiva sănătății publice, chiar scăderi minore în glicemia medie se pot dovedi avantajoase. Pe de altă parte, tratamentul intensificat de scădere a glicemiei poate impune o povară considerabilă și poate afecta individul. Fiecare individ ar trebui să fie încurajat să obțină cel mai bun compromis între controlul glicemiei și riscul vascular și, în cazul în care terapia intensivă este instituită, pacienții trebuie să fie informați și să înțeleagă beneficiile și riscurile.

### 6.2.8 Lacune în cunoaștere

- Efectele pe termen lung asupra BCV pentru cele mai multe tratamente de scadere a glicemiei nu sunt cunoscute.
- Consecințele polmedicației asupra calității vieții și alegerea adecvată a tratamentului la pacienții diabetici cu comorbidități, în special la persoanele vârstnice, sunt neclare.
- Nivelul glicemiei (FPG, 2hPG, HbA1c) la care beneficiile CV pot fi văzute în DZT2 nu este cunoscut, deoarece nu există studii în acest sens.

### 6.2.9 Recomandări privind controlul glicemic în diabetul zaharat

| Controlul glicemic în diabet | | | |
|---|---|---|---|
| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
| Este recomandat ca scăderea glicemiei să fie instituită într-o manieră individualizată, ținându-se cont de durata DZ, co-morbidități și vârstă. | I | C | - |
| Se recomandă aplicarea unui control glicemic strict, având ca țintă o valoare aproape normală a HbA1c (<7.0% sau<53 mmol/mol) pentru a scădea riscul complicațiilor microvaculare în DZT1 și T2. | I | A | 151-153 155, 159 |
| O țintă a HbA1c ≤7.0% (≤53 mmol/mol) ar trebui considerată pentru prevenirea BCV în DZT1 și T2. | IIa | C | - |
| Regimul bazal cu insulină bolus, combinat cu monitorizarea frecventă a glicemiei este recomandat pentru optimizarea controlului glicemic în DZT1. | I | A | 151, 154 |
| Metforminul ar trebui considerat ca primă linie de tratament la subiecții cu DZT2 după evaluarea funcției renale. | IIa | B | 153 |
| BCV = boala cardiovasculara; DZ = diabet zaharat; HbA1c = hemoglobina glicozilat glicozilată.<br>[a] Clasa de recomandare.<br>[b] Nivel de evidență.<br>[c] Referința(e) susținând nivelul de evidență. | | | |

## 6.3 Tensiunea arterială

Prevalența HTA este mai mare la pacienții cu DZT1 decât în populația generală (pana la 49% în DCCT/EDIC)[185,186] și mai mult de 60% dintre pacienții diagnosticați cu DZT2 au HTA[187]. Potrivit considerațiilor fiziopatologice actuale, aceasta se datorează: (i) hiperinsulinemiei legate de reabsorbția renală crescută de sodiu, (ii) tonusului simpatic crescut, (iii) activității renină-angiotensină crescute[188]. Obezitatea, vârsta înaintată și apariția bolii renale cresc în continuare prevalența hipertensiunii. DZ și HTA sunt factori de risc aditivi pentru BCV. În timp ce apariția DZT2 dublează riscul CV la bărbați și mai mult decât triplează riscul la femei, hipertensiunea cauzează creșterea de până la 4 ori a riscului CV la pacienții cu DZ[189,190]. Chiar dacă țintele tratamentului sunt cunoscute, ar trebui să fie recunoscut faptul că manegementul TA trebuie sa fie implementat în mod individualizat. Comorbiditățile multiple, vârsta înaintată, interacțiunile medicamentoase și tipul bolii cardiovasculare, pot toate să influențeze abordarea terapeutică și obiectivele terapiei individuale.

### 6.3.1 Obiectivele de tratament

În DZ, nivelul recomandat al TA a fost mult dezbătut. În general, măsurile pentru scăderea HTA ar trebui aplicate la toți pacienții cu DZ, datorita riscului cardiovascular substanțial crescut asociat HTA la această categorie de pacienți. RCT la cei cu DZT2 au arătat că reducerea TA cel puțin sub 140 mmHg sistolica și sub 85 mmHg diastolică, are urmări pozitive asupra evenimentelor cardiovasculare la această categorie de pacienți[191-194]. Studiul HOT a demonstrat că riscul scade când TA diastolică este sub 80 mmHg[195]. Totuși, TAD medie în acest grup a fost încăa deasupra 80 mmHg și TAS până la 144 mmHg. UKPDS a arătat că un control „strict" (media 144/82 mmHg) comparat cu un control „mai puțin strict" (154/87 mmHg) al TA, a redus evenimentele macrovasculare cu 24%. Într-o analiză observațională post-hoc a trialului UKPDS, mortalitatea legată de DZ a scăzut cu 15% la fiecare scădere a TA cu 10 mmHg fără a exista o indicație de TA prag[196]. În studiul ACCORD, peste 4700 de pacienți au fost supuși unui tratament intensiv (TAS medie 119 mmHg) sau unui tratament standard (TAS medie 134 mmHg) pe o durată medie de 4,7 ani. Reducerea relativă a obiectivului compozit (IM non-fatal, AVC non fatal sau moarte de cauză CV) dată de tratamentul intensiv nu a avut semnificație statistică. Numărul mediu de medicamente antihipertensive prescrise a fost de 3,5 în grupul intensiv față de 2,1 în grupul standard. Proporția pacienților cu efecte adverse majore – cum ar fi hipotensiunea și deteriorarea funcției renale – a crescut de la 1,3 la 3,3% la cei cu tratament agresiv. Raportul risc-beneficiu înclinându-se spre prejudicii, acest studiu nu susține o reducere a TAS sub 130 mmHg. Bangalore și colab.[197] au raportat o metaanaliză a 13 RCT cu 37 736 pacienți cu DZ, IFG sau IGT care, în grupul intensiv,

au avut o TAS ≤135 mmHg și, în grupul standard, ≤140 mmHg. Controlul mai intensiv al TA a dus la o reducere cu 10% a tuturor cauzelor de mortalitate (95% CI 0,83-0,98), o reducere cu 17% a AVC, dar o creștere cu 20% a efectelor secundare majore. TAS ≤130 mmHg a fost corelată cu o reducere a ratei AVC dar nu a afectat alte evenimente cardiovasculare.

În concluzie, dovezile actuale susțin reducerea TA la pacienții cu DZ sub 140/85 mmHg. Reduceri mai mari ar putea fi asociate cu un risc crescut de evenimente adverse majore, mai ales la pacienții cu vârsta înaintată și cu durată lungă a DZT2. Astfel, riscurile și beneficiile unui control mai intens al TA, trebuie să fie considerate cu grijă și individualizate.

### 6.3.2 Gestionarea scăderii tensiunii arteriale

**Schimbarea stilului de viață** incluzând restricția de sare și pierderea în greutate, reprezintă baza terapeutică pentru toți pacienții cu HTA; de obicei nu este însa suficient pentru un control adecvat al TA (vezi secțiunea 6.1).

Tratamentul farmacologic a fost evaluat doar în câteva RCT care au comparat evenimentele cardiovasculare la pacienți tratați cu agenți antihipertensivi clasici și care au vizat în mod specific pacienții cu DZ[191,198,199]. Totuși, există câteva RCT cu subgrupuri mari de pacienți cu DZ, care au raportat în mod specific rezultatele la aceste subgrupuri 200-2007. Se pare că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA) este în mod special eficientă, mai ales când se tratează HTA la pacienți cu DZ cu risc cardiovascular crescut[200,201,205-207]. Dovezile susțin de asemenea și eficiența unui IECA, mai degrabă decât a unui blocant de calciu, ca terapie inițială, atunci când intenția este să prevenim sau să întârziem apariția microalbuminuriei la pacienții hipertensivi cu DZ[208]. Blocada dublă a RAAS – combinația dintre IECA și BRA – nu a dovedit a avea niciun beneficiu suplimentar în studiul ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), și a fost asociată cu mai multe efecte adverse. În studiul ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints*), adăugarea Aliskirenului la terapia cu blocanți ai RAAS la pacienții cu DZT2 cu risc crescut pentru evenimente cardiovasculare și renale, nu a determinat scăderea evenimentelor cardiovasculare și poate fi chiar dăunătoare[209,210]. Întrucât pacienții cu DZ tind să aibă valori tensionale ridicate mai ales pe timpul nopții, administrarea medicamentelor antihipertensive la culcare ar trebui să fie luată în considerare – în mod ideal după evaluarea ambulatorie a profilului tensional pe 24h.

O problemă care a fost discutată intens în ultimele decenii este dacă acțiunea metabolică a diferitelor antihipertensive este importantă pentru efectele cardiovasculare pe termen lung. Este bine stabilit faptul că folosirea diureticelor tiazidice și a beta-blocantelor este asociată cu un risc crescut pentru a dezvolta DZT2, comparativ cu tratamentul cu blocante de calciu sau inhibitorii ai RAAS[211]. Nu se știe dacă tratamentul cu beta-blocante și/sau tiazidice sau diuretice tiazidic-like la pacienții deja diagnosticați cu DZT2, are ceva efecte adverse de importanță clinică. Observațiile din UKPDS asupra controlului hiperglicemiei – spre deosebire de un control efectiv al TA – au evidențiat că aceasta a avut o influență relativ minoră asupra efectelor cardiovasculare, ceea ce indică faptul că efectele metabolice negative pot fi mai puțin importante atunci când trebuie să tratăm hipertensiunea la pacienții cu DZ, cel puțin în ceea ce privește complicațiile macrovasculare. Așadar, în timp ce medicamentele cu efecte metabolice negative – mai ales combinația dintre un diuretic și un beta-blocant – ar trebui să fie evitată ca primă linie de tratament la pacienții hipertensivi și cu sindrom metabolic, obiectivul de a scădea TA pare să fie mai important decât alterările minore în statusul metabolic la pacienții cu DZ deja diagnosticat. O metaanaliză recentă a accentuat prioritatea reducerii TA asupra alegerii clasei de medicamente[212]. În absența comorbidităților cardiace, beta-blocantele nu sunt de primă alegere ca tratament al HTA[205,206]. Controlul bun al TA necesită deseori terapie combinată între un inhibitor al RAAS și un blocant de calciu sau un diuretic. Studiul ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) indică faptul că blocantul de calciu Amlodipină, este superior hidroclorotiazidei în combinație cu un IECA[207]. La 6946 de pacienți cu DZ, numărul evenimentelor primare a fost de 307 în grupul tratat cu Amlodipină, și de 383 în grupul tratat cu hidroclorotiazidă în asociere cu benazepril (p=0,003), în ciuda unei reduceri similare a TA în ambele grupuri.

### 6.3.3 Concluzie

Scopul principal în tratamentul hipertensiunii la pacienții cu DZ ar trebui să fie scăderea TA sub 140/85 mmHg. Pentru atingerea acestei ținte este necesară de cele mai multe ori o combinație de medicamente antihipertensive. La pacienții cu HTA și nefropatie cu proteinurie poate fi luată în considerare si o valoare mai mică a TA (TAS <130 mmHg) dacă aceasta este tole-

rată de pacient (Vezi secțiunea 8). Toți agenții antihipertensivi disponibili pot fi folosiți, dar dovezile susțin cu tărie pentru includerea unui blocant al RAAS (IECA sau BRA) dacă este prezentă și proteinuria. Ar trebui reținut faptul cș mulți pacienți cu DZ nu ating ținta recomandată a TA[213]. Este de asemenea de notat că, în contrast cu cele raportate la controlul glicemic și statine,155 nu există o moștenire hipertensivă sau un efect de memorie[194]. Ca și consecință, sunt recomandate controlul și monitorizarea susținută a TA, și ajustarea tratamentului.

Aceste concluzii principale privind tratamentul pacienților cu DZ și HTA, sunt în concordanță cu Reevaluarea Ghidurilor Europene de Hipertensiune (2009) și cu Ghidurile Europene de Hipertensiune Actualizate din 2013[214,215].

### 6.3.4 Lacune în cunoaștere

- Consecințele scăderii TA prin pluriterapie medicamentoasă la pacienții în vârstă sunt slab înțelese.
- Dovezile existente pentru eficiența sau efectul dăunător în cazul complicațiilor microvasculare atât pentru monoterapie cât și pentru pluriterapie sunt slabe.
- Întelegerea rolului rigidității arteriale în prezicerea riscului CV la pacienții cu DZ, dincolo de rolul factorilor de risc convenționali, este slabă.
- Țintele optime ale TA sunt necunoscute.
- Sunt efectele secundare metabolice ale beta-blocantelor sau diureticelor relevante din punct de vedere clinic?

### 6.3.5 Recomandările pentru controlul TA la pacienții cu diabet zaharat

**Controlul tensiunii arteriale în diabet**

| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Controlul TA este recomandat la pacienții cu DZ și HTA pentru reducerea riscului apariției evenimentelor cardiovasculare. | I | A | 189-191, 193-195 |
| Este recomandat ca un pacient cu hipertensiune și DZ să fie tratat într-o manieră individualizată, având ca țintă o TA <140/85 mmHg. | I | A | 191-193, 195 |
| Este recomandat ca o combinație de medicamente antihipertensive să fie folosită pentru atingerea controlului valorilor tensionale. | I | A | 192-195, 205-207 |
| Un blocant al RAAS (IECA sau BRA) este recomandat în tratamentul HTA la pacienții cu DZ, mai ales în prezența proteinuriei sau microalbuminuriei. | I | A | 200, 205-207 |
| Administrarea simultană a doi blocanți ai RAAS ar trebui să fie evitată la pacienții cu DZ. | III | B | 209, 210 |

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanți ai receptorilor angiotensinei; DZ = diabet zaharat; RAAS = sistemul renină angiotensină aldosteron.
[a] Clasa de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Referința(e) susținând nivelul de evidență.

## 6.4 Dislipidemia

### 6.4.1 Fiziopatologie

La indivizii cu DZT1 și control glicemic bun, pattern-ul anomaliilor lipidelor contrastează cu cel al DZT2 deoarece, în cazul DZT1, trigliceridele serice sunt normale și fracțiunea lipoproteinelor cu densitate mare a colesterolului (HDL-C) se situează în limitele înalt normale sau ușor crescută. Acest pattern este legat de terapia cu insulină, care crește activitatea lipoprotein lipazei în țesutul adipos și rata de turnover a lipoproteinelor cu densitate moleculara foarte joasă (VLDL). Totuși, modificările calitative ale lipoproteinelor cu densitate moleculară joasă (LDL) și ale liporpoteinelor cu densitate moleculară înaltă (HDL) pot fi potențial aterogene.

Un grup de anomalii ale lipidelor și apoproteinelor acompaniază DZT2, afectând toate clasele de lipoproteine (**Tabelul 9**). Cele două componente de bază sunt creșterea moderată a trigliceridelor pre- și postprandiale (TGs) și scăderea HDL-C. Alte elemente cuprind creșteri ale lipoproteinelor bogate în trigliceride (TRLs), inclusiv chilomicronii și resturi ale VLDL, mici particule dense de LDL.

**Tabelul 9. Caracteristicile dislipidemiei în diabetul zaharat tip 2**

| |
|---|
| • Dislipidemia este un factor de risc major pentru BCV. |
| • Dislipidemia reprezintă un grup de anomalii ale lipidelor sau lipoproteinelor incluzând creșterea TG a jeun și post-prandiale, Apo B, particulelor LDL mici și dense, scăderea HDL-C și Apo A. |
| • Creșterea circumferinței taliei și creșterea TG este o metodă simplă de depistare a subiecților cu risc crescut pentru a dezvolta sindrom metabolic. |

Apo = apolipoproteină; BCV = boala cardiovasculară; HDL-C = colesterol cu lipoproteine cu greutate moleculară mare; LDL = lipoproteina cu greutate moleculară mică; TG = trigliceride; TRL = lipoproteine bogate in trigliceride.

Aceste componente nu sunt anomalii izolate ci sunt conectate metabolic. Supraproducția de particule VLDL mari cu creșterea secreției atât de TG cât și de Apo B 100 conduce la generarea de particule LDL mici și dense și la reducerea HDL-C. Precum VLDL, resturile și particulele LDL transportă o singură moleculă Apo B 100, iar dislipidemia este caracterizată de creșterea concentrației Apo B 100. De aceea, natura malignă a dislipidemiei în DZT2 nu este întotdeauna evidențiată prin măsurătorile de rutină ale lipidelor, deoarece LDL-C rămâne în limite normale și poate fi adesea mai bine caracterizată prin folosirea non-HDL-C. Dovezi substanțiale sugerează că dezechilibrul dintre importul și exportul hepatic de lipide generează acumularea în exces de lipide în ficat (steatoza hepatică non-acoolică). Fluxul crescut al FFA rezultă atât din FFA sistemici cât și din lipogeneza *de novo* de la debutul instalării rezistenței la insulină[216,217]. Astfel conținutul hepatic de gră-

sime și insulino-rezistența hepatică par să derive din supraproducția de particule VLDL mari la persoanele cu DZT2.

Afectarea clearance-ului particulelor VLDL mari, legată de creșterea concentrației Apo C, contribuie la o hipertrigliceridemie mai solidă[218]. Astfel defectele metabolice duale contribuie la hipertrigliceridemia persoanelor cu DZT2. Date recente sugerează că o parte din supra-aprovizionarea ficatului cu lipide în prezența obezității poate fi datorată unui răspuns maladaptativ al țesutului adipos de a depozita FFA circulanți, conducând la o depozitare ectopică de grăsime și lipotoxicitate ce stau la baza dislipidemiei în DZ și IR[219].

### 6.4.2 Epidemiologie

Studiul *The European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE III)[220,221] a raportat că prevalența la nivel global a hipertrigliceridemiei și scăderea HDL-C s-a dublat aproape față de prevalența observată în EUROASPIRE II, datorită creșterii prevalenței DZT2 și obezității. Un studiu populațional pe 75 048 pacienți cu DZT2 din registrul National Diabetes din Suedia a raportat că 49% dintre pacienți nu au primit medicamente hipolipemiante. Cincizeci și cinci la sută dintre cei tratați au avut TG <1,7 mmol/L și aproximativ două treimi aveau HDL-C normal[222]. Date din același studiu relevă faptul că două treimi dintre pacienții care au avut în tratament medicamente hipolipemiante au atins LDL-C <2,5 mmol/L[223]. Totuși, la pacienții cu istoric de BCV, mai mult de 70% aveau LDL-C >1,8 mmol/L. De remarcat că s-au folosit doar doze moderate de diferite statine, subliniindu-se necesitatea intensificării terapiei și un management mai bun al diferențelor existente în tratament.

Dislipidemia și riscul vascular în diabetul zaharat tip 2. O multitudine de date obținute din studii de caz, mecaniciste, genetice și observaționale indică existența unei asocieri cauzale între creșterea particulelor bogate în TG și a resturilor lor, scăderea HDL-C și riscul de BCV[224,225]. Date din studiile cu statine întăresc poziția HDL-C scăzut ca marker de risc independent de BCV, chiar la pacienți cu un nivel în limite normale al LDL-C[226,227]. Date din studiile *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) și ACCORD demonstrează că rata evenimentelor cardiovasculare a fost semnificativ mai mare la cei cu dislipidemie (LDL-C 2,6 mmol/L (100 mg/dl), TG ≥2,3 mmol/L și HDL-C ≤0,88 mmol/L)[228,229]. În studiul FIELD[230], variabilele de bază care au prezis cel mai bine evenimentele cardiovasculare pe o perioadă de urmărire de 5 ani au fost raporturile lipidelor (non-HDL/HDL-C și total/HDL-C). Apo B-Apo A este în relație cu BCV, dar acest raport nu a fost superior celor tradiționale. Dintre concentrațiile de referință de sine stătătoare ale lipidelor și lipoproteinelor, doar HDL-C, Apo A, non-HDL-C si Apo B prezic evenimente CV, deși Apo A și Apo B nu au fost superioare HDL-C sau non-HDL-C. Puterea de predicție a evenimentelor CV a TG serice a fost atenuată de ajustarea pentru HDL-C. Aceste rezultate au fost neașteptate, având în vedere că dislipidemia în DZ este un cumul de anomalii bazate pe creșterea Apo B și a particulelor LDL mici și dense. Datele sunt, pe de alta parte, concordante cu rezultatele studiului Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC)[231], bazat pe 68 de studii care au inclus 302 430 participanți fără istoric de BCV. În această meta-analiză, atât non-HDL-C cât și Apo B au avut o asociere foarte similară cu boala cardiacă coronariană indiferent de prezența diabetului zaharat. Studiul ERFC a raportat că o creștere cu o deviație standard a HDL-C (0,38 mmol/L sau 15 mg/dl) a fost asociată cu o reducere cu 22% a riscului de cardiopatie ischemică. HR pentru non-HDL și HDL-C au fost similare cu cele observate pentru Apo B și Apo A și non-HDL-C a fost cel mai bun instrument pentru aprecierea riscului asociat cu creșterea proteinelor bogate în TG în practica clinică. De asemenea se pledează pentru utilizarea Apo B și Apo B-Apo A ca markeri de risc CV în DZT2.

### 6.4.3 Managementul dislipidemiei

**Diabetul zaharat tip 2.** Există date consistente și cuprinzătoare cu privire la mecanismul de acțiune și eficacitatea statinelor în prevenția BCV în DZT2[232]. Beneficiile terapiei cu statine în scăderea LDL-C și reducerea evenimentelor cardiovasculare sunt observate în toate subgrupurile analizate în marile studii[233]. Într-o metaanaliză a 14 RCT care acopereau 18 686 persoane cu DZ, durata medie de urmărire a fost de 4,3 ani, cu 3247 evenimente vasculare majore. Studiul a raportat o reducere de 9% a mortalității de orice cauză și o reducere cu 21% a incidenței unor evenimente vasculare majore per mmol/L scăzut de LDL-C (RR 0,79; 99% Cl 0,72-0,87; p <0,0001), similar cu cea observată la pacienți fără DZ. Magnitudinea beneficiilor a fost asociată cu reducerea absolută a LDL-C, subliniind o relație pozitivă între LDL-C și riscul CV, și a fost observată începând de la o valoare a LDL-C de 2,6 mmol/L[234].

Rezultatele primei metaanalize a evenimentelor cardiovasculare la terapia cu statine în doze intensive vs. moderate arată o reducere cu 16% a riscului de moarte coronariană sau IM[235]. Date din 10 RCT, în care au

fost incluși 41 778 pacienți urmăriți pe o perioadă de 2,5 ani, au arătat că doza intensivă de statine a redus obiectivul compozit al BAC cu 10% (95% Cl 0,84-0,96; p <0,0001), dar nu a redus mortalitatea cardiovasculară[232]. Într-un subgrup de pacienți cu SCA, terapia intensivă cu statine a redus mortalitatea de orice cauză și pe cea de cauză cardiovasculară. Reducerea intensivă a LDL-C cu statine a avut un efect benefic asupra progresiei ateromatozei la pacienții diabetic și non-diabetici[236].

Intesificarea reducerii LDL-C poate fi deasemenea obținută prin adăugarea la tratamentul cu statine a ezetimibului, totuși, încă nu sunt date dintr-un RCT care să susțină că această combinație ar avea un impact semnificativ asupra rezultatelor referitoare la BCV. Studiul *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT: ClinicalTrials.gov: NCT00202878) este în desfășurare. O analiză a datelor de siguranță extrapolate comparând eficacitatea și profilul de siguranță al terapiei combinate cu ezetimibe/statină vs. monoterapia cu statine în DZ și non-DZ (n=21 794)[237] a raportat că terapia combinată a asigurat afecte mai mari asupra valorilor tuturor lipidelor majore. Studiul *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) a raportat o reducere cu 17% a evenimetelor aterosclerotice majore în boala renală cronică tratată cu simvastatină plus ezetimib vs. placebo[238]. În acest context trebuie subliniat că, deși reducerea relativă a evenimentelor poate fi similară pentru pacienții cu sau fără DZ, beneficiul absolut este mai mare la pacienții cu DZ datorită riscului lor mai mare.

**Diabetul zaharat tip 1.** Analiza *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) a inclus 1466 de pacienți cu DZT1 cu o vârstă medie de 55 de ani și majoritatea cu istoric de evenimente cardiovasculare. Această analiză a arătat o reducere similară a riscului de evenimente cardiovasculare (RR 0,79; 95% CI 0,62-1,01) cu cea observată la DZT2 și cu o valoare a lui p de 1,0, validând rezultatul în ciuda unei semnificații la limită în acest subgrup[234]. Trebuie recunoscut că nu există date din studii privind eficacitatea statinelor la o populație mai tânără cu DZT1. Totuși, în DZT1, terapia cu statine ar trebui să fie luată în considerare la nivel individual la cei cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, indiferent de concentrația plasmatică a LDL-C – de exemplu la pacienții cu DZT1 și insuficiență renală.

**Prevenția primară.** Studiul *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) a evaluat beneficiul unei statine la pacienții cu DZT2 și cu cel puțin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător actual, retinopatie, sau albuminurie[239]. Pe parcursul CARDS 2838 de pacienți cu DZT2 au fost randomizați pe atorvastatină 10 mg/zi sau placebo. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unei reduceri cu 37% (95% CI -52 la -17; p= 0,0001) a obiectivului primar (primul eveniment coronarian acut). Studiul Heart Protection Study (HPS) a recrutat 2912 pacienți (cei mai mulți cu DZT2) fără istoric de BCV. Simvastatina (40 mg/zi) a redus obiectivul primar compozit cu 33% (p = 0,0003; 95% Cl 17-46)[240]. În analiza subgrupului pacienților cu DZ fără BCV din cadrul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), 10 mg de atorvastatina au redus rata de evenimente cardiovasculare majore și a procedurilor cu 23% (95% Cl 0,61-0,98; p = 0,04)[241].

**Siguranța terapiei cu statine.** Rapoarte din RCT majore au demonstrat că statinele sunt sigure și bine tolerate[242]. Frecvența evenimentelor adverse, exceptând simptomele musculare, este rară. În marea majoritate a cazurilor de miopatie sau rabdomioliză apar interacțiuni medicamentoase cu o doză mai mare decât standard de statină[243]. Combinația gemfibrozil și statină ar trebui evitată datorită interacțiunilor farmacokinetice, dar nu există probleme de siguranta în cazul fenofibraților si statinelor[228,229].

O metaanaliză incluzând 91 140 participanți a raportat că terapia cu statine a fost asociată cu risc de DZ nou-depistat (OR 1,09; 95% Cl 1,0-1,2; $I_2$=11%), care crește cu vârsta[244]. Conform datelor există un caz de DZT2 la 255 de pacienți tratați cu statine timp de 4 ani. Pe parcursul aceleiași perioade statinele previn 5,4 evenimente cardiovasculare pentru fiecare mmol/L de reducere a LDL-C. O metaanaliză a 5 studii clinice cu statine a raportat că riscul de DZ nou-instalat a crescut cu terapia intensivă cu statine (atorvastatina sau simvastatina 80 mg zilnic) (OR 1,12; 95% Cl 1,04-1,22; $I_2$ = 0%), comparativ cu doze moderate (simvastatina 20 mg sau pravastatina 40 mg)[245]. În grupul cu tratament intensiv, s-au observat 2 cazuri adiționale de DZ nou-instalat la 1000 de pacienți, în timp ce numărul de evenimente cardiovasculare a fost cu 6,5 cazuri mai puține. Recent, *Food and Drug Administration* (FDA) în SUA a aprobat modificări de etichetare pentru creșterile glicemice și ale HbA1c pentru clasa statinelor (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf). FDA consideră în continuare că riscul mic de a dezvolta DZ este compensat de reducerea evenimentelor cardiovasculare[245,246]. Un sprijin suplimentar al siguranței statinelor vine dintr-o metaanaliză a 27 de studii clinice randomizate care au demonstrat că, la indivizi cu un risc la cinci ani de evenimente cardiovasculare

majore mai mic de 10%, fiecare reducere cu 1 mmol/L a LDL-C produce o reducere absolută a evenimentelor vasculare majore cu aproximativ 11 la 1000 în cinci ani, fără o creștere a incidenței cancerului sau morții de altă cauză. Acest beneficiu depășește cu mult orice risc cunoscut al terapiei cu statine.

Riscul rezidual al persoanelor aflate sub tratament reductor al LDL. Pacienții cu DZT2 care au atins LDL-C țintă rămân la risc crescut de evenimente cardiovasculare[224], și acest risc rezidual este legat de numeroși factori care includ creșterea proteinelor bogate în TG, HDL-C scăzut și particule mici și dense de LDL. S-a sugerat că țintirea TG crescute (>2,2 mmol/L) și/sau a HDL-C scăzut (<10 mmol/L) ar oferi beneficii suplimentare. În studiul FIELD, terapia cu fenofibrat nu a redus obiectivul primar (moarte datorată bolii arterelor coronare sau IM non-fatal) dar evenimentele cardiovasculare totale au fost reduse de la 14 la 12,5% (HR 0,9; 95% Cl 0,80-0,99; p=0,035)[228,248]. În studiul ACCORD, 5518 pacienți au primit fenofibrat plus simvastatină (20-40 mg pe zi) sau placebo fără vreun efect adițional asupra obiectivului primar. Într-o analiza a unui subgrup prespecificat de persoane cu TG >2,3 mmol/L (>204 mg/dl) si HDL-C <0,9 mmol/L (<34 mg/dL), riscul cardiovascular a fost redus cu 31% în grupul fenofibrat plus simvastatină (pentru interacțiunea dintre pacienți cu acest profil lipidic vs. cei fără, p=0,06)[229]. O analiză de subgrup a persoanelor dislipidemice (TG >2,3 mmol/L și HDL-C <0,9 mmol/L) din studiul FIELD relevă o reducere cu 27% a riscului cardiovascular[228]. Atât în studiul FIELD cât și în ACCORD, terapia cu fenofibrat a fost asociată cu o reducere marcată a TG (22%) pe când creșterea HDL-C s-a făcut cu mai puțin decât se aștepta (+2% și +2,4%, respectiv). Metaanalizele au confirmat beneficiile clinice ale fibraților asupra evenimentelor cardiovasculare dar nu și asupra mortalității de cauză cardiovasculară[249,250]. Efectele par a fi legate de îmbunătățirile TG250.

**Strategii de creștere a HDL-colesterolului.** Nivelul HDL-C este invers legat de BCV în studiile epidemiologice și în multe studii clinice cu statine[218]. Nivele scăzute ale HDL-C sunt asociate cu nivele crescute ale TG și sunt adesea observate la pacienți cu sindrom metabolic și/sau DZ. Vizarea HDL-C scăzut în prevenția BCV nu este, totuși, susținută de dovezi. Două RCT recent raportate, care au folosit inhibitori de proteină de transfer a colesterilesterului (CETP) ca torcetrapib și dalcetrapib[251,252], au eșuat în a reduce evenimentele cardiovasculare în ciuda creșterii cu 30-40% a nivelelor HDL-C. O explicație pentru aceste rezultate ar putea fi legată de caracteristicile funcționale anormale ale particulelor HDL. Dacă acest lucru este adevărat, creșterea pur și simplu a numărului acestor particule fără îmbunătățirea funcției lor nu va modifica riscul cardiovascular.

Instrumentele farmacologice disponibile în prezent pentru creșterea HDL-C la pacienții cu DZ rămân limitate. Fenofibratul are o eficacitate neînsemnată în această privință, în timp ce niacina (N-ER) are proprietăți potențal utile, crescând HDL-C cu 15-30%, cu o creștere asociată a Apo A-1[224,253], pe lângă reducerea TG (pana la 35%), LDL-C (aproximativ 20%) și Apo B și lipoproteina a (Lp a) (aproximativ 30%). Deși un studiu a arătat efecte favorabile pe măsurători angiografice, și o reducere a ariei peretelui carotidian cuantificate prin rezonanță magnetică după un an de tratament[254], două studii clinice recente nu au confirmat utilitatea N-ER în prevenția cardiovasculară. Studiul *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) nu a arătat niciun beneficiu adițional la pacienții cu sindrom metabolic[255]. În studiul *Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS-2 THRIVE), 25 673 pacienți cu boală vasculară cunoscută au fost randomizați pentru placebo sau N-ER/laropiprant pe un tratament de fond cu statină sau statină/ezetimibe. Studiul a fost sistat prematur după o urmarire medie de 3,9 ani. La momentul respectiv, 15,0% dintre pacienții din ramura de control și 14,5% din ramura cu N-ER/laropiprant (ns) au atins obiectivul primar, un compozit de moarte coronariană, IM non-fatal, AVC sau revascularizare coronariană. Mai mult, a fost un exces semnificativ de 3,7% de risc absolut de complicații ale DZ și un exces semnificativ de 1,8% de risc de DZ nou-depistat. În plus, tratamentul cu N-ER a cauzat un risc crescut de infecție cu 1,4% și un risc de sângerare crescut cu 0,7%, inclusiv un risc crescut de AVC hemoragic[256]. Bazat pe aceste rezultate, EMA a retras licența de marketing pentru N-ER/laropiprant.

Până acum, intervențiile asupra stilului de viață, prin renunțarea la fumat, creșterea activității fizice, scăderea în greutate și reducerea consumului de carbohidrați rapid absorbiți rămân piatra de temelie a terapiei de creștere a HDL-C.

La pacienții cu TG crescute (>5,4 mmol/L) sfaturile asupra stilului de viață (cu concentrare asupra scăderii în greutate și abuzului de alcool dacă este relevant pentru caz) și îmbunătățirea controlului glicemiei sunt țintele principale. Riscurile associate cu TG sunt pan-

creatita acuta și polineuropatia. Într-o analiză globală a datelor din studiile randomizate, utilizarea statinelor a fost asociată cu un risc mai scăzut de pancreatită la pacienții cu nivele ale TG normale sau ușor crescute. Fibrații nu s-au dovedit a avea efect protector și pot chiar crește riscul[257]. Acizii grasi omega-3 (2-4 g/zi) pot fi folosiți pentru scăderea nivelului TG la pacienții cu niveluri crescute[258]. Totuși, nu există dovezi că aceste suplimente au un beneficiu cardiovascular la pacienții cu DZ.

### 6.4.4 Lacune în cunoaștere

- Rolul particulelor HDL în reglarea secreției de insulină din celulele beta necesită explorări ulterioare.
- Eficacitatea și siguranța medicamentelor care cresc sau îmbunătățesc particulele de HDL-C este neclară.
- Contribuția relativă a funcției HDL și a concentrației plasmatice a HDL în patogeneza BCV ar trebui clarificată.

### 6.4.5 Recomandări asupra managementului dislipidemiei în diabet

| Dislipidemia în diabet | | | |
|---|---|---|---|
| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
| Terapia cu statine este recomandată la pacienții cu DZT1 și DZT2 la risc foarte înalt (ex. dacă este combinat cu BCV documentată, BRC severă sau unul sau mai mulți factori de risc cardiovasculari sau/și afectare de organe) cu o țintă a LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) sau cel puțin o reducere ≥50% a LDL-C dacă această țintăa nu poate fi atinsă. | I | A | 227, 234, 238 |
| Terapia cu statine este recomandată la pacienții cu DZT2 la risc înalt (fără nici un alt factor de risc cardiovascular și fără afectare de organe țintă) cu o țintă a LDL-C de <2,5 mmol/L (<100 mg/dL). | I | A | 227, 234 |
| Statinele pot fi luate în considerare în DZT1 la pacienții cu risc înalt pentru evenimente cardiovasculare indiferent de concentrația bazală a LDL-C | IIb | C | - |
| Poate fi luată în considerare o țintă secundară de non-HDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) la pacienții cu DZ la risc foarte înalt si <3,3 mmol/L (<130 mg/dL) la pacienții la risc înalt. | IIb | C | - |
| Intensificarea terapiei cu statine trebuie să fie considerată înainte de introducerea terapiei combinate cu adăugarea de ezetimib. | IIa | C | - |
| Folosirea de medicamente care cresc HDL-C în prevenția BCV în DZT2 nu este recomandată. | III | A | 251, 252, 256 |

BCV = boala cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; HDL-C = colesterol cu lipoproteina cu greutate molecular mare; LDL-C = colesterol cu lipoproteina cu greutate moleculară redusă; DZT1 = diabet zaharat tip I; DZT2 = diabet zaharat tip 2; TG = trigliceride.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 6.5. Funcția trombocitelor

Activarea trombocitelor joacă un rol esențial în inițierea și progresia aterotrombozei. Anomalii în agregarea trombocitelor în DZ *ex vivo* au fost descrise în numeroase grupuri, și atât hiperglicemia postprandială cât și cea persistentă au fost identificate ca fiind determinanți majori ai activării trombocitelor *in vivo* în faza incipientă dar și cea avansată a DZ tip II.

### 6.5.1 Aspirina

Aspirina inhibă activarea și agregarea plachetară dependentă de tromboxanul (Tx) A2 prin inactivarea ireversibilă a activității ciclo-oxigenazei 1 (COX-1) plachetare[263]. Niciun studiu nu a examinat dependența de doză și timp a efectului său antiplachetar la pacienții cu DZT2 iar doza de aspirină recomandată în mod curent este de 75-162 mg o dată pe zi, în aceeași doză și interval de dozaj ca și la pacienții fără DZ[263,264]. Totuși, administrarea o dată pe zi a unei doze mici de aspirină poate fi asociată cu o inhibare incompletă a activității plachetare a COX-1 și a funcției dependente de TXA2[265-267], probabil datorită creșterii turnoverului trombocitar în DZ[268]. Date care să susțină aceasta indică un potențial beneficiu și o creștere a eficacității folosind aspirina de două ori pe zi la pacienții cu DZ și boală cardiovasculară[268,269].

**Prevenția secundară.** Prima evaluare în colaborare a *Antiplatelet Trialists' Collaboration* a evidențiat faptul că terapia antiplachetară (în special cu aspirină) are efecte similare la pacienții cu boală cardiovasculară pre-existentă simptomatică, indiferent de prezența DZ[270]. Ei au analizat date individuale asupra „evenimentelor vasculare majore" (IM non-fatal, AVC non-fatal sau moartea de cauza vasculară) de la aproximativ 4500 de pacienți cu DZ din studii randomizate și au descoperit că tratamentul cu medicamente antiplachetare a determinat o reducere de aproximativ un sfert a acestora[270]. Prin urmare, nu există aparent niciun motiv de a trata pacienții cu DZ și boala cardio-vasculară diferit față de cei fără DZ și că doza mica de aspirină este uniform recomandată atât pentru tratamentul acut al sindroamelor ischemice cât și pentru prevenția secundară[263].

**Prevenția primară.** Aspirina în doză scăzută este recomandată de mai multe organizații Nord-Americane pentru prevenția primară a evenimetelor cardiovasculare la adulții cu DZ[264,271]. Totuși, lipsesc dovezile directe privind eficacitatea și siguranța în acest context, sau în cel mai bun caz, sunt neconcludente[272,273]. Astfel, în cea mai nouă metaanaliză, care include 3 trialuri efectuate în mod specific la pacienții cu DZ și alte 6 trialuri în care acest tip de pacienți au reprezentat un subgrup cu o populație mai largă, s-a găsit că aspirina se asociază cu o scădere nesemnificativă de 9% a riscului de evenimente coronariene (RR 0,91; 95% CI 0,79-1,05) și cu o reducere nesemnificativă de 15% a riscului de ac-

cident vascular cerebral (RR 0,85; 95% CI 0,66-1,11)[264]. Ar trebui subliniat faptul că numărul total de pacienți cu DZ introduși în aceste 9 trialuri a fost de 11 787, cu ratele de evenimente coronariene la 10 ani extrapolate, acestea variind de la 2,5% până la 33,5%[264]. Aceste rezultate au fost interpretate ca sugerând faptul că aspiirna probabil produce o reducere modestă a riscului de evenimente cardiovasculare, dar cantitatea limitată de date nu asigură o estimare precisă a mărimii efectului. Având în vedere aceste date inexacte, terapia antiplachetară cu aspirină la adulții cu risc CV redus nu este recomandată de Al Cincelea Grup Reunit al ESC și al altor Societăți privind Prevenția Cardiovasculară în Practica Clinică[89].

**Raportul risc-beneficiu al aspirinei.** Bazat pe date obținute dintr-o metaanaliză a șase trialuri de prevenție primară, aspirina a fost asociată cu o creștere de 55% a riscului de sângerare extracranială (în special gastrointestinală), atât la persoane fără (majoritatea) dar și cu DZ[274]. În ceea ce privește echilibrul dintre potențialele beneficii și riscuri ale aspirinei în prevenția primară, aceste rezultate reprezintă probabil scenariul cel mai bun, căci persoanele cu risc crescut de sângerare gastrointestinală au fost excluse iar persoanele vârstnice au fost prezente în număr mic[274]. În aceleași analize, prezența DZ la mometul inițial a fost asociată cu o creștere de două ori a evenimentelor vasculare dar și o reducere cu 50% a riscului major de sângerare extracranială pe perioada urmăririi[274].

Atât Ghidurile de Practică Clinică ale Societății de Endocrinologie cât și Declarația Științifică ADA/AHA/ACCF sugerează folosirea aspirinei la adulții cu DZ atunci când riscul de evenimente cardiovasculare la 10 ani este >10%[271,264]. Totuși, se pune un accent relativ scăzut în ambele declarații asupra necesității evaluării riscului de sângerare variabil al pacientului. În timp ce riscul anual de evenimente cardiovasculare poate varia de aproximativ 10 ori în DZ[264], riscul anual de sângerare la nivelul tractului gastro-intestinal superior a fost estimat să prezinte o variație de 100 de ori în populația generală, depinzând de vârsta și prezența ulcerului peptic în antecedente[263,275].

### 6.5.2 Blocanții receptorilor P2Y12

Clopidogrelul, un blocant ireversibil al receptorului P2Y12 adenozina difosfat (ADP), oferă o alternativă validă pentru pacienții care nu tolerează aspirina sau au boli vasculare periferice simptomatice, pentru că are indicații largi în ceea ce privește prevenția secundară pe termen lung care sunt similare aspirinei[276,277]. Mai mult, clopidogrelul (75 mg o dată pe zi) are efecte cardio-protectoare adiționale atunci când se combină cu aspirină în doză scăzută (75-160 mg o dată pe zi) la pacienții cu SCA și la cei la care urmează să se efectueze o intervenție coronariană percutană (PCI)[276]. Există, totuși, date din studiul CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance*) care indică că clopidogrelul, adăugat aspirinei, poate avea efecte dăunătoare la pacienții cu nefropatie avansată[278]. Blocanții de P2Y12 mai eficienți includ prasugrelul și ticagrelorul, un blocant reversibil de P2Y12[276]. În studiul TRITON-TIMI 38, prasugrelul (cu o doză de încărcare de 60 mg, apoi 10 mg pe zi) a arătat o superioritate clară față de clopidogrel (cu o doză de încărcare de 300 mg, apoi 75 mg pe zi) în prevenția evenimentelor recurente ischemice post sindroame coronariene acute: cu toate acestea, în cohorta generală, acest beneficiu a adus cu el și un risc mai mare de sângerări majore TIMI[279]. Într-un substudiu pe DZ, o reducere similară a evenimentelor ischemice recurente a fost observată, dar în cohorta cu DZ aceasta nu a fost acompaniată de o creștere a sângerării[280]. Ticagrelorul (cu o doză de încărcare de 180 mg, urmată apoi de 90 mg de două ori pe zi), a fost de asemenea mai eficient decât clopidogrelul (cu o doză de încărcare de 300-600 mg, apoi 75 mg pe zi) în a reduce moartea de cauză cardiovasculară și mortalitatea totală la 12 luni în cohorta post-SCA, și scăderea evenimetelor ischemice la pacienții cu DZ și fără a cauza o creștere a sângerărilor[280]. Foarte important, s-a demonstrat că ticagrelorul este superior clopidogrelului la pacienții cu SCA și insuficiență renală[283]. Nu există date convingătoare care să confirme dacă clopidogrelul sau noile medicamente sunt mai mult sau mai puțin eficiente la pacienții cu DZ decât la cei fără[276]. Pentru folosirea acestor medicamente în contextul PCI, vezi capitolul 7.2.

### 6.5.3 Lacune în cunoaștere

- Nu s-a stabilit care este tratamentul antitrombotic optimal pentru prevenția primară a bolilor CV la pacienții cu DZ.

### 6.5.4 Recomandări privind terapia antiplachetară la pacienții diabetici

| Terapia antiplachetară la pacienții diabetici | | | |
|---|---|---|---|
| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
| Nu este recomandată terapia antiplachetară cu aspirină la pacienții diabetici cu risc CV scăzut. | III | A | 272-274 |
| Terapia antiplachetară pentru prevenția primară poate fi considerată la pacienții cu DZ cu risc înalt. | IIb | C | - |
| Aspirina în doza de 75-160 mg/zi este recomandată ca și prevenție secundară în DZ. | I | A | 270 |
| Un blocant de receptor P2Y12 este recomandat la pacienții cu DZ și SCA timp 1 an și acelora supuși PCI (durata depinde de tipul stentului). La pacienții cu PCI pentru SCA ar trebui să se dea preferabil prasugrel sau ticagrelor. | I | A | 276,277, 280,282, 284 |
| Clopidogrelul se recomandă ca și alternativă a terapiei antiplachetare în caz de intoleranță la aspirină. | I | B | 280, 285 |

SCA = sindroame coronariene acute; CV = cardio-vascular; DZ = diabet zaharat; PCI = intervenție coronariană percutană.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 6.6 Abordări multifactoriale

### 6.6.1 Principiile managementului multifactorial

Pacienții cu perturbări ale glicemiei necesită evaluare precoce în vederea identificării co-morbidităților și factorilor care cresc riscul cardiovascular. Acestea includ evaluarea (i) factorilor de risc (ex: cei legați de stilul de viață, precum fumatul, hipertensiunea și dislipidemia); (ii) afecțiunilor microvasculare și macrovasculare și a disfuncției autonome; (iii) co-morbidităților (ex.: insuficiența cardiacă și aritmiile); (iv) ischemiei inductibile prin test de efort, ecocardiografie de stress sau scintigrafie miocardică și (v) aprecierea viabilității miocardului și a funcției ventriculului stâng prin eco-Doppler și/sau RMN[286]. Sensibilitatea testului de efort, a ecocardiografiei de stres sau a scintigrafiei miocardice în vederea detectării ischemiei la pacienții cu diabet zaharat este de interes special în depistarea ischemiei în DZ. Rezultatele pot fi greu de interpretat datorită unui prag ridicat de apariție a durerii în contextul disfuncției autonome, datorită naturii multivasculare a afectării coronariene, anomaliilor ECG, co-existenței bolii aterosclerotice periferice și medicației multiple.

Riscul total de complicații cardiovasculare este, în mare parte, legat de interacțiuni sinergice între rezistența la insulină, disfuncția celulelor beta și hiperglicemia rezultantă, dar și de acumularea factorilor de risc cardiovasculari. În consecință, succesul profilaxiei depinde de o detectare cuprinzătoare și de managementul tuturor factorilor de risc modificabili, precum poate fi vizualizat prin folosirea instrumentelor de calcul al riscului (ex: UKPDS)[101]. Trebuie menționat, totuși, că astfel de metode necesită actualizări periodice[287]. Mai multe informații pot fi obținute în Secțiunea 5.

Fezabilitatea tratamentului intensiv, multifactorial pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 în practica curentă a fost studiată de trialul ADDITION (*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care*)[288] Incidența unui prim eveniment cardiovascular a fost de 7,2% (13,5 per 1000 persoane/ani) în grupul tratat intensiv și 8,5% (15,9 per 1000 persoane/ani) în grupul care a beneficiat de tratamentul de rutină (HR 0,83%; 95% CI 0,65-1,05%), iar incidența mortalității de orice cauză a fost de 6,2% (11,6 per 1000 persoane/ani) și, respectiv 6,7% (12,5 per 1000 persoane/ani) (HR 0,91; 95% CI 0,69-1,21). Concluzia a fost că promovarea măsurilor intensive pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 s-a asociat cu o ușoară, dar nesemnificativă statistic reducere a incidenței evenimentelor cardiovasculare și a decesului[26,289]. O mențiune în privința lui ADDITION trebuie făcută în ceea ce privește controlul doar ușor mai bun al factorilor de risc cardiovasculari (HbA1c, concentrațiile colesterolului și tensiunea arterială) în grupul tratat intensiv. În contrast, valoarea abordării multifactoriale la pacienți cu diabet zaharat și microalbuminurie a fost demonstrată de studiul STENO 2 care a randomizat 160 de participanți pentru o terapie multifactorială intensivă, orientată către ținte, sau tratament convențional. Țintele în grupul tratat intensiv au fost HbA1c <6,5%, colesterol seric total <4,5 mmol/L (175 mg/dl) și tensiune arterială <130/80 mmHg. Toți pacienții din acest grup au primit un blocant al RAAS și aspirină în doză mică. Deși țintele de tratament nu au fost întotdeauna atinse în grupul cu terapie intensivă, managementul lor per ansamblu a fost considerabil mai bun decât la pacienții tratați convențional. A rezultat o reducere a evenimentelor microvasculare și macrovasculare de aproximativ 50% după 7,8 ani de urmărire. Cel mai frecvent a fost atinsă ținta pentru valorile colesterolului, probabil demonstrând rolul crucial pe care îl ocupă statinele în strategia de prevenție globală[290,291]. Ulterior, terapia orientată către aceste ținte a fost recomandată pacienților din ambele grupuri. Aceștia au fost urmăriți timp de 13 ani după randomizare. Până la acel moment, pacienții alocați inițial grupului cu management intensiv au avut o reducere a ratei absolute a mortalității de 20%, iar HR pentru deces, comparat cu grupul tratat convențional, a fost de 0,54 (CI 95% 0,3-0,9; p <0,02). Reducerea riscului absolut al evenimentelor cardiovasculare a fost de 29%. În plus, a existat o reducere substanțială a riscului de nefropatie diabetică

(risc relativ 0,4; 95% CI 0,3-0,8; p <0,004) și de progresie a retinopatiei (risc relativ 0,6; 95% CI 0,4-0,9; p = 0,01)[156]. La analiza economică, tratamentul intensiv a fost mai cost-eficient decât cel convențional. Fiindcă în terapia intensivă creșterea costurilor a fost datorată costurilor de farmaceutice și consultațiilor, astfel de tratament ar fi dominant (de ex.: reducerea costurilor și creșterea supraviețuirii prin folosirea medicamentelor generice în practica primară)[292].

Datele din *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart* sprijină o abordare multifactorială ca piatră de temelie a managementului pacienților. Din 1425 de pacienți cunoscuți cu DZT2 și boală coronariană, 44% au primit, în absența contraidicațiilor, terapie farmacologică bazată pe dovezi, definită drept o combinație între aspirină, beta-blocant, blocant RAAS și statine. Pacienții tratați cu o astfel de combinație au avut o scădere a mortalității de orice cauză (3,5 vs. 7,7%; p=0,001) și mai puține evenimente cardiovasculare combinate (11,6 vs 14,7%; p=0,05) la un an, comparat cu cei care nu au primit o combinație completă de astfel de medicamente[213]. HR ajustat pentru interacțiunea dintre diabet zaharat și tratament a arătat că folosirea tratamentului bazat pe dovezi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a avut un efect protectiv independent (HR pentru deces: 0,4). Un exemplu al ineficienței tratamentului cu un singur medicament de a reduce incidența bolilor cardiovasculare se găsește într-un studiu care a randomizat 37 de pacienți supraponderali/obezi insulino-rezistenți, încă fără diabet zaharat, la fenofibrat, rosiglitazonă sau dietă de restricție calorică. Niciunul dintre tratamentele testate nu a reușit, izolat, să normalizeze toate - sau măcar majoritatea - perturbărilor metabolice (de ex.: greutate, sensibilitate la insulină, colesterol, trigliceride, glicemie post-prandială) la acești pacienți cu risc cardiovascular foarte crescut[293].

Obiectivele de tratament sunt sumarizate în **Tabelul 10**.

### 6.6.2 Lacune în cunoaștere

- Efectele pleiotrope ale terapiilor hipoglicemiante asupra consecințelor bolilor cardiovasculare nu sunt cunoscute în întregime.

### 6.6.3 Recomandări privind managementul multifactorial al riscului în diabet

| Managementul multifactorial al riscului în diabet | | | |
|---|---|---|---|
| **Recomandări** | **Clasă[a]** | **Nivel[b]** | **Ref.[c]** |
| Stratificarea riscului ar trebui luată în considerare ca parte a evaluării pacienților cu DZ și IGT. | IIa | C | - |
| Evaluarea riscului cardiovascular este recomandat persoanelor cu DZ și IGT ca bază pentru tratamentul multifactorial. | I | B | 156, 213 |
| Țintele de tratament, listate în tabelul 10, ar trebui luate în considerare pentru pacienții cu DZ sau IGT și BCV | IIa | B | 156, 213 |

BCV = boală cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; IGT = toleranță alterată la glucoză.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 7. MANAGEMENTUL BOLII CORONARIENE STABILE ȘI INSTABILE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

### 7.1. Tratament medical optim pentru pacienții cu boală coronariană cronică și diabet zaharat

DZ este asociat cu un prognostic mai rezervat la pacienții cu boala coronariană acută și stabilă[294-296]. Acest lucru este evident la pacienții cu diabet zaharat nou diagnosticat și toleranța alterată la glucoză[297], și

| Tabelul 10. Sumarul obiectivelor de tratament pentru pacienții cu diabet zaharat sau toleranță alterată la glucoză și boală coronariană | |
|---|---|
| Tensiunea arterială (mmHg) | <140/85 |
| În caz de nefropatie | Sistolică <130 |
| Control glicemic | General <7,0 (53 mmol/mol) |
| HbA1c (%)a | Individualizat <6,5-6,9% (48-52 mmol/mol) |
| Profil lipidic mmol/l (mg/dl)<br>LDL-Colesterol | Pacienți cu risc foarte înalt: <1,8 mmol/L (<70 mg/dl) sau o reducere de cel puțin 50%<br>Pacienți cu risc înalt: <2,5 mmol/L (<100 mg/dl) |
| Stabilizare plachetară | Pacienți du DZ și BCV: AAS 75-160mg/zi |
| Fumător | Abandon obligatoriu |
| Fumător pasiv | Nicio acțiune |
| Activitate fizică | Moderată spre intensă ≥150 min/săpt. |
| Greutate | Țintiți stabilizarea greutății pacienților diabetici supraponderali sau obezi în funcție de bilanțul caloric, și reducerea greutății la pacienții cu IGT pentru a preveni dezvoltarea DZT2 |
| Obiceiuri alimentare<br>Consumul de grăsimi (% din energia dietetică)<br>Total<br>Acizi grași saturați<br>Acizi grași mononesaturați<br>Fibre alimentare | <br><br><35%<br><10%<br>>10%<br>>40 g/zi (sau 20g/1000 Kcal/zi) |

BCV = boală cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; IGT = toleranță alterată la glucoză; LDL = lipoproteine cu densitate mică.
[a] standardul Diabetes Control and Complication Trial

deși riscul absolut este mai mare la bărbați, creșterea proporțională a riscului este mai mare la femei, prin pierderea protecției cardiovasculare o dată cu apariția DZ[298]. Trebuie evaluat statusul glicemic al tuturor pacienților cu boală coronariană, fără tulburari ale metabolismului glucidic cunoscute anterior, pentru stratificarea riscului și adaptarea managementului. Nivelurile crescute ale HbA1c și glicemiei a jeun pot stabili diagnosticul de DZ[299], dar o valoare normală nu exclude anomalii ale homeostaziei glucozei. În consecință, așa cum este detaliat în secțiunea 3.3, metoda de screening recomandată este testul oral de toleranță la glucoză (TTGO)[3,38], care nu trebuie efectuat mai devreme de 4-5 zile de la un eveniment coronarian acut (SCA) (de exemplu IM acut sau angină instabilă), pentru a minimiza rezultatele fals pozitive[300,301].

Atât mortalitatea intraspitalicească cât și cea pe termen lung după IM a scăzut, dar rezultatele sunt încă slabe în rândul pacienților cu DZ. Motivele sunt parțial inexplicabile dar o prevalență mai mare a complicațiilor, în combinație cu lipsa de tratamente corespunzătoare bazate pe dovezi, contribuie la aceste rezultate[302,303].

Deoarece foarte puține studii farmacologice au fost direcționate spre pacienții cu DZ, informațiile cu privire la eficacitatea tratamentului se bazează frecvent pe analizele de subgrup din studiile existente. Un dezavantaj este riscul de a analiza grupul de pacienți cu DZ considerat ca fiind potrivit pentru studiu, dar în care fenotipurile de DZ nu sunt bine definite. În plus, pacienții cu boală cardiovasculară au adesea un sindrom metabolic sau diabet zaharat nedetectat. Cu aceste limitări, informațiile disponibile favorizează o eficacitate similara în mod proporțional în gestionarea riscului cardiovascular la pacienții cu și fără DZ. Având în vedere riscul ridicat de evenimente cardiovasculare, beneficiul absolut este considerabil mai mare la pacienții cu DZ, iar NNT pentru a evita un eveniment cardiovascular este mai mic în acest grup de pacienți[213].

### 7.1.1 Beta-blocantele

După cum s-a subliniat în ghidurile europene actuale privind pacienții cu BAC, beta blocantele sunt recomandate pentru întregul spectru de boli cardiovasculare, cu diferite niveluri de recomandare și diferite niveluri de dovezi[304-308]. Beta blocantele ameliorează simptomele de ischemie miocardică (angină pectorală), la pacienții cu BAC stabilă și ele pot oferi beneficii de prognostic, după cum au sugerat studiile retrospective ale trialurilor placebo-controlate[305]. Beta blocantele sunt deosebit de eficiente în îmbunătățirea prognosticului la pacienții post- IM cu DZ prin reducerea riscului de reinfarctizare, moarte subită și aritmii ventriculare[309,310]. Beta-blocantele pot avea efecte negative asupra metabolismului – de exemplu, prin creșterea rezistenței la insulină și prin mascarea simptomelor hipoglicemiei – și se pare că există o diferență între beta 1-antagoniști non-vasodilatatorii, (de exemplu, metoprolol și atenolol) și beta-blocantele cu proprietăți vasodilatatoare (de exemplu, β/α-blocantele carvedilol și labetalol, și β1-blocantele ce modulează sinteza de NO, nebivolol), acestea din urmă având un profil glucometabolic mai bun[311]. Per total efectele pozitive ale beta blocantelor asupra prognosticului depășesc efectele negative asupra metabolismului glucidic.

### 7.1.2 Blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Tratmentul cu IECA sau BRA ar trebui să înceapă în timpul spitalizării pentru SCA și apoi să fie continuat la pacienții cu DZ și fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS ) <40%, hipertensiune arterială, sau boală renală cronică[304,306,307], și luat în considerare la toți pacienții cu IM cu supradenivelare de ST (STEMI). Pacienților cu DZ și boală coronariană stabilă li se recomandă, de asemenea, IECA în tratament[305]. Studiul HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) a arătat o reducere cu 25% a infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral, sau mortalității cardiovascular la pacienții cu boală vasculară cunoscută sau DZ, pacienții fiind randomizați pentru placebo versus ramipril. Această constatare a fost în concordanță în subgrupul pre-specificat de pacienți cu DZ[312]. O tendință similară a fost observată la subgrupul de pacienți cu DZ din studiul EUROPA (*the EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease trial*), în care au fost recrutați pacienți cu risc cardiovascular scăzut[313]. Studiul ONTARGET a comparat IECA ramipril versus BRA telmisartan la o populație cu risc ridicat similară cu cea din HOPE. În această comparație față în față, telmisartanul s-a dovedit a fi echivalent cu ramiprilul în ceea ce privește obiectivul primar – deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, în timp ce o combinație a celor două medicamente a cauzat evenimente adverse fără nici o creștere a beneficiului[210].

### 7.1.3 Hipolipemiante

Efectul benefic al statinelor la pacienții cu boală coronariană și DZ este ferm stabilit. Detalii cu privire la terapia hipolipemianta sunt prezentate în secțiunea 6.4.

### 7.1.4 Nitrații și blocantele canalelor de calciu

Nu există dovezi pentru folosirea nitraților în ceea ce privește prognosticul, dar ele pot fi utilizate pentru ameliorarea simptomelor[304,306-307]. Blocantele canalelor de calciu sunt eficiente în ameliorarea simptomelor ischemice, iar verapamilul și diltiazemul pot preveni reinfarctizarea și decesul[304-307]. Aceste medicamente pot fi adecvate pentru utilizarea pe termen lung la pacienții fără insuficiență cardiacă, ca o alternativă la beta-blocante sau atunci când beta blocantele ar putea fi o alegere mai puțin atractivă, de exemplu, în BPOC. Combinația dintre aceste medicamente și beta blocante trebuie evitată, având în vedere riscul de bradicardie, tulburări de conducere atrio-ventriculare, sau afectarea funcției VS. O alternativă este utilizarea unui blocant al canalelor de calciu dihidropiridinic, cum ar fi amlodipina, felodipina sau nicardipina.

### 7.1.5 Ivabradina

Ivabradina acționează prin inhibarea specifică a curentului If – care controlează depolarizarea diastolică spontana din nodul sinusal, având ca efect atât scăderea ritmului cardiac cât și efect antianginos. Ivabradina este indicată în tratamentul anginei stabile la pacienții cu boală coronariană, la pacienții cu contraindicație sau intoleranță la beta blocante, sau în combinație cu beta blocantele, dacă pacientul rămâne simptomatic sau are frecvența cardiacă >70 bpm, mai ales în cazul în care există și disfuncție ventriculară stângă. Aceasta poate fi utilizată la pacienți selectați cu SCA fără supradenivelare de segment ST în caz de intoleranță la beta blocante, sau de insuficientă reducere a frecvenței cardiace, în ciuda dozei maxime tolerate de beta blocant[305,306]. Frecvența cardiacă crescută este asociată cu un prognostic mai prost la pacienții cu DZ[314], iar ivabradina este eficientă în prevenirea anginei pectorale la acești pacienți, fără probleme de siguranță sau efecte negative asupra metabolismului glucidic[315].

### 7.1.6 Terapia antiplachetară și antitrombotică (vezi și secțiunile 6.5 și 7.2)

În prevenția secundară, terapia antiplachetară sub formă de doze mici de aspirină (75-160 mg) sau clopidogrel (separat sau în combinație) reduce riscul de accident vascular cerebral, infarct miocardic sau deces de cauză vasculară, deși beneficiile sunt oarecum mai slabe la pacienții cu DZ[316]. La pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST antagoniștii de glicoproteina IIb/IIIa par a fi deosebit de eficienți la pacienții cu DZ, dar acest lucru nu a fost confirmat în recentul studiu Early-ACS[317]. Alte medicamente antiplachetare, cum ar fi tienopiridinele (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor) reduc riscul de evenimente cardiovasculare atunci când sunt asociate cu aspirina la pacienții cu SCA[284,304,307]. Incidența decesului de cauză cardiovasculară, a infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral a scăzut de la 11,4 la 9,3 % (RR 0,80, 95% CI 0,72-0,90), un efect care a fost susținut la pacienții cu DZ[282]. În studiul CAPRIE (*Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) – în care au fost recrutați pacienți cu accident vascular cerebral recent, infarct miocardic recent sau cu boală arterială periferică – cei cu DZ și boală vasculară au beneficiat de o mai bună protecție față de evenimentele cardiovasculare grave în grupul cu clopidogrel decât de cei cu aspirină. Rata anuală a evenimentelor la pacienții cu DZ a fost de 15,6% în randul celor randomizați cu clopidogrel și 17,7% la cei care au primit aspirină, adică o reducere a riscului absolut de 2,1% (p = 0,042), care corespunde unui RRR de 13% (RR 0,87; 95% CI 0,77-0,88) și cu mai puține complicații hemoragice. Datorită ratei crescute a evenimentor la pacienții cu DZ, beneficiul absolut al clopidogrelului este amplificat de această situație clinică[285]. Într-o analiză de subgrup a studiului TRITON, pacienții cu DZ au avut tendința de a avea o reducere mai mare a evenimentelor ischemice, fără o creștere a sângerărilor majore, cu prasugrel decât cu clopidogrel[280]. Este important de recunoscut faptul că multe studii nu au raportat separat rezultatele pentru pacienții cu DZ și recomandările se bazează pe dovezile disponibile din studiile incluzând pacienți cu și fără DZ[318].

### 7.1.7 Controlul glicemiei în sindroamele coronariene acute

Glicemia plasmatică crescută (PG) în timpul unui SCA este asociată cu un prognostic mai prost la pacienții cu DZ decât la cei fără[319-323]. Hiperglicemia poate avea legătură cu tulburări ale metabolismului glucidic nedetectate anterior, dar și de eliberarea de catecolamine indusă de stres care duce la creșterea concentrației de FFA, scăderea producției de insulină și creșterea rezistenței la insulină și glicogenolizei[301], cu un impact negativ asupra metabolismului miocardic și a funcției (pentru detalii a se vedea secțiunea 4). Două strategii au fost testate într-o încercare de a îmbunătăți prognosticul pacienților cu SCA.

**Modularea metabolică** prin intermediul soluțiilor glucoză-insulină-potasiu (GIK), indiferent de prezența DZ sau a nivelului glucozei plasmatice, se bazează pe ipoteza că o creștere a potasiului intracelular stabilizează miocitele și facilitează transportul glucozei în celule[324]. Alte beneficii potențiale sunt reducerea beta

oxidării FFA, îmbunătățirea utilizării glucozei pentru producerea de energie și îmbunătățirea funcției endoteliale si fibrinolizei[301]. Studiile randomizate controlate revizuite de Kloner și Nesto nu au reușit să demonstreze beneficii în ceea ce privește mortalitatea și morbiditatea[324]. Această lipsă de efect se poate datora creșterii glucozei plasmatice sau efectelor negative ale încărcării cu fluide induse de perfuzia GIK. În studiul IMMEDIATE (*Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care*) au fost randomizați pacienți după un timp mediu de 90 de minute de la SCA suspectat până la administrarea de urgență în afara spitalului de GIK sau placebo, s-a demonstrat o reducere a rezultatului compozit de stop cardiorespirator sau mortalitate în timpul spitalizării, dar nu a avut impact asupra obiectivului primar pre-specificat, de exemplu, progresia SCA la IMA în 24 h[325].

Controlul glicemic a fost testat în studiile randomizate controlate DIGAMI (*Diabetes and Insulin–Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*)[326,327] 1 și 2 și în HI - 5 (*Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction*)[328]. Primul studiu DIGAMI a randomizat 620 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu DZ care au primit fie ≥24 de ore de perfuzie cu insulină-glucoză, urmată de multi-doze de insulină, fie terapiae de scădere a glicemiei folosită de rutină[326]. Mortalitatea după 3,4 ani a fost de 33% în grupul cu insulină și 44% (p = 0,011) în grupul control[329]. DIGAMI 2 nu a reușit să demonstreze beneficii în ceea ce privește prognosticul. Cel mai plauzibil motiv pentru această discrepanță este că, în DIGAMI 1[326,330,] HbA1c de la admitere a scăzut mai mult (1,5%), de la un nivel mai ridicat (9,1%), comparativ cu 0,5% de la 8,3% în DIGAMI 2[327]. În plus, utilizarea de beta blocante, statine și revascularizarea au fost mai extinse în DIGAMI 2.

Diferența glicemiei între grupurile control și cu insulină din studiul HI-5 a fost mică și nu a existat nicio reducere a mortalității în rândul pacienților tratați cu insulină[328]. Datele cumulate din cele trei studii au confirmat faptul că perfuzia de insulină-glucoză nu a redus mortalitatea în absența unui control glicemic la pacienții cu IMA și DZ (RR 1,07; 95% CI 0,85-1,36; p = 0,547)[331]. Din moment ce nici DIGAMI 2 și nici HI-5 nu au realizat o diferență în controlul glicemic între grupul intens tratat și grupul de control, rămâne încă o întrebare deschisă dacă scăderea glicemiei este benefică.

Heart2D a comparat efectele controlului glicemic postprandial (insulina înainte de masă de trei ori pe zi, n=557), comparativ cu controlul glicemic bazal (insulină cu acțiune prelungită o data sau de doua ori pe zi, n=558) asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Nivelul glicemiei țintă a fost de 7,5 mmol/L (135 mg/dl) pentru glicemia plasmatică maximă respectiv 6,7 mmol/l (121 mg/dl) pentru glicemia a jeun. Grupul bazal a avut o glicemie a jeun medie mai mică (7,0 vs 8,1 mmol/l; p<0,001), dar valorile zilnice a jeun/pre-masă ale glucozei similare (7,7 vs 7,3 mmol/l; p = 0,233) față de grupul postprandial și un nivel similar al HbA1c. Studiul a fost oprit după o medie de urmărire de 963 zile, din cauza lipsei de eficacitate[173].

Unele date de registru au sugerat că există o relație de tip J-sau U între glicemia maximă și prognostic[320,322,323], cu mențiunea că atât hipoglicemia, cât și hiperglicemia, pot fi factori de prognostic nefavorabil. Mecanismele compensatorii induse de hipoglicemie, cum ar fi eliberarea catecolaminelor pot agrava ischemia miocardica și pot provoca aritmii[332,333]. Date recente indică faptul că episoadele hipoglicemice identifică pacienții cu risc pentru alte motive (de exemplu insuficiență cardiacă, insuficiență renală și malnutriție) și hipoglicemia nu rămâne ca un factor de risc independent fiind corelat cu aceste variabile[334,335].

O concluzie rezonabilă în urma DIGAMI 1326[330], este că DZ și IM acut pot beneficia de controlul glicemiei dacă hiperglicemia este semnificativă (>10 mmol/L sau >180 mg/dl). O aproximare spre normoglicemie, cu obiective mai puțin stricte la cei cu comorbidități severe, este un obiectiv rezonabil, dar obiectivele exacte urmează să fie definite. Perfuzia de insulină este cel mai eficient mod de a obține un control rapid al glicemiei. Gestionarea glicemiei pe termen lung este prezentată în altă parte în acest ghid (Secțiunea 6.2).

**7.1.8 Lacune în cunoaștere**

- Rolul și nivelul optim al controlului glicemic la pacienții cu SCA urmează să fie stabilit.
- Este posibil să se reducă dimensiunea finală a infarctului prin intermediul administrarii foarte devreme de GIK după apariția simptomelor care indică infarct miocardic?

### 7.1.9 Recomandări privind managementul pacienților cu boală coronariană stabilă și instabilă și diabet

**Managementul pacienților cu boală coronariană stabilă și instabilă și diabet**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Se recomandă ca pacienții cu BCV să fie investigați pentru tulburări ale metabolismului glucidic. | I | A | 294, 295 |
| Beta blocantele trebuie luate în considerare pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu DZ și SCA. | IIa | B | 309, 310 |
| IECA sau BRA sunt indicate la pacienții cu DZ și BAC pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare. | I | A | 210, 312, 313 |
| Tratamentul cu statine este indicat la pacienții cu DZ și BAC pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare. | I | A | 227 |
| Aspirina este indicată la pacienții cu DZ și BAC pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare. | I | A | 274, 316 |
| Inhibarea receptorilor P2Y12 plachetari este recomandată la pacienții cu DZ și SCA, în plus față de aspirină. | I | A | 280, 282, 284, 285, 304, 307 |
| Controlul glicemic pe bază de insulină trebuie luat în considerare la pacienții cu SCA și hiperglicemie semnificativă (>10 mmol/L sau >180 mg/dl) cu obiective adaptate posibilelor comorbidități. | IIa | C | - |
| Controlul glicemiei, care poate fi realizat de către diferiți agenți hipoglicemianți, ar trebui să fie luat în considerare la pacienții cu DZ și SCA. | IIa | B | 326, 328, 330 |

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; SCA = sindrom coronarian acut; BRA = inhibitori ai receptorilor angiotensinei; BAC = boală arterială coronariană; BCV = boli cardiovasculare; DZ = diabet zaharat.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 7.2. Revascularizarea

Un sfert din procedurile de revascularizare miocardică sunt efectuate la pacienți cu DZ. Revascularizarea la acești pacienți este o provocare datorită aterosclerozei difuze a arterelor epicardice, o tendință mai mare de a dezvolta restenoza după PCI și ocluzia grefei safene după bypass-ul arterelor coronare (CABG) și progresia neîncetata a aterosclerozei care cauzeaza noi stenoze[336]. Acest lucru duce la un risc mai mare, inclusiv mortalitate pe termen lung, decât la pacienții fără DZ, indiferent de modalitatea de revascularizare (**Figura 7**)[337]. Dovezile cu privire la efectul revascularizării miocardice la pacienții cu DZ au fost obținute în contextul unei continue dezvoltări a PCI, CABG și a tratamentelor farmacologice, ceea ce face dificil să se stabilească comparații adecvate[308,338].

### 7.2.1 Revascularizarea miocardică în boala coronariană stabilă și instabilă

**Boala coronariană stabilă.** O comparație randomizată a revascularizării miocardice prin by-pass aorto coronarian sau PCI, vs. terapie medicamentoasă optimă (OMT), la pacienții cu DZ considerați eligibili pentru PCI sau bypass coronarian, a fost efectuată în studiul BARI2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*)[339]. După ce PCI sau CABG au fost alese ca cea mai adecvată modalitate de revascularizare, pacienții au fost randomizați pentru OMT singură sau pentru revascularizare plus OMT. După cinci ani, nu s-au observat diferențe semnificative în obiectivul combinat de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral între cele doua brațe OMT (12%) și revascularizare (12%). În grupul chirurgical, efectele adverse cardiace și cerebrovasculare majore (MACCE) au fost semnificativ mai mari cu CABG (78%) decât cu OMT monoterapie (70%, p = 0,01), dar nu a existat nicio diferență în supraviețuire (bypass coronarian 86%; OMT 84%; p = 0,33). În grupul PCI, alcătuit din pacienții cu leziuni coronariene mai puțin extinse decât în grupul cu CABG, nu au existat diferențe semnificative în MACCE sau de supraviețuire între PCI și OMT. În timpul urmăririi ulterioare, 38% din pacienții tratați cu OMT au suferit cel puțin o revascularizare din motive simptomatice, comparativ cu 20% în grupul revascularizat, arătând că o strategie inițial conservatoare cu OMT a salvat aproximativ 80% din intervenții în următorii cinci ani. Per ansamblu, cu excepția unor situații specifice cum ar fi stenoza >50% de trunchi comun, stenoza proximală a arterei descendente anterioare, sau boala coronariană trivasculară cu afectarea funcției ventriculului stâng, la pacienții cu DZ revascularizarea miocardică nu a îmbunatațit supraviețuirea în comparație cu tratamentul medicamentos. Pentru a transfera aceste rezultate în practica generală, trebuie avut în vedere faptul că rezultatele au fost obținute la o populație selectată. Au fost excluși pacienții care necesitau revascularizare de urgență sau care aveau stenoza de trunchi comun, cei cu nivelul creatininei >2,0 mg/dL (>177 mmol/L), HbA1c >13,0%, clasa III - IV NYHA sau dacă au efectuat PCI sau bypass coronarian în ultimele 12 luni.

**Sindroamele coronariene acute.** Nu a fost documentată nicio interacțiune între efectul revascularizării miocardice și prezența DZ în studiile cu SCA fără supradenivelare de segment ST[340-342]. O strategie invazivă rapidă a imbunătățit rezultatele în populația totală din aceste studii[303,340-342], cu un beneficiu mai mare la pacienții cu DZ din studiul TACTICS-TIMI 18 (*Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction*)[342]. La pacienții cu STEMI, o analiză comună a datelor individuale ale pacienților (n=6315) din 19 studii randomizate care au comparat PCI primar cu fibrinoliza a arătat că pacienții cu DZ (n=877; 14%) tratați cu reperfuzie au avut o mortalita-

te crescută, comparativ cu cei fără DZ. Beneficiile PCI primar comparativ cu fibrinoliza au fos totuși consecvente la pacienții cu și fără DZ[343]. Pacienții cu DZ au o întârziere semnificativă a inițierii tratamentului de reperfuzie și timpul de ischemie mai prelungit, probabil, legat de simptomele atipice care cauzează întârzieri semnificative ale tratamentului de reperfuzie. Cu toate acestea, reducerea mortalității la 30 de zile observată la pacienții tratați cu PCI a fost mai pronunțată în acest grup. Din cauza unui risc absolut mai mare, NNT pentru a salva o viață la 30 de zile a fost semnificativ mai mic pentru DZ (NNT 17; 95% CI 11-28) decât pentru pacienții non-DZ (NNT 48; 95% CI 37-60). O analiză de subgrup a pacienților cu DZ incluși în studiul OAT (Occluded Artery Trial) a confirmat că la fel ca și la pacienții fără DZ, revascularizarea arterei închise responsabile de infarct la 3-28 de zile după IM nu îmbunătățește rezultatul[344].

### 7.2.2 Tipul de intervenție: by-pass coronarian vs. angioplastie coronariană

Rate mai mari de revascularizări repetate după PCI au fost în mod constant găsite la pacienții cu DZ incluși în RCT care compară CABG cu PCI. O metaanaliză pe baza datelor individuale din 10 studii (7812 pacienți) care au comparat cele două tipuri de revascularizare, sugerează un avantaj de supravieturie pentru CABG (**Figura 7:1**)[337]. Mortalitatea la 5 ani a fost de 20%, cu PCI, comparativ cu 12% cu bypass coronarian (odds ratio 0,7; 95% CI 0,6-0,9), în timp ce nu a fost găsită nicio diferență pentru pacienții fără DZ, interacțiunea dintre prezența DZ și tipul de revascularizare a fost semnificativă. O comparație specifică de eficacitate și siguranță a PCI și CABG la pacienții cu DZ a fost realizată în studiul CARDIA (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*)[345]. Introducerea stenturilor active farmacologic (DES) a coincis cu perioada de înrolare, ceea ce duce la o utilizare mixtă de stenturi metalice simple (BMS) (31%) și DES (69%). După un an s-a constatat o rată mai mare, nesemnificativă de deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral (determinate de o rată mai mare a IM) și rate semnificativ mai mari de revascularizări repetate în grupul PCI (2 vs 12%, p<0,001). Concluziile studiului au fost îngreunate de dimensiunea redusă a populatiei studiate (n=510).

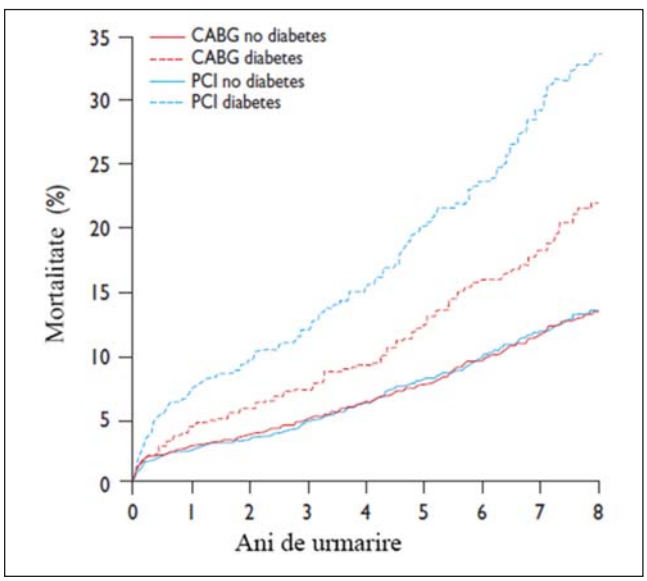


**Figura 7:1.** Mortalitatea la pacienții alocați pentru CABG sau PCI funcție de statutul de diabetic într-o analiză a 10 studii randomizate. Reprodus cu permisiune de la Hlatky și colab.[337]

Literatura de specialitate legată de CABG vs PCI este confuză, influențată de registre, de dezvoltarea continuă a DES și în afară de studiul FREEDOM (*Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease*) duce lipsa studiilor prospective. Majoritatea informațiilor disponibile sunt obținute prin analiza de subgrup a studiilor în care pacienții cu diabet pot fi relativ puțini sau selectați. Ca o consecință a creșterii revascularizării repetate in studiul SYNTAX[346], efectuat în epoca DES (folosind stenturi cu paclitaxel), rata de MACCE după un an a fost de două ori mai mare cu PCI față de CABG. În subgrupul prespecificat cu DZ, riscul relativ pentru revascularizări repetate după un an a fost chiar mai mare (RR 3,2; 95% CI 1,8-5,7, p<0,001). La pacienții cu DZ și leziuni coronariene complexe, de exemplu cei cu scor SYNTAX mare, mortalitatea la un an a fost mai mare în grupul cu stenturi cu paclitaxel (14% vs 4%, p = 0,04)[347]. După cinci ani de urmărire, ratele de MACCE au fost semnificativ mai mari la pacienții cu DZ, atunci când se compară PCI cu CABG (PCI: 46,5% vs CABG: 29,0%; p<0,001), precum și pentru revascularizarea repetată (PCI: 35,3% vs CABG: 14,6%, p <0,001). Nu a fost nicio diferență în rezultatul compozit de mortalitate de orice cauză/accident vascular cerebral/ infarct miocardic (PCI: 23,9% vs CABG: 19,1%; p = 0,26). Rezultate similare au fost văzute, dar cu ceva mai puține evenimente, printre pacienții fără DZ. S-a ajuns la concluzia că, deși PCI este o opțiune de tratament la pacienții cu leziuni mai puțin complexe, CABG ar trebui să fie tehnica de revascularizare aleasă pentru pacienții cu boală coronariană complexă mai ales în prezența DZ[348].

Prin contrast, analiza pacienților cu DZ din registre și studiul randomizat *Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation* (AWSOME), care a inclus pacienți cu risc crescut pentru CABG (CABG

anterior, IM recent, FEVS <30% sau tratament intraoperator cu pompă cu balon), nu a evidențiat vreo diferență semnificativă a mortalității la trei ani între tehnicile de revascularizare[349]. Datele obținute în registrele recente susțin un rezultat mai bun la pacienții cu DZ tratați cu CABG, comparativ cu DES, chiar și când ne referim la mortalitate, în detrimentul unei rate mai mari de AVC[350]. Într-o analiză a 86 244 de pacienți cu vârsta ≥65 ani supuși CABG și 103 549 pacienți supuși PCI din 2004 până în 2008, supraviețuirea la patru ani era semnificativ mai mare la cei supuși chirurgiei, iar supraviețuirea cea mai mare a fost înregistrată la pacienții tratați cu insulină pentru DZ asociată cu chirurgia[351]. Studiul *Revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous* (MAIN COMPARE) a raportat rezultatele pe termen lung la 1474 de pacienți cu stenoză de trunchi coronarian neprotejată tratați fie cu DES sau CABG. În aceste cazuri specifice, s-a înregistrat o rată similară a obiectivului compus din deces, IM cu undă Q sau AVC în brațele PCI și CABG și o rată semnificativ mai mare de revascularizări repetate pentru brațul DES. O analiză de subgrup a studiului ce compara pacienții cu (n= 507; 34%) și fără DZ nu a evidențiat interacțiuni semnificative între rezultatele tratamentului și prezența sau absența DZ după ajustarea co-variaților[352]. Într-un studiu observațional pe pacienții din Registrul Suedez de Angioplastie și Angiografie Coronariană, ce a cuprins 94 384 de implanturi de stent consecutive, PCI asociat cu DES de generație nouă a fost asociat cu un risc scăzut cu 38% de restenoză clinic semnificativă și o rată de decs cu 23% mai mică, comparativ cu DES de generație mai veche[353]. Aceste concluzii sunt susținute de rezultatul meta-analizei a 49 de studii randomizate controlate, incluzând 50 844 de pacienți, comparând diferite stenturi (DES sau BMS cu medicamente)[354]. Studiul FREEDOM a randomizat 1900 de pacienți – majoritatea cu boală trivasculară – pe brațe de tratament cu CABG sau PCI cu stenturi farmacologic active cu sirolimus și paclitaxel. Stenturile de generație nouă au putut fi folosite atâta timp cât erau aprobate de FDA. Tuturor pacienților le-au fost prescrise terapiile medicamentoase recomandate pentru controlul LDL-C, presiune sangvină sistolică și HbA1c. Rezultatele primare au cuprins toate cazurile de deces și IM non fatal sau AVC. După o medie de 3,8 ani, rezultatul primar a fost întâlnit mai des în grupul PCI (p=0,005), cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 26,6% față de 18.7% în grupul CABG. Beneficiul CABG s-a datorat diferențelor de IM (p<0,001) și mortalitate (p=0,049; **Figura 7:2**).

S-a concluzionat că CABG este superior PCI la pacienții cu DZ și BAC avansată. Nu a existat o interacțiune semnificativă bazată pe scorul SYNTAX, datorită faptului că diferența absolută a obiectivelor primare între PCI și CABG a fost similară la pacienții cu scoruri SYNTAX scăzute, intermediare și crescute. Datorită variabilității mari de pacienți înrolați în studiul FREEDOM, studiul reprezintă practica de zi cu zi. Analize ulterioare au evidențiat că CABG a fost strategia mai eficace din punct de vedere al costurilor, comparativ cu PCI[355,356]. Se poate concluziona că o discuție cu pacientul, în care să îi fie explicat acestuia beneficiul asupra mortalității a chirurgiei CABG, precum și o evaluare individualizată a riscului ar trebui să fie obligatorii înainte de a se lua decizia asupra tipului de intervenție[308].

### 7.2.3 Aspecte specifice ale revascularizării percutane și chirurgicale în diabetul zaharat

Studiul DIABETES a demonstrat reducerea cu 75% a revascularizării vaselor vizate la pacienții cu DZ tratați cu stenturi farmacologic active cu sirolimus (7%)

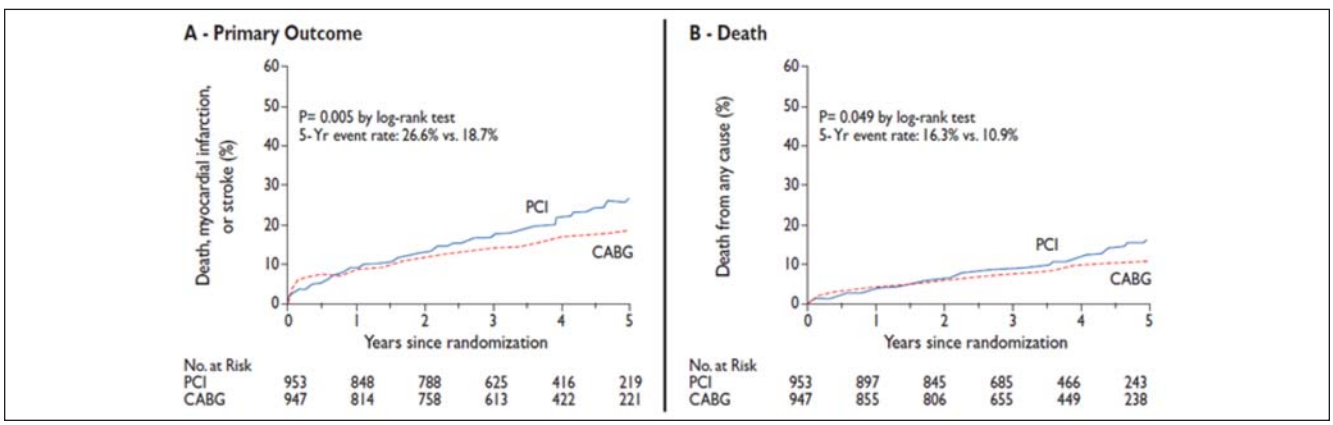


**Figura 7:2.** Curbe Kaplan-Meier cu privire la rezultatul primar și deces. A: ratele rezultatului primar compozit de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral și B: moartea de orice cauză la cinci ani de la randomizare. Valoarea p a fost calculată cu ajutorul testului log-rank pe baza datelor de urmărire disponibile. Reprodus cu permisiune de la Farkouh și colab.[355]

versus BMS (31%)[357]. Rezultatele au fost susținute și de o meta-analiză a 35 de studii ce compară DES cu BMS[358], ce a demonstat în acest sens o eficacitate similară a stenturilor farmacologic active cu sirolimus și a celor cu paclitaxel (OR 0,29 pentru sirolimus; 0,38 pentru paclitaxel), cu condiția ca terapia dublă antiplachetară după implementarea DES să fie susținută pentru > de 6 luni. Riscul de deces asociat cu stenturi farmacologic active cu sirolimus a fost mai mare de două ori decât cel asociat cu BMS în opt studii care au folosit terapii dublu antiagregante plachetare pentru o perioadă de mai puțin de șase luni. În contrast, nu s-a înregistrat un risc crescut asociat cu folosirea DES în 27 de studii cu terapie dublu antiagregantă plachetară menținută pentru mai mult de șase luni. O analiză a datelor registrelor de la Registrul Dinamic al Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui a evidențiat faptul că, comparativ cu BMS, DES au fost asociate cu mai puține repetări ale procedurilor de revascularizație – în aceeași măsură la pacienții cu DZ tratați și netratați cu insulină[359]. În cele din urmă, a doua generație de stenturi farmacologic active cu everolimus nu s-a dovedit a fi superioare în termeni eșec la nivelul leziunii țintă după o urmărire de un an ce le-a comparat față în față cu stenturi farmacologic active cu pacliatxel, pe când stenturile farmacologic active cu zotarolimus au fost inferioare stenturilor farmacologic active cu sirolimus la pacienții cu DZ[360,361].

Tratamentul antitrombotic la pacienții cu DZ ce sunt supuși revascularizării coronariene pentru angină stabilă sau SCA nu este diferit față de cel pentru pacienții fără DZ[317,362,363]. Studiile inițiale cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa au raportat o interacțiune cu DZ, dar aceasta nu a fost confirmată de *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment* (ISAR-REACT 2) ce s-a desfășurat în era clopidogrelului[364]. Prasugrelul este superior clopidogrelului în reducerea obiectivului final compus din moarte datorată unu episod cardiovascular sau IM sau AVC fără a provoca sângerări majore în exces. Similar ticagrelorul, comparat cu clopidogrelul în studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), a redus rata evenimentelor ischemice la pacienții cu SCA, indiferent de prezența sau absența DZ și a controlului glicemic, fără a crește numărul evenimentelor de sângerare majoră[280,282].

Pacienții cu DZ care sunt supuși CABG au de obicei boală coronariană avansată și necesită grefe multiple. Nu există dovezi randomizate referitor la folosirea unuia versus două conducte pe ITA (artera toracică internă) în DZ. Cu toate că dovezi observaționale sugerează faptul că folosirea conductelor ITA bilaterale îmbunătățește rezultatele pacientului fără a compromite stabilitatea sternului, folosirea lor este încă dezbătută, datorită prevalenței crescute a infecției rănii și mediastinitei la pacienții cu DZ[365]. O metaanaliză recentă a arătat că recoltarea ITA prin scheletonizare (fără venele satelite și fascie) reduce riscul de infecție a plăgii sternale, în special la pacienții cu DZ ce sunt supuși graftării bilaterale de ITA[366], cu toate că nu exista studii randomizate pe acest subiect. Un studiu într-un singur centru nonrandomizat ce a comparat CABG cu ITA bilaterală și PCI în DZ a raportat rezultate îmbunătățite (dispariția anginei, re-intervențiilor sau un compozit format din evenimente cardiace majore adverse) în grupul chirurgical, dar fără diferențe asupra supraviețuirii la șase ani (86% pentru CABG și 81% pentru PCI)[367]. În final, mai mult de 50% din pacienții cu un control glicemic scăzut până la moderat după chirurgia cardiacă nu ar fi fost diagnosticați cu DZ la evaluarea pre-operatorie[368]. Aceasta poate duce la un control glicemic peri-operator neadecvat, care este un factor predictor al mortalității și morbidității intraspitalicești.

### 7.2.4 Revascularizarea miocardică și tratamentele hipoglicemiante

Deși medicamentele hipoglicemiante pot influența siguranța angiografiei coronariene, precum și rezultatele precoce și tardive ale revascularizării prin PCI sau CABG, puține studii s-au adresat interacțiunii acestora cu revascularizarea miocardică în DZ.

Timpul de înjumătățire plasmatică al metforminului este de 6,2 ore. Nu există niciun suport științific adecvat pentru practica frecventă de întrerupere a metforminului cu 24 până la 48 de ore înainte de angiografie sau PCI din cauza unui potențial risc de acidoză lactică, urmată de reluarea tratamentului 48 de ore mai târziu. Recomandările mai recente sunt mai puțin restrictive[308]. Mai degrabă decât întreruperea tratamentului cu metformin la toți pacienții, o abordare rezonabilă este reprezentată de monitorizarea cu atenție a funcției renale după procedură și întreruperea tratamentului cu metformin dacă aceasta se deteriorează timp de 48 h și până când funcția renală a revenit la nivelul său anterior.

Datele observaționale au raportat preocuparea cu privire la utilizarea de sulfoniluree la pacienții tratați cu PCI primaăa pentru IM acut: acest lucru nu a fost confirmat de o analiză post-hoc a studiului DIGAMI-2, deși numărul de pacienți supuși PCI primar în acest studiu a fost mic[369]. Aritmiile și complicațiile ischemi-

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

ce au fost, deasemenea, mai puțin frecvente la pacienții tratați cu gliclazide/glimepiride[370]. Tiazolidindionele ar putea fi asociate cu rate de restenoză mai mici după PCI cu BMS[371], dar prezintă un risc crescut de insuficiență cardiacă din cauza retenție volemice la nivelul rinichilor (vezi Secțiunea 6.2.6).

Niciun studiu nu a demonstrat că administrarea de insulină sau GIK ar îmbunătați rezultatele PCI după STEMI. Date observaționale la pacienții supuși CABG sugerează că utilizarea de perfuzie intravenoasă continuă de insulină pentru a obține un control glicemic moderat (6,6-9,9 mmol/L sau 120-180 mg/dL) este independent asociată cu o mortalitate mai mică și mai puține complicații majore decât cele observate după regimuri mai stricte (<6,6 mmol/L sau <120 mg/dL) sau mai permisive (>9,9 mmol/L sau >180 mg/dL)[372]. În studiul BARI2D, rezultatele au fost similare la pacienții sensibilizați la insulină vs. furnizarea de insulina pentru controlul glicemie sanguine. În categoria CABG, administrarea de insulină a fost asociată cu mai multe evenimente cardiovasculare decât medicamentele insulino-sensibilizatoare[339,373].

### 7.2.5 Lacune în cunoaștere

- Abordarea optimă privind tratamentul cu metformin la pacienții supuși unei PCI este încă incertă.
- Nivelul optim al controlului glicemic în timpul și după revascularizarea miocardică urmează să fie stabilit.

### 7.2.6 Recomandări privind revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet

**Revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Tratamentul medical optim ar trebui să fie considerat ca tratament preferențial la pacienții cu BAC stabilă și DZ dacă nu există zone mari de ischemie sau stenoză semnificativă de trunchi comun sau la nivelul ADA proximale. | IIa | B | 339 |
| CABG este recomandat pacienților cu DZ și afectare coronariană multivasculară sau complexă (Scor SYNTAX >22) pentru a îmbunătăți supraviețuirea fără evenimente cardiovasculare majore. | I | A | 337, 339, 346, 350, 355, 374 |
| PCI pentru controlul simptomelor poate fi considerată ca o alternativă la CABG la pacienții cu DZ și boală coronariană multivasculară mai puțin complexă (scor SYNTAX ≤ 22), care au nevoie de revascularizare. | IIb | B | 347, 349, 350 |
| PCI primară este recomandată a fi de preferat fibrinolizei la pacienții cu DZ și STEMI dacă se poate efectua în limitele de timp recomandate. | I | B | 343 |
| La pacientii cu DZ supuți PCI, sunt recomandate DES, mai degrabă decât BMS pentru a reduce riscul de revascularizare la nivelul vasului țintă. | I | A | 351,352 |
| Funcția renală trebuie monitorizată atent după angiografia coronariana/PCI la toți pacienții tratați cu metformin. | I | C | - |
| În cazul în care funcția renală se deteriorează la pacienții tratați cu metformin care au suferit o angiografie coronariană/PCI, se recomandă întrerupă tratamentul timp de 48 de ore sau până când funcția renală revine la nivelul său inițial. | I | C | - |

BMS = stent metalic simplu; CABG = by-pass aorto-coronarian; BAC = boală coronariană; DES = stent farmacologic activ; DZ = diabet zaharat; ADA = artera descendentă anterioară; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = IM cu supradenivelare de segment ST.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 8. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT

Insuficiența cardiacă și diabetul zaharat coexistă frecvent, fiecare influențând evoluția celeilalte patologii. Prevalența factorilor de risc pentru insuficiența cardiacă în rândul pacienților cu diabet zaharat este crescută. Dintre aceștia cei mai importanți sunt boala arterială coronariană și hipertensiunea. Mai mult, disglicemia are ea însăși efecte nefavorabile asupra miocardului. Această observație a dus la recunoașterea unei entități clinice distincte numite cardiomiopatia diabetică, în care disfuncția diastolică este o caracteristică timpurie. Analiza a 987 de pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție a ventriculului stâng prezervată, înrolați în studiul *Digitalis Investigation Group* (DIG)[375] a evidențiat că pacienții cu diabet zaharat tip 2 aveau un risc semnificativ mai mare de evoluție nefavorabilă. Abordarea clinică a cardiomiopatiei include evaluarea ecocardiografică a disfuncției diastolice ventriculare stângi, care se poate agrava în timpul efortului[376]. Rezistența la insulină, care caracterizează sindromul de insuficiență cardiacă, indiferent de etiologie, pare a fi un factor de risc important în dezvoltarea diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă. În ciuda

dovezilor puternice care leagă insuficiența cardiacă și diabetul zaharat, nu există încă o strategie optimă, bazată pe dovezi convingătoare, de tratament a coexistenței celor două patologii, din cauza lipsei trialurilor țintite pe acest grup populațional.

### 8.1 Prevalența și incidența insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și a diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă

**Prevalența și incidența insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat.** Prevalența insuficienței cardiace în populația generala este de 1-4% și 0,3-0,5% dintre pacienți au și insuficiență cardiacă și DZT2. Studiile efectuate în populații cu insuficiență cardiacă relevă o prevalență a diabetului zaharat tip 2 cuprinsă între 12 și 30%, în creștere o dată cu vârsta[377,378]. Diabetul zaharat tip 2 este un factor de risc major și independent în dezvoltarea insuficienței cardiace. În studiul Framingham, riscul relativ de insuficiență cardiacă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta cuprinsă între 45-74 ani) a fost de două ori mai mare la bărbați și de șase ori mai mare la femei[379]. Incidența mare a insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 2 a fost confirmată și de Sondajul Sănătății Naționale și de Examinare a Nutriției, care a evidențiat diabetul zaharat tip 2 ca factor de risc independent în dezvoltarea insuficienței cardiace cu un HR de 1,85 ori mai mare la diabeticii tip 2 față de non-diabetici (95% CI 1,51-2,28)[380]. Boonman-de Winter și colaboatorii381, care a studiat un grup olandez format din 581 pacienți cu DZT2 (vârsta >60 de ani) a raportat ca 28% aveau insuficiență cardiacă necunoscută anterior (95% CI 24-31%), 5% erau cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă și 23% cu fracție de ejecție a ventriculului stâng prezervată. Prevalența a crescut rapid cu vârsta, iar insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată a fost mai frecventă în rândul femeilor, comparativ cu bărbații. Disfuncția ventriculară stângă a fost diagnosticată la 26% dintre pacienți (95% CI 25-29%), iar 25% au avut disfuncție diastolică (95% CI 25-29%). Aceste descoperiri subliniază importanța căutarii semnelor și simptomelor de afectare a funcției miocardice la pacienții cu DZT2.

O serie de parametri clinici reprezintă factori independenți de risc în dezvoltarea insuficienței cardiace, inclusiv HbA1c crescută, indicele de masă corporală ridicat, vârsta înaintată, boala arterială coronariană avansată, retinopatia, nefropatia și insulino-terapia. Totodată, studiile recente au arătat că boala cronică renală în stadiul terminal, nefropatia, proteinuria și albuminuria, retinopatia și vechimea diabetului, sunt corelate cu insuficiența cardiacă și progresia sa[382].

**Prevalența și incidenta diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă.** Prevalența diabetului zaharat în populația generală este de 6-8%, dar, după cum prevede McDonald și colaboratorii, este mai ridicată în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă (12-30%), crescând chiar până la 40% la pacienții spitalizați[1,383]. Totuși, populațiile cu diabet zaharat sunt cu vârste mai înaintate decât populația generală. Trebuie subliniat faptul că prevalența diabetului zaharat în studiile cu insuficiență cardiacă este mai redusă, ceea ce indică un grad de subiectivitate în alegerea pacienților, cu tendința de a include pacienți mai tineri și/sau cu forme mai ușoare de diabet zaharat. Informațiile privind incidența diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt sporadice, dar în rândul populației italiene cu vârsta înaintată, diabetul zaharat nou-diagnosticat a fost identificat în proporție de 29% după 3 ani de urmărire, comparativ cu procentul de 18% la cei fără insuficiență cardiacă[384]. La urmărirea mai mult de 30 de ani a pacienților cu cel puțin două participări la studiul Reykjavik, s-a observat că cele două boli, diabetul zaharat și insuficiența cardiacă, nu au mai reprezentat factori independenți de predicție una pentru cealaltă, cu toate că glicemia a jeun și indicele de masă corporală au fost în continuare factori de risc, atât pentru tulburările metabolismului glucidic, cât și pentru insuficiență cardiacă[385].

**Cardiomiopatia diabetică.** Hiperglicemia de lungă durată, chiar și în absența altor factori de risc, precum boala arterială coronariană, valvulopatiile sau hipertensiunea, ar putea afecta țestutul miocardic, crescând astfel riscul disfuncției ventriculare. Reducerea complianței ventriculare stângi, un semn precoce de cardiomiopatie diabetică, ar putea fi identificată precoce în evoluția diabetului zaharat[386]. Coexistența frecventă dintre diabet zaharat și hipertensiune face dificilă identificarea și izolarea exactă a contribuției metabolismului glucidic la disfuncția diastolică. Mecanismele fiziopatologice implică acumularea de produși finali de glicozilare avansată, formarea de colagen și fibroză interstițială, ducând la disfuncția homeostaziei calciului și la semnalizare insulinică miocardică deficitară (Vezi Secțiunea 4 pentru mai multe detalii și referințe). Aceste perturbări cresc rigiditatea miocardică și reduc complianța miocardică[387,388]. Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, disfuncția diastolică ventriculară stângă este definita prin estimări cantitative ale proprietăților diastolice ventriculare stângi, utilizând parametrii Doppler convenționali ai fluxului transmitral și imagistica Doppler tisulară a inelului

mitral. Disfuncția diastolică agravată este asociată cu o creștere progresivă a presiunii de umplere a ventriculului stâng, care, la rândul său, are un impact negativ asupra patternului de flux transmitral[389]. S-a afirmat, dar fără susținere prin dovezi din studii longitudinale, că disfuncția miocardică ar putea avansa într-o manieră timp-dependentă după debutul disfuncției diastolice, ducând la disfuncție sistolică și tabloul clasic de insuficiență cardiacă. Coexistența frecventă a diabetului zaharat, hipertensiunii și bolii arteriale coronariene, a dus la dezbaterea rolului tulburării metabolismului glucidic ca factor declanșator al disfuncției miocardice, mai degrabă decât efectul sinergic al celor trei. Din perspectiva clinică, prevenția dezvoltării disfuncției ventriculare stângi și a insuficienței cardiace subsecvente este în prezent centrată pe tratamentul farmacologic al comorbidităților. Aceasta ar putea explica rolul benefic al reducerii stricte a valorilor tensionale la pacientul diabetic.

### 8.2 Diabetul zaharat și insuficiența cardiacă: morbiditate și mortalitate

Insuficiența cardiacă a fost o cauză majoră de spitalizare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 în trialul DIABHYCAR (*Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril*), care a investigat spitalizările la pacienții cu DZ de tip 2 cu albuminurie[382]. Pe de altă parte, diabetul zaharat tip 2 a crescut riscul de spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă din studiul BEST (BEta blocker STroke trial) (RR 1,16; 95% CI 1,02-1,32; p=0,02). În studiul MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*)[391], pacienți cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat tip 2 au avut rata spitalizării la un an de 31%, comparativ cu 24 % în cazul celor fără diabet zaharat.

În cadrul studiului DIABHYCAR, combinația de insuficiență cardiacă și diabet zaharat tip 2 a dus la o rată a mortalității anuale de 12 ori mai mare decât în rândul pacienților cu diabet zaharat tip 2 dar fără insuficiență cardiacă (36% față de 3%)[382]. Studiile BEST și SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) au raportat diabetul zaharat tip 2 ca un predictor independent de mortalitate, mai ales în insuficiență cardiacă de etiologie ischemica[390,392]. De asemenea, studiile DIAMOND (*Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide*) și CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) au raportat diabetul zaharat ca un predictor independent de mortalitate, indiferent de etiologie[393,394].

### 8.3 Managementul farmacologic al insuficienței cardiace în diabetul zaharat tip 2

Trei antagoniști neurohormonali – IECA sau BRA, un beta blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi (MRA) – reprezintă agenții farmacologici importanți în tratamentul tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică, inclusiv al celor cu diabet zaharat coexistent. Aceste medicamente sunt, de obicei, combinate cu un diuretic pentru ameliorarea congestiei și pot fi, de asemenea, completate cu ivabradină[389].

Inhibitorii enzimei de conversie și antagoniștii receptorilor angiotensinei. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt indicați în DZT2 și insuficiența cardiacă, deoarece îmbunătățesc simptomele și reduc mortalitatea. Studiul SOLVD, utilizând enalaprilul, a arătat o reducere semnificativă a mortalității în DZ asociat cu insuficiență cardiacă[392]. Reducerea riscului de mortalitate la doze mari versus doze mici de lisinopril a fost de 14% în DZ și 6% la pacienții non-diabetici în studiul ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*)[395]. Într-o metaanaliză, rata riscului de deces a fost aceeași în grupul tratat cu IECA și în grupul tratat cu placebo în DZT2 (n= 2398) și non-diabet zaharat tip 2 (n =10 188)[396].

Analizele subgrupurilor din studiile clinice indică faptul că efectele benefice ale BRA sunt echivalente cu cele ale IECA[397-400]. Prin urmare, un BRA poate fi folosit ca o alternativă la pacienții cu intoleranță la IECA. IECA și BRA nu ar trebui să fie combinate la pacienții cu FEVS <40%, care sunt simptomatici în ciuda tratamentului optim cu un IECA în combinație cu un beta blocant. Potrivit ghidului de insuficiență cardiacă din 2012, acești pacienți ar trebui să primească un antagonist al receptorilor pentru mineralocorticoizi (vezi mai jos), fapt care produce o mai mare reducere a mortalității decât adăugarea unui BRA[389]. Când IECA și BRA sunt utilizate la pacienții cu DZ, supravegherea potasiului și a funcției renale este obligatorie, deoarece nefropatia este frecventă.

**Beta-blocantele.** Adăugat la un IECA (sau, dacă acesta nu este tolerat, la un BRA) un beta blocant trebuie administrat la toți pacienții cu o FEVS ≤40%. De exemplu, o analiză de subgrup din cadrul studiului MERIT - HF arată că beta blocantele reduc mortalitatea, spitalizările și ameliorează simptomele, fără diferențe semnificative între DZT2 și non – DZT2[391]. În plus, două metaanalize ale studiilor majore în insuficiența cardiacă indică faptul că RR de mortalitate la pacienții cu DZ care au primit un beta blocant a fost îmbunătățit semnificativ (0,84 vs 0,72)[396,401]. Totodată,

beta blocantele reduc spitalizările pentru insuficiență cardiacă atât în DZ cât și în non-DZ[390,391,402,403]. În ciuda acestui fapt, pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt mai rar externați din spital cu un beta blocant (OR 0,72; 95% CI 0,55-0,94) decât non–diabeticii cu insuficiență cardiacă[404]. Următoarele beta blocantele sunt recomandate în coexistența insuficiență cardiacă - DZT2: metoprolol succinat, forma cu eliberare lentă (MERIT – HF), bisoprolol (CIBIS II) și carvedilol (COPERNICUS și COMET)[402,403,405,406].

*Efectele nedorite ale beta-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat:*

a) Hipoglicemia. Dovezile indică faptul că beta-blocantele în DZ modifică mecanismele de reglare activate în mod normal ca răspuns la hipoglicemie, având drept rezultat reducerea tremorului și palpitațiilor, dar cu prezența transpirațiilor abundente[407]. Hipoglicemia prelungită a fost descrisă ca efect al beta blocantelor non - cardioselective (propranolol), dar nu al celor beta1 selective sau al carvedilolului[408,409]. Pacienții vârstnici tratați cu insulină (n=13 559), fără insuficiență cardiacă, prezinta un risc crescut de hipoglicemie severă la beta blocada non - selectivă (RR 2,16; 95% CI 1,15-4,02), dar nu și la beta-1-blocada selectivă (RR 0,86; 95% CI 0,36-1,33)[410].
b) Efectele metabolice negative. La pacienții hipertensivi fără insuficiență cardiacă, diferitele beta blocante pot avea efecte variate asupra indicilor glicemici, scăzând sensibilitatea la insulină și crescând riscul de DZT2[410]. Beneficiile clinice majore ale beta blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă și DZ depășesc riscurile hipoglicemiei și dislipidemiei sau ale scăderii sensibilității la insulină.

Antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi. Pentru a reduce riscul de spitalizare și de moarte prematură, sunt recomandate doze mici de antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) la toți pacienții cu simptome persistente NYHA clasa II - IV și o FEVS ≤35%, în ciuda tratamentului cu un IECA (sau, dacă nu este tolerat, un BRA) și un beta blocant[411]. Beneficiul pe mortalitate al spironolactonei[412] și eplerenonei[413] nu diferă între pacienții cu și fără diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă. Supravegherea funcției renale și a potasiului este obligatorie, având în vedere riscul crescut de nefropatie la pacienții cu DZ.

**Diureticele.** Efectul diureticelor asupra mortalității și morbidității nu a fost investigat, dar aceste medicamente sunt utile pentru ameliorarea dispneei și a edemelor, în insuficiența cardiacă cu retenție de lichide, indiferent de FE. Se recomandă diureticele de ansă, mai degrabă decât tiazidele, care s-au dovedit a poduce hiperglicemie.

**Ivabradina.** Într-un studiu mare, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, care a inclus 6558 de pacienți cu insuficiență cardiacă în ritm sinusal și frecvență cardiacă ≥70 bpm (3241 pe ivabradina, 30% cu diabet zaharat tip 2), ivabradina a demonstrat o reducere semnificativă a obiectivelor compozite de mortalitate cardiovasculara și de spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace. Similar s-a constatat și la o analiză de subgrup pre-specificat cu pacienți cu și fără DZ[414].

### 8.4 Terapii non - farmacologice ale insuficienței cardiace asociate cu diabet zaharat

**Terapia de resincronizare cardiacă și defibrilatoarele implantabile.** Terapia de resincronizare cardiacă este o metodă recomandată de ghiduri pentru tratamentul insuficienței cardiace, care a dovedit reducerea mortalității la pacienții aflați în clasa NYHA III-IV, cu o FEVS ≤35%, în ciuda tratamentului farmacologic optim, în ritm sinusal și cu o durată QRS prelungită (≥120-130 ms)[415]. În ciuda lipsei analizelor de subgrup, nu există niciun motiv să credem că efectul terapiei de resincronizare ar trebui să fie diferit la pacienții cu sau fără DZ. De asemenea, nu există niciun beneficiu suplimentar al defibrilatoarelor implantabile într-un subgrup de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă, comparativ cu pacienții fără DZ[416].

**Transplantul cardiac** este un tratament acceptat pentru insuficiența cardiacă aflată în stadiul terminal. Prezența DZ nu este o contraindicație, dar criteriile stricte de selecție trebuie să fie cunoscute. Probabilitatea mai mare de boală cerebrovasculară, scăderea funcției renale și riscul crescut de infecție trebuie să fie luate în considerare, putând contraindica transplantul de inimă mai frecvent la pacienții cu, decât la cei fără DZ[417]. DZ a fost un factor de risc independent de scădere a supraviețurii la 10 ani într-un studiu de registru cu un număr mare de pacienți (n=22 385) transplantați între 1987 și 1999[418].

### 8.5 Tratament de scădere a glicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă

Impactul diferitelor medicamente de scădere a glicemiei la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă a fost revizuit sistematic de Gitt și colaboratorii[419]. Ei au remarcat că doar tiazolidindionele au fost abordate în trialuri clinice randomizate, în timp ce dovezile pentru alți compuși se bazează în mare parte pe analizele de subgrup ale unor studii de intervenție mai mari în

insuficiență cardiacă sistolică, studii observaționale sau pe registre.

Metforminul, recomandat ca prima linie în reducerea glicemiei, a fost anterior contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă, din cauza preocupărilor privind acidoza lactică. Cu toate acestea, acest medicament a fost raportat ca fiind asociat cu rate mai mici de mortalitate, rate mai mici de spitalizare de toate cauzele și cu mai puține evenimente adverse[420,421] și acumularea de acidoză lactică a fost verificată într-un studiu de Masoudi și colaboratorii, care au raportat că 2,3% dintre utilizatorii de metformin au avut acidoză metabolică, în comparație cu 2,6% din cei care nu au fost tratați cu metformin[422]. Într-un studiu caz-control incluzând pacienți cu insuficiență cardiacă și DZ nou diagnosticat, care au utilizat sau nu medicamente de scădere a glicemiei, utilizarea de metformin [OR ajustat 0,65 (0,48-0,87)] sau metformin, cu sau fără alți agenți [OR 0,72 (0,59-0,90)] a fost asociată cu o mortalitate mai mică, în timp ce alte antidiabetice orale sau insulina au fost neutre în aceasta privință[423].

Recomandările privind **sulfonilureele** și insuficiența cardiacă se bazează pe date observaționale. Nicio relație nu a fost observată între sulfoniluree și mortalitatea în insuficiența cardiacă în UKPDS152, dar într-un număr mare de pacienți (n =12 272) din baza de date de sănătate Saskatchewan, mortalitatea (52 vs 33%) și spitalizările (85 vs 77%) au fost mai mari în rândul pacienților tratați cu sulfoniluree decât cu metformin pe durata unei urmăriri în medie de 2,5 ani[242]. O diferență similară, în dezavantajul sulfonilureelor, nu a fost confirmată într-un studiu asupra beneficiarilor Medicare, concluzionând că nu a existat nici o asociere cu astfel de tratament (RR=0,99; 95% CI 0,91-1,08) sau insulină (RR=0,96; 95% CI 0,88-1,05) și mortalitate[422].

**Tiazolidindionele PPAR** induc retenție de sodiu și expansiunea volumului plasmatic. Retenția de lichide rezultată poate provoca sau agrava insuficiența cardiacă și poate cauza creșterea numărului de spitalizări[175,425,426]. Într-o analiză efectuată de Gitt și colaboratorii[419] s-a afirmat că tiazolidindionele nu ar trebui să fie utilizate din cauza unei rate crescute a evenimentelor la pacienții cu DZT2 și insuficiență cardiacă și o creștere mare a incidenței insuficienței cardiace. În consecință, ghidul descurajează utilizarea acestei clase de medicamente de scădere a glicemiei la tratarea pacienților cu DZT2 și insuficiență cardiacă.

Există o lipsă de informații cu privire la impactul de analogi GLP-1 sau Inhibitorii DPP-4 la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu toate că observațiile clinice experimentale indică efecte favorabile asupra funcției cardiace[427].

În ceea ce privește utilizarea de insulină, un studiu retrospectiv de cohortă pe 16 417 de pacienți cu DZ cu diagnostic principal de insuficiență cardiacă nu a evidențiat nici o asociere între utilizarea insulinei și mortalitate (HR 0,96; 95% CI 0,88-1,05), în comparație cu multe alte clase de medicamente de scădere a glicemiei[422]. În trialul ORIGIN, persoanele cu risc cardiovascular ridicat plus scăderea toleranței la glucoză orală sau diabet zaharat tip 2 au primit insulină glargin sau tratamentul standard, care include în principal metformin și tratament cu sulfoniluree. De-a lungul perioadei de urmărire (6,2 ani) nu a existat nicio diferență între numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă[168].

## 8.6 Lacune în cunoaștere

- Impactul medicamentelor de scădere a glicemiei, inclusiv metformin, analogi GLP-1 și inhibitori DPP – IV, cu privire la prevenirea insuficienței cardiace este necunoscut.

## 8.7 Recomandări privind managementul insuficienței cardiace în diabetul zaharat

| Managementul insuficienței cardiace în diabet | | | |
|---|---|---|---|
| **Recomandări** | **Clasă[a]** | **Nivel[b]** | **Ref.[c]** |
| IECA se recomandă în plus față de beta blocante, la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și DZT2 pentru a reduce mortalitatea și spitalizările. | I | A | 391, 394-396 |
| La pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și DZT2, care au intoleranță la IECA din cauza efectelor secundare, un BRA poate fi folosit ca o alternativă la IECA. | I | A | 397-399 |
| Un beta blocant este recomandat în plus față de un IECA (sau un BRA dacă un IECA nu este tolerat) la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și DZT2 pentru a reduce mortalitatea și spitalizările. | I | A | 391, 401-403, 405, 406 |
| Un MRA este recomandat pentru toți pacienții cu simptome persistente (clasa II- IV NYHA) și o FEVS ≤ 35% în ciuda tratamentului cu un IECA (sau un BRA dacă un IECA nu este tolerat) și un beta blocant, pentru a reduce riscul de spitalizări pentru insuficiență cardiaca și de moartea prematură. | I | A | 411-413 |
| Adăugarea de ivabradină la un IECA, beta blocant și MRA poate fi considerată la pacienții aflați în ritm sinusal cu DZT2 și insuficiență cardiacă cu FEVS <40%, care au simptome persistente (clasa II-IV NYHA) și o frecvență cardiacă >70 bpm în ciuda dozei optim tolerate de beta blocant în plus față de IECA (sau BRA) și MRA. | IIb | B | 414, 428 |
| Tiazolidindionele nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă și DZT2, deoarece pot agrava retenția de apă sau provoca insuficiență cardiacă. | III | B | 175, 425, 426 |

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor de angiotensina; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; MRA = antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; NYHA = New York Heart Association; DZT2 = diabet zaharat tip 2.

[a] Clasa de recomandare

[b] Nivel de evidență

[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

# 9. ARITMIILE: FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI MOARTEA CARDIACĂ SUBITĂ

## 9.1. Diabetul zaharat și fibrilația atrială

Persoanele cu fibrilație atrială (AF) au un risc substanțial crescut de a face accident vascular cerebral și au o rată dublă a mortalității prin BCV comparativ cu persoanele aflate în ritm sinusal[429,430]. Diabetul zaharat este frecvent la pacienții cu FA. Studiile de populaționale demonstrează prezența DZ la 13% din pacienții cu FA[431]. DZ și FA prezintă antecedente comune, cum ar fi hipertensiune arterială, ateroscleroza și obezitatea: totuși, nu s-a putut stabili rolul DZ ca factor de risc independent pentru FA.

Studiul Manitoba Follow-up, estimează incidența specifică pe vârste a fibrilației atriale la 3983 bărbați[432]. Diabetul a fost asociat semnificativ cu fibrilația atrială, cu un risc relativ de 1,82 la analizele univariate. Totuși, în modelul multivariat, asocierea cu diabetul nu a fost semnificativă, sugerând faptul că riscul crescut de fibrilație atrială la bărbații diabetici poate fi legat de prezența bolii cardiace ischemice, a hipertensiunii sau insuficienței cardiace. În studiul Framingham[433], diabetul a fost semnificativ asociat cu fibrilația atrială la ambele sexe, chiar și după ajustarea pentru vârstă sau alți factori de risc (OR 1,4 pentru bărbați și 1,6 pentru femei). Deși mecanismul subjacent acestei asocieri rămâne să fie elucidat, diabetul pare să favorizeze apariția fibrilației atriale. La elaborarea unui scor de risc pentru FA, studiul Framingham nu a inclus DZ ca un predictor semnificativ de FA[434]. Într-un alt studiu recent, Nicholas și colab. a raportat că DZ a fost un predictor independent de FA doar în cazul femeilor[435].

Un studiu recent multicentric care a înrolat 11 140 de pacienți cu DZ confirmă faptul că FA este relativ comună în DZT2 și a demonstrat faptul că, atunci când DZT2 și FA coexistă, există un risc substanțial mai mare de mortalitate de toate cauzele, moarte de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă[436]. Aceste constatări sugerează faptul că prezența FA îi identifică pe acei pacienți cu DZ care ar putea obține beneficii mai mari în urma managementului agresiv al tuturor factorilor de risc cardiovasculari. Deoarece FA este asimptomatică – sau doar ușor simptomatică – într-o proporție substanțială de pacienți (aproximativ 30%), screeningul pentru FA poate fi recomandat în grupuri selectate de pacienți cu DZT2 care ridică orice suspiciune de FA paroxistică sau permanentă, prin palparea pulsului, ECG de rutină, sau înregistrări Holter.

**Diabetul și riscul de AVC în fibrilația atrială.** Două analize sistematice recente au evaluat dovezile care susțin factorii de risc pentru accident cerebral în FA și au concluzionat că un AVC/AIT/tromboembolism în antecedente, vârsta, hipertensiuneq arterială, DZ și bolile structurale cardiace sunt factori de risc importanți[437,438].

**Diabetul zaharat și schemele de stratificare a riscului de accident vascular cerebral.** Cea mai simplă schemă este scorul de risc CHADS2 [insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârstă, DZ, accident vascular cerebral (dublat)]. Ghidul ESC pentru managementul FA din 2010, actualizat în 2012, a propus un nou sistem. Utilizarea termenilor de risc „scăzut", „moderat" și „ridicat" a fost subliniată încă o dată, recunoscând faptul că riscul este un continuum[439,440]. Noua schemă este exprimată ca un acronim $CHA_2DS_2$-VASc [insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârsta ≥75 (dublat), DZ, accident vascular cerebral (dublat) – boală vasculară, vârsta între 65-74 și sexul (feminin)]. Aceasta se bazează pe un sistem de puncte în care două puncte sunt atribuite pentru istoricul de accident vascular cerebral sau AIT, sau de vârsta ≥75 ani și un punct pentru celelalte variabile. Insuficiența cardiacă este definită fie ca insuficiență cardiacă clinic manifestă sau disfuncție sistolică de VS (FE <40%) iar boala vasculară ca istoric de IM, placă aortică de tip complex, sau BAP.

**Terapia antitrombotică la pacienții cu DZ.** O meta-analiză a 16 trialuri clinice randomizate asupra a 9874 pacienți a urmărit caracterizarea eficacității agenților anticoagulanți și antiplachetari pentru prevenirea AVC în fibrilația atrială[441]. Anticoagularea orală a fost eficientă în prevenția primară și secundară a AVC în studii care au cuprins 2900 pacienți cu o reducere globală a riscului relativ de 62% (95% CI 48-72). Reducerea riscului absolut a fost de 2,7% pe an pentru prevenția primară și de 8,4% pentru prevenția secundară. Riscul de hemoragii majore extracraniene a fost crescut de terapia anticoagulantă cu 0.3% pe an. Aspirina a redus rata AVC cu 22% (95% CI 2-38), cu o reducere a riscului absolut de 1,5% pe an pentru prevenția primară și de 2,5% pe an pentru prevenția secundară. În cinci trialuri care comparau terapia anticoagulantă cu agenții antiplachetari, la 2837 de pacienți, wafarina a fost mai eficientă decât aspirina, cu o reducere a riscului relativ de 36% (95% CI 14-52). Aceste efecte au fost observate în fibrilația permanentă și paroxistică.

Anticoalgularea orală cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) – sau unul dintre noile anticoagulante orale (NOAC; pentru mai multe detalii vezi mai jos) – este

recomandată la pacienții cu FA, aceste informații sunt susținute de rezultatele mai multor studii precum și ghidul ESC de Management al FA din 2010 și actualizarea acestuia din 2012[439,440]. Alegerea terapiei antitrombotice ar trebui bazată pe riscul absolut de AVC/trombembolism si sângerare și beneficiul clinic net pentru pacientul respectiv. Doar aspirina nu este recomandată pentru prevenirea bolii tromboembolice la pacienții cu DZ și FA dar, la pacienții care nu pot sau nu vor să folosească fie AKV sau NOAC, trebuie luată în considerare combinația aspirina și copidrogrel[442]. AVK sau NOAC ar trebui folosiți dacă există unul sau mai mulți factori de risc pentru AVC, cu condiția să nu existe contraindicații ca urmare a evaluării atente a ratei risc-beneficiu și o apreciere a valorilor pacientului și preferințelor acestuia[439,440]. Se poate concluziona că AVK și NOAC ar trebui folosiți la toți pacienții cu DZ dacă nu sunt contraindicații și dacă sunt acceptate de către pacient. Folosind AVK, un INR de 2,0-3,0 este valoarea optimă pentru prevenția AVC și embolismului sistemic la pacienți cu DZ. Un interval mai scăzut al INR (1,8-2,5) a fost propus pentru vârstnici dar acesta nu este susținut de dovezi.

În cadrul ACTIVE W warfarina a fost superioară clopidogrelului plus aspirină (RRR 0,40; 95% CI 18-56), fără o diferență a ratelor de sângeare[442]. Brațul cu aspirină ACTIVE A aspirină a arătat faptul că evenimentele vasculare majore au fost mai reduse la pacienții care au primit aspirină plus clopidogrel comparativ cu aspirina în monoterapie (RR 0,89; 95% CI 0,81-0,98; p=0,01)[443]. Astfel, terapia cu aspirină și clopidogrel poate fi considerată ca o măsură provizorie dacă AVK sunt neadecvați, dar nu ca și alternativă la pacienții cu risc crescut de sângerare. Combinații de AVK și terapie antiplachetară nu oferă efecte benefice adiționale asupra AVC-ului ischemic sau evenimentelor vasculare și duc la mai multe evenimente de sângerare[439] iar astfel de combinații trebuie evitate.

Au fost dezvoltate două clase noi de anticoagulante: inhibitori direcți de trombină orali (de exemplu: etexilate dabigatran) și inhibitori ai factorului Xa orali (de exemplu: rivaroxaban, apixaban, edoxiban, betrixiban). În studiul *Randomized Evaluation of the Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate* (RE-LY)[444], dabigatran de 110 mg b.i.d. a fost non-inferior AVK în prevenția AVC și a embolismului sistemic și cu rate mai mici de sângerări majore. Dabigatran 150 mg b.i.d. a fost asociat cu rate mai mici de AVC și embolism sistemic și cu rate similare de hemoragii majore, comparativ cu terapia cu AVK. Studiul *Apixaban VERsus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES* (AVERROES) a fost oprit înainte de termen, datorită unor dovezi clare de reducere a AVC-urilor și embolismului sistemic sub tratament cu apixaban 5 mg b.i.d. comparativ cu aspirina 81-324 mg odată pe zi[445]. Un studiu recent, *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE), ce compară warfarina cu apixaban la pacienții cu FA cu un scor mediu CHADS2 de 2,1, a arătat că apixaban 5 mg b.i.d.a fost superior tratamentului cu wrfarină în prevenția AVC-ului și a embolismului sitemic, cauzând mai puține sângerări și rezultând o mortalitate scăzută[446]. Douăzeci și patru la sută din pacienți au avut DZ. Studiul *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET), ce compară warfarina cu rivaroxaban, a demonstrat non-inferioritatea rivaroxabanului fața de warfarină în prevenția AVC-ului, embolismului sitemic și a sângerărilor majore la pacienții cu FA și scor CHADS2 crescut (media de 3.5)[447]. Aceste noi medicații au potențialul de a fi utilizate ca o alternativă la warfarină, în special la pacienții cu intoleranță la – sau care nu sunt potriviți pentru – tratamentul cu AVK. În analiza unor sub-grupuri pre-specificate din studiul ROCKET, pacienții cu DZ au avut un nivel de protecție similar cu cel al populației de studiu generale.

O evaluare a riscului de sângerare trebuie efectuată înaintea începerii tratamentului anticoagulant. Folosind o cohorta formată din 3978 de pacienți europeni cu FA din Studiul Euro Heart, a fost dezvoltat un scor simplu pentru determinarea sângerărilor cuncoscut ca HAS-BLED [Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală (1 punct fiecare), AVC, Istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, Vârstnic (>65), Droguri/alcool concomitent (1 punct fiecare)][448] care include hipertensiunea, funcție renală/hepatică anormală, AVC, istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, vârstnic (>65), droguri/alcool ca și factori de risc pentru sângerare. Un scor ≥3 indică un risc crescut fiind necesare prudență și urmărirea regulată a pacienților odată ce a fost inițiată terapia antitrombotică.

### 9.2 Moartea cardiacă subită

**Studiile clinice cu privire la moartea cardiacă subită în diabetul zaharat.** Moartea cardiacă subită este responsabilă de 50% din totalul morților cauzate de evenimente cardiovasculare. Majoritatea sunt cauzate de tahiaritmii ventriculare, adesea declanșate de un SCA, care poate surveni fără a avea un istoric de boală cardiacă sau în asociere cu boala cardiacă structurală[449,450].

Studiile epidemiologice pe eșantioane din populația generală ce au fost publicate au arătat faptul că populația cu DZ are un risc crescut de moarte cardiacă subită. În studiul Framigham, DZ a fost asociat cu un risc crescut de moarte cardiacă subită la toate vârstele (aproape de patru ori) și a fost în mod constant mai mare la femei față de bărbați[451]. Studiul Sănătății la Asistente[452], care a inclus 121 701 femei cu vârste cuprinse între 30-55 de ani, desfășurat timp de 22 de ani, a raportat faptul că moartea subită cardiacă a reprezentat primul semn de boală cardiacă în 69% din cazuri. DZ a fost un factor de risc mare, fiind asociat unui risc crescut de trei ori mai mare de moarte subită, pe când hipertensiunea a fost asociată cu un risc de 2,5 mai mare iar obezitatea cu un risc de 1,6 ori mai mare. DZ crește RR (riscul relativ) pentru moarte cardiacă subită la diferite grupuri etnice[453-455]. Un raport recent din partea investigatorilor ARIC demonstrează faptul că magnitudinea creșterii relative a riscului asociat cu DZ a fost similară pentru moartea subită cardiacă și pentru moartea subită noncardiacă. În acest studiu, DZ a atenuat diferența dintre sexe a riscului absolut de moarte subită cardiacă[456].

DZ crește mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă și la supraviețuitorii unui IM. Într-o analiza a programului CHARM, DZ a reprezentat un predictor independent al mortalității – inclusiv moarte subită cardiacă – la pacienții cu insuficiență cardiacă independent de FE[457]. Într-o serie de 3276 de pacienți post-infarct din Germania și Finlanda, incidența morții subite cardiace a fost mai mare pentru DZT2 cu un HR de 3,8 (95% CI 2,4-5,8; p<0,001)[458]. Incidența morții subite cardiace la pacienții post-infarct cu DZ și FEVS >35% a fost egală cu cea a pacienților fără DZ cu o FE ≤35%. Incidența morții subite cardiace a fost substanțial crescută printre pacienții cu DZ și FE <35%, susținând ideea ca un defibrilator implantabil sa fie folosit profilactic la toți pacienții simptomatici (clasele NYHA II-IV) cu DZ și FEVS <35% în cazul în care nu există contraindicații. Pacienților cu DZ de tip 2 și cu insuficiență cardiacă congestivă sau post IM trebuie să li se măsoare FEVS, pentru a identifica candidații pentru terapia profilactică cu defibrilator implantabil. Similar, profilaxia secundară folosind terapia cu defibrilator implantabil este indicată la pacienții cu DZ după o fibrilație ventriculară resuscitată sau tahicardie ventriculară susținută, așa cum este recomandat în Ghiduri[459]. Toți pacienții post-infarct cu insuficiență cardiacă trebuie deasemenea tratați cu medicație betablocantă, fiind bine cunoscut faptul că aceștia reduc riscul de moarte cardiacă subită[449,450].

**Patofiziologia morții subite cardiace în diabetul zaharat.** Cauzele care stau la baza vulnerabilității crescute a substratului electric în DZ sunt neclare și sunt cel mai probabil determinate de mai mulți factori concomitenți: (i) ocluzie coronariană acută și prezența și amploarea BAC; (ii) fibroza miocardului ce duce la umplerea deficitară a VS (disfuncție diastolică) și insuficiență cardiacă sistolică; (iii) boală microvasculară și nefropatia diabetica; (iv) neuropatie diabetică autonomă; (v) anomalii ale propagării impulsului electric la nivelul miocardului reflectate pe ECG ca și anomalii de repolarizare și depolarizare și (vi) apnee obstructivă în somn[459-466]. Hipoglicemia indusă experimental poate cauza modificări ale proprietăților electrofiziologice ale inimii. Termenul de sindrom „Mort în pat"("*Dead in bed*") descria moartea neasteptată în somn a unor indivizi tineri cu DZT1, sugerând faptul că hipoglicemia poate contribui la moartea subită cardiacă în DZ[467].

Jouven și colab.[455] au studiat RR (Riscul relativ) de moarte subită cardiacă pe grupe de pacienți cu grade diferite de disglicemie și au arătat că valori crescute ale glicemiei duc la un risc crescut. După ajustarea factorilor ce țin de vârstă, fumat, presiunea sangvina sistolică, boală cardiacă și tratament de reducere a valorilor glicemiei, chiar și pacienți cu DZ borderline (prediabet), definit ca o valoare a glicemiei pe mâncate între 7,7 și 11,1 mmol/L (140 și 200 mg/dL), au înregistrat un risc crescut de moarte subită cardiacă (OR 1,24 comparativ cu pacienții cu valori normale ale glicemiei). Prezența bolii microvasculare, definită ca și retinopatie sau proteinurie și sex feminin, reprezintă un risc crescut în toate grupurile. Acest studiu subliniază faptul că intoleranța la glucoză pare să fie o variabilă continuă corelată direct cu riscul de moarte subită cardiacă, în loc să susțină punctul de vedere anterior ce susținea că riscul este legat de un prag specific al intolreanței la glucoză. Aceasta se potrivește cu conceptul actual că riscul cardiovascular este crescut sub pragurile curente pentru DZ deja la valori ale glicemiei ce au fost considerate oarecum normale.

Investigatorii studiului Framingham[468] au demonstrat, pe o populație mare bazată pe comunitate, după ce au fost ajustate co-variabilele, că indicii variabilității frecvenței cardiace scăzute erau influențați de glucoza plasmatică. Hiperglicemia – chiar și ușoara – poate fi asociată cu o variablitate a frecvenței cardiace scazute[469]. Rezultate similare au fost raportate de către studiul ARIC[470], care a arătat că și pacienți cu prediabet prezintă anomalii ale funcției cardiace autonome și a variabilității frecvenței cardiace. Aceste studii confir-

mă pe lângă cele de mai sus că nivelul glicemiei trebuie considerat ca o variabilă continuă ce influențează controlul autonom al inimii. Din păcate aceste studii nu au fost dezvoltate să răspundă întrebării dacă o variabilitate a frecvenței cardiace scăzute în DZ este un predictor independent pentru moartea subită cardiacă. Un studiu recent a arătat că măsurarea markerilor funcției autonome, cum ar fi turbulența frecvenței cardiace și capacitatea de decelerare de pe înregistrări Holter de 24 de ore, prezic apariția morții datorate unui episod cardiac sau morții subite cardiace la pacienții cu DZT2 cu un IM recent[471].

Neuropatia autonomă cardiacă a fost semnificativ asociată cu mortalitatea ulterioară la pacienții cu DZ într-o metaanaliză a 15 studii[472]. Studiul Rochester pe neuropatia diabetică a fost elaborat să definească factorii de risc pentru moarte subită cardiacă și rolul neuropatiei autonome a DZ pe o populație de 462 de pacienți cu DZ pe parcursul a 15 ani[473]. Aceste date au sugerat că disfuncția renală și boala aterosclerotică a inimii sunt cei mai importanți determinanți ai riscului de moarte subită cardiacă, pe când nici neuropatia autonomă nici QTc nu au fost factori de predicție independenți. Studiul nu a inclus variabilitatea frecvenței cardiace sau alte variabile de risc printre parametrii introduși în analiza multivariabilă. În contrast, rezultatele studiilor MONICA/KORA au raportat că QTc a reprezentat un factor predictor independent pentru moarte subită, asociat cu o creștere de 3 ori la pacienții cu DZ și o creștere de 2 ori la cei fără[474]. Măsuratorile variabilității frecvenței cardiace și a QTc pot deveni factori predictori ai morții subite cardiace la pacienți cu DZ dar încă lipsesc dovezile care să susțină această recomandare generală.

Pe baza dovezilor disponibile, se pare ca toate nivelurile de intoleranță la glucoză sunt asociate cu dezvoltarea progresivă a unor varietăți de anormalități care ulterior afectează supraviețuriea și predispun la moarte subită cardiacă. Identificarea predictorilor independenți pentru moartea subită cardiacă în DZ nu a progresat până la nivelul unde ar fi posibilă elaborarea unei scheme de stratificare a riscului pentru prevenție.

**Concluzii.** Moartea subită cardiacă reprezintă o cauză majoră de mortalitate la pacienții cu DZ. Deși există factori de risc pentru moartea subită cardiacă care pot fi legați în mod specific de DZ, cum ar fi boala microvasculară și neuropatia autonomă, accentul ar trebui pus pe prevenția primară a DZ, aterosclerozei și a BAC și pe prevenția secundară a efectelor cardiovasculare ale acestor afecțiuni comune.

### 9.3 Lacune în cunoaștere

- Lipsec informații cu privire la impactul pe termen lung al controlului glicemic asupra intervalului QTc.
- Care este rolul hipoglicemiei și a altor predictori în moartea subită cardiacă?

### 9.4 Recomandări privind managementul aritmiilor la pacienții cu diabet zaharat

**Managementul aritmiilor la pacienții cu diabet zaharat**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Screeningul pentru FA trebuie luat în considerație deoarece aceasta este frecventă la pacienții cu DZ și crește morbiditatea și mortalitatea. | IIa | C | - |
| Anticoagularea orală cu AVK sau cu un NOAC (de exemplu dabigatran, rivaroxaban sau apixaban) este recomandată la pacienții cu DZ cu FA (paroxistică și persistentă), dacă nu sunt contraindicate. | I | A | 439, 440, 442, 443, 445–447 |
| Evaluarea riscului de sângerare (ex. scor HAS-BLED) ar trebui să fie luată în considerare atunci când se prescrie terapia antitrombotică la pacienții cu FA și DZ. | IIa | C | - |
| Screening-ul pentru factorii de risc pentru moarte subită de cauză cardiacă ar trebui să fie luat în considerare la pacienții cu DZ. | IIa | C | - |
| Defibrilatoarele implantabile sunt recomandate pentru pacienții cu DZ și cardiomiopatie ischemică cu FEVS<35% și la cei resuscitați din fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară susținută. | I | A | 459 |
| Se recomandă tratamentul cu beta-blocante la pacienții cu DZ și insuficiență cardiacă sau după IM acut pentru a preveni moartea subită de cauză cardiacă. | I | A | 391, 401–403, 405, 406, 449, 450 |

FA = fibrilație atrială; DZ = diabet zaharat; FE = fracție de ejecție; VS = ventricul stâng; NOAC = anticoagulante de generație nouă; VKA = antagoniști de vitamina K.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 10. BOALA PERIFERICĂ ȘI CEREBROVASCULARĂ

Definiția BAP (boala arterelor periferice) folosită de ghidurile curente ESC include leziuni aterosclerotice la nivelul carotidei extracraniale și vertebrale, extremităților superioare și inferioare, precum și la nivelul arterelor mezenterice și renale[475]. Aceeași definiție va fi folosită și în prezentul document. Cu toate că anevrismul aortic abdominal este frecvent la pacienții cu DZ, acesta nu este inclus în definiția curentă a BAP. Mai mult, diagnosticul și managementul anevrismului aortic abdominal se desfășoară independent de prezența sau absența DZ.

### 10.1 Boala arterială periferică

Diabetul zaharat este un factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei la orice nivel vascular, dar în special pentru boala arterială a extremităților inferioare

(LEAD), unde riscul este mai mare de două până la patru ori pentru boala arterei carotide. În LEAD, fumatul, DZ și hipertensiunea reprezintă factori de risc importanți. Cu toate că asocierea DZ cu LEAD nu este constantă în analizele multivariabilă, se pare ca durata și severitatea DZ influențează în mod particular riscul de gangrenă și ulcerații[476,477]. În studii populaționale, prezența stenozei arterei carotide a fost asociată cu DZ și alti factori de risc clasici, indiferent de vârstă[478-480]. DZ este prezent la o proporție semnificativă de pacienți cu ateroscleroza în mai multe locații, care au un prognostic mai sumbru decât cei cu boala localizată[481,482]. Pacienții cu DZ ar trebui supuși unei evaluări minuțioase pentru identificarea prezenței BAP în locații vasculare diferite. Istoricul medical și examenul fizic (**Tabelele 11** și **12**) reprezintă piatra de temelie pentru realizarea diagnosticului și ar trebui să includă examinarea diferitelor paturi vasculare și simtomatologiei specifice ale acestora[475], cu toate că mulți pacienți sunt asimptomatici. Evaluările diagnostice ulterioare și tratamentul ar trebui aplicate conform Ghidurilor ESC cu privire la BAP[475]. Pe scurt, la toți pacienții cu DZ trebuie efectuată o evaluare pentru detecția BAP anual iar schimbările benefice ale stilului de viață trebuie sa fie încurajate[483]. Toți pacienții cu BAP ar trebui să primească tratament adecvat pentru scăderea valorilor lipidice, tratament antihipertensiv și antiagregant pachetar[125,274,484,485], cu un control optim al valorilor glicemiei[154,291,486].

## 10.2 Boala arterială a extremităților inferioare

Obstrucțiile vasculare sunt deseori localizate distal la pacienții cu DZ iar leziunile tipice apar la nivelul arterei poplitee sau la nivelul vaselor gambei. Într-o cohortă de 6880 de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani, unul din cinci pacienți suferea de LEAD, cu toate că doar 10% erau simptomatici[487]. Incidența și prevalența LEAD crește odată cu vârsta și durata DZ. Studiul *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) a determinat amplitudinea pulsului la adulți și a fost observată diminuarea sau absența pulsațiilor la artera dorsală a piciorului la 16 % din adulții cu DZ cu vârste cuprinse între 35-54 de ani și la 24 % din cei cu vârste între 55-74 ani[488]. La mai mulți pacienți vârstnici, LEAD este deja prezentă la momentul diagnosticului de DZ. Evoluția LEAD poate duce la ulcerații ale piciorului, gangrene și ulterior amputația unei parți din extremitatea afectată. DZ este responsabil de aproximativ 50% din amputațiile non-traumatice din Statele Unite, o a doua amputație fiind des întâlnită. Mortalitatea este crescută la pacienții cu LEAD iar supraviețiurea la 3 ani de la amputație este de sub 50%[485]. Diagnosticul timpuriu al LEAD la pacienții cu DZ este important pentru prevenția progresiei LEAD, precum și pentru predicția riscului cardiovascular general.

**Diagnostic.** Simptomele sugestive de claudicație sunt dificultate la mers, de exemplu oboseală, durere, crampe sau durere cu localizare la nivelul feselor, coap-

**Tabelul 11. Istoric medical relevant pentru boala arterială periferică[475]**

| |
|---|
| - Istoric familial de BCI. |
| - Simptome care sugerează angina. |
| - Orice probleme legate de mersul pe jos, de ex., oboseală, crampe, sau dureri cu localizare la nivel fesier, coapsă, gambă, sau picior, mai ales atunci când simptomele sunt rapid ameliorate în repaus. |
| - Orice durere de repaus localizată în partea inferioară a membrelor inferioare sau a picioarelor si relația acesteia cu pozițiile verticală sau culcat. |
| - Orice răni la nivelul extremităților care se vindecă prost. |
| - Durere de efort la nivelul extremităților superioare mai ales dacă este asociată cu amețeli sau vertij. |
| - Orice simptom neurologic tranzitor. |
| - Istoric de hipertensiune cu debut brusc, hipertensiune rezistentă la tratament (care poate rezulta din stenoza arterei renale) sau insuficiență renală. |
| - Dureri abdominale neobișnuite sau postprandiale în special în cazul în care sunt legate de mese și asociate cu pierderea în greutate. |
| - Disfuncție erectilă. |
| BCI = boală cardiacă ischemică |

**Tabelul 12. Examen fizic relevant pentru boala arterială periferică[475]**

| |
|---|
| - Măsurarea tensiunii arteriale la ambele brațe și notarea diferențelor între brațe. |
| - Auscultația și palparea zonelor carotide și cervicale. |
| - Palparea pulsului la nivelul extremităților superioare și, dacă este necesar, efectuarea testului Allen. Mâinile trebuie să fie inspectate cu atenție. |
| - Palparea abdominală și auscultația la diferite niveluri, inclusiv la nivelul flancurilor și al regiunilor iliace. |
| - Auscultația arterelor femurale. |
| - Palparea arterelor femurale, poplitee, dorsalis pedis, și tibiale posterioare. |
| - Inspectarea culoarii, temperaturii, integrității pielii la nivelul picioarelor. Înregistrarea prezenței ulcerațiilor. |
| - Alte indicii sugestive ale prezenței bolii arteriale la nivelul membrelor inferioare, inclusiv trebuie precizate pierderea părului la nivelul gambelor și modificări ale pielii. |
| - Indicele gleznă-braț, calculat prin împărțRIea tensiunii arteriale sistolice la nivel tibial sau la nivelul dorsalis pedis la tensiunea brahială. Un index de <0,9 este sugestive pentru boală arterială la nivelul membrelor inferioare. |

sei, gambei sau piciorului, mai ales când simptomele dispar rapid la repaus. Palparea pulsului și inspecția vizuală a piciorului este esențială. Modificări dependente de poziția piciorului, roșeața și paloarea acestuia când acesta este ridicat, hiperemia acestuia când este coborât, absența creșterii părului, unghii distrofice sunt semne de ischemie a membrului. O măsurătoare obiectivă a LEAD este IGB, calculat prin împărțirea presiunii sistolice de la nivelul arterei tibiale posterioare sau dorsală plantară la presiunea sistolică a brahialei. Un index de <0,9 este sugestiv pentru LEAD, mai ales în prezența simptomelor sau semnelor clinice ca și sufluri sau absența pulsului. Un IGB <0,8 indică BAP idiferent de simptome. Sensibilitatea măsurătorilor IGB poate fi crescută după exerciții fizice. Un IGB post-exercițiu fizic poate identifica un LEAD semnificativ, chiar și la persoane cu IGB de repaus normal[489]. Un IGB >1,40 indică vase ce se comprimă slab ca și rezultat al unor pereți arteriali rigizi (calcinoză medială) care poate împiedica estimarea corectă a presiunii în artere, chiar și în cazul unor ischemii severe ale extremităților.

**Prevenția primară și secundară** a LEAD la pacienții cu DZ constă în schimbări ale stilului de viață (ce se adresează obezității, fumatului și lipsei de exercițiu fizic) și controlul factorilor de risc, inclusiv hiperglicemia, hiperlipidemia și hipertensiunea.

**Tratament.** Într-o analiză sistematică a RCT-urilor programelor de exerciții fizice în caludicația simptomatică, terapia prin exerciții supravegheată a fost eficace în creșterea timpului de mers, comparativ cu tratamentul standard[490]. Terapia combinată ce include medicație și exercțiu este des folosită. Cu toate că unele medicamente precum cilostazol, naftidrofuryl și pentoxifilina cresc distanța de mers la pacienții cu claudicație intermitentă, rolul lor este încă neclar. În plus, tratamentul cu statine a raportat beneficii prin creșterea distanței de mers la pacienții cu BAP[475,491]. Dacă tratamentul conservator nu este de succes, trebuie luată în considerare revascularizarea. În cazul claudicației debilitante ce are ca și cauză leziuni la nivelul aortei sau arterei iliace, revascularizarea trebuie să fie prima alegere, odată cu managementul factorilor de risc[475]. Un algoritm pentru tratamentul claudicației intermitente este descris în **Figura 8**.

**Ischemia critică a membrului** (CLI) este definită de prezența durerii ischemice la repaus și leziuni ischemice sau gangrenă ce pot fi atribuite bolii arteriale ocluzive care este cronică și care se distinge de ischemia acuta a membrului. Un algoritm pentru managementul CLI este propus în **Figura 9**.

O mențiune importantă este că beta blocantele nu sunt contraindicate la pacienții cu LEAD și DZ. O meta-analiză a 11 RCT au evidențiat că beta blocantele nu afectează negativ capacitatea de a merge sau simptomele de claudicație intermitentă la pacienții cu BAP ușoară până la moderată[492]. Într-o urmărire de 32 luni a 490 pacienți cu BAP și IM, beta-blocantele au cauzat o scădere semnificativă și independentă de 53% a evenimentelor coronare noi[493].

Managementul complet necesită îngrijire multidisciplinară pentru controlul factorilor de risc aterosclerotici, posibilitatea revascularizării acolo unde e cazul, îngrijirea rănilor optimizată, folosirea unor pantofi speciali, tratamentul infecțiilor și recuperare[475]. Piatra de temelie a managementului este reconstrucția arterială și salvarea membrului, care ar trebui încercate fără întârziere la toți pacienții cu ischemie critică a membrului (CLI) când aceasta este tehnic posibilă. Screeningul – sau evaluarea – bolilor coronariene sau cerebrovasculare nu ar trebui să întârzie managementul pacienților cu CLI dacă sunt clinic stabili. Terapia medicamentoasă de bază, inclusiv inhibitorii plachetari și statinele, ar trebui inițiate conform principiilor menționate în acest document în altă secțiune[475,494,495].

Alegerea strategiei de revascularizare depinde în principal de anatomia leziunii arteriale. Rezultatele reparației endovasculare pe artera iliacă în DZ au fost similare cu- sau mai proaste față de cele obținute la pacienți fără DZ, și permeabilitatea pe termen lung este mai slabă[496]. Rata permeabilității pe termen lung a intervențiilor intravasculare în regiunea tibio-peronee este scăzută la pacienții cu și fără DZ, dar poate fi suficientă pe termen scurt pentru facilitarea vindecării ulcerelor plantare[496].

**Piciorul diabetic** reprezintă o entitate clinică care poate implica neuropatia, trauma, boala arterială, infecția și inflamația, de obicei în combinație. Urmările cele mai grave sunt ulcerațiile, gangrena și incidența crescută a amputațiilor. Tipic pentru pacienții cu DZ, LEAD este prezentă difuz și în mod particular sever la nivelul vaselor distale. Când se suspectează boala arterială, este indicat examenul clinic al pulsului cu măsurarea IGB pentru evaluarea ischemiei. Când, datorită unor pereți arteriali cu calcificare importantă, IGB este neconcludent, presiunea la nivelul degetelor picioarelor, analiza undelor Doppler distale sau oxigenul transcutan pot evalua starea arterelor. Când este prezentă ischemia, testele imagistice ar trebui efectuate pentru a planifica revascularizarea, care ar trebui aplicată conform criteriilor pentru CLI. Este important să avem flux direct

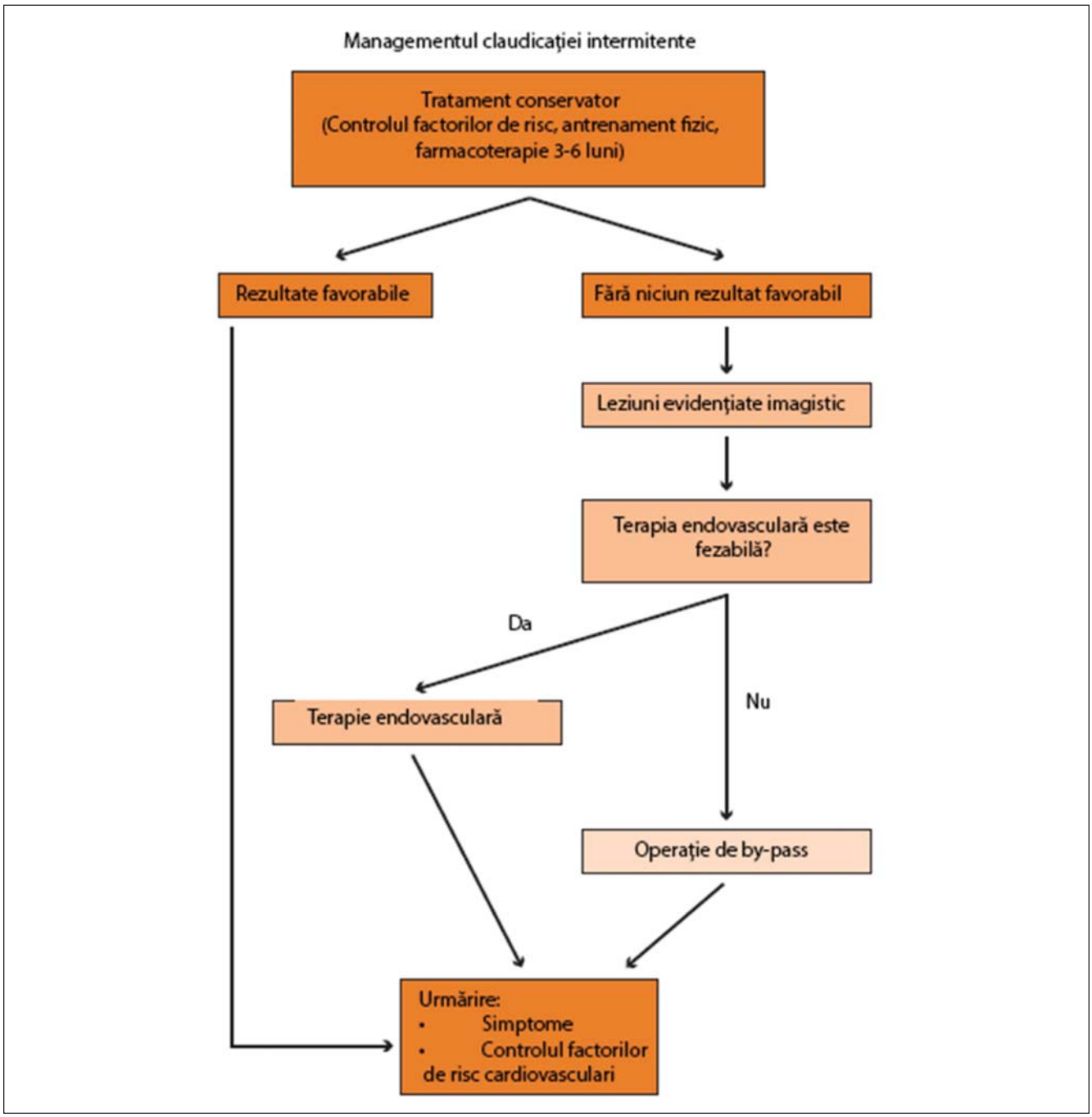


**Figura 8.** Algoritmul de tratament al claudicației intermitente (după Tendera si colab.[475] cu permisiune).

către picior pentru a îmbunătăți vindecarea ulcerelor. Amputația amplă este necesară pentru a obține perfuzare adecvată, care în combinație cu revscularizarea, va opri procesul ischemic, inflamator și pe cel infecțios.

Urmărirea pacienților trebuie să includă educarea acestora, renunțarea la fumat, purtatrea de pantofi ce oferă protecție, îngrijire periodică a piciorului și la nevoie chirurgie reconstructivă a piciorului. Managementul factorilor de risc, ce includ controlul glicemiei și supravegherea revascularizării, sunt obligatorii[497].

## 10.3 Boala cerebrovasculară

Boala cerebrovasculară este una din cauzele principale ale morbidității și mortalității în Europa. DZ este un factor de risc independent pentru AVC ischemic cu o incidență de 2,5-3,5 ori mai mare față de persoanele fără DZ[498,499]. În acest document, discuția despre prevenția AVC și a atacului ischemic tranzitoriu (AIT) va fi limitată la aspectele legate de boala arterei carotide. Trebuie menționat că doar în jur de 20% din toate AVC ischemice pot fi corelate cauzal cu stenoza arterei caro-

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

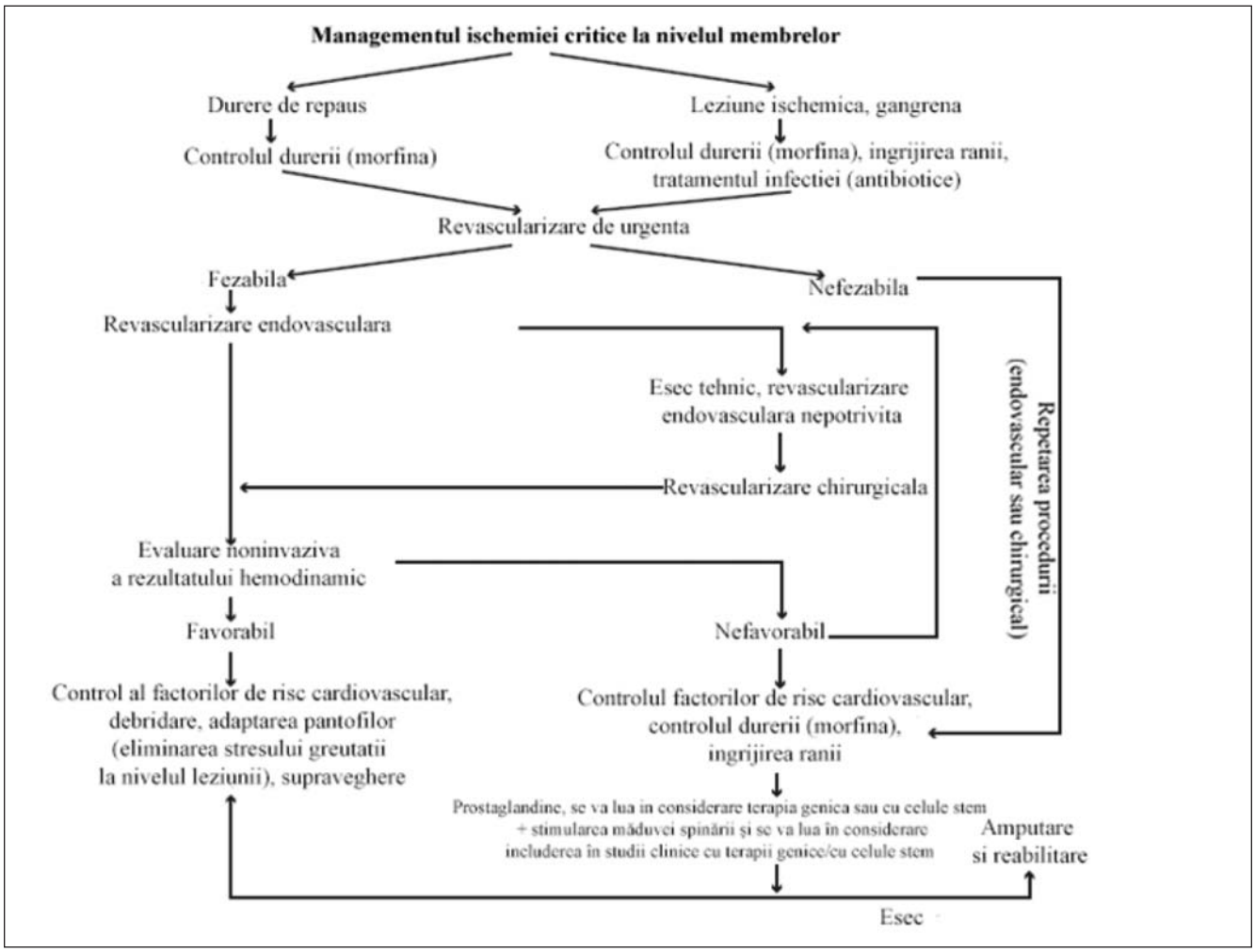


**Figura 9.** Algoritm pentru managementul ischemiei critice la nivelul membrelor (după Tendera și colab.[475] cu permisiune).

tide[500]. Cu toate că prezența DZ crește probabilitatea de boală a arterei carotide, prezența acestuia nu schimbă diagnosticul general și abordarea terapeutică.

**Diagnostic.** Suflul la nivelul carotidei este întâlnit des la pacienții cu stenoză de arteră carotidă, cu toate că multe cazuri rămân asimptomatice indiferent de severitatea leziunii. Chiar dacă spectrul simptomelor este larg, doar cei care au suferit un AVC sau AIT în ultimele șase luni sunt considerați simptomatici[501,502]. În acest grup de pacienți, probabilitatea recurenței AVC sau AIT este crecută[503], prin urmare examinarea imagistică de urgență a creierului și a vaselor supra-aortice este obligatorie la pacienții care se prezintă cu AIT sau AVC. Ultrasonografia duplex, angio-CT și rezonanța magnetică sunt indicate în evaluarea stenozei arterei carotide.

**Tratament.** Managementul depinde de simptome, severitatea leziunilor, prognosticul supraviețuirii la 5 ani și rezultatul procedurilor de revascularizare. Un algoritm de management este prezentat în **Figura 10**.

În timp ce endarterectomia carotidei pare să ofere un avantaj clar față de tratamentul conservator la pacienții cu boala carotidiană simptomatică, rolul revascularizării la pacienții asimptomatici nu este la fel de clar[475]. Trebuie subliniat faptul că majoritatea datelor pacienților asimptomatici au fost colectate înainte ca statinele și agenții anti-plachetari să devină terapia standard. Pe de altă parte, atât rezultatele endarterectomiei cât și cele ale stentării carotidiene s-au îmbunătățit de-a lungul timpului, iar rolul revascularizării la această cohortă trebuie reevaluat.

## 10.4 Lacune în cunoaștere

- Comparativ cu aspirina și clopidogrelul, eficacitatea noilor medicamente antiplachetare la pacienții cu DZ și BAP nu este foarte bine cunoscută.
- Este nevoie de date ce compară intervențiile endovasculare și chirurgicale în diferite subseturi de pacienți cu DZ asociat cu boală carotidiană sau ale arterelor extremităților inferioare

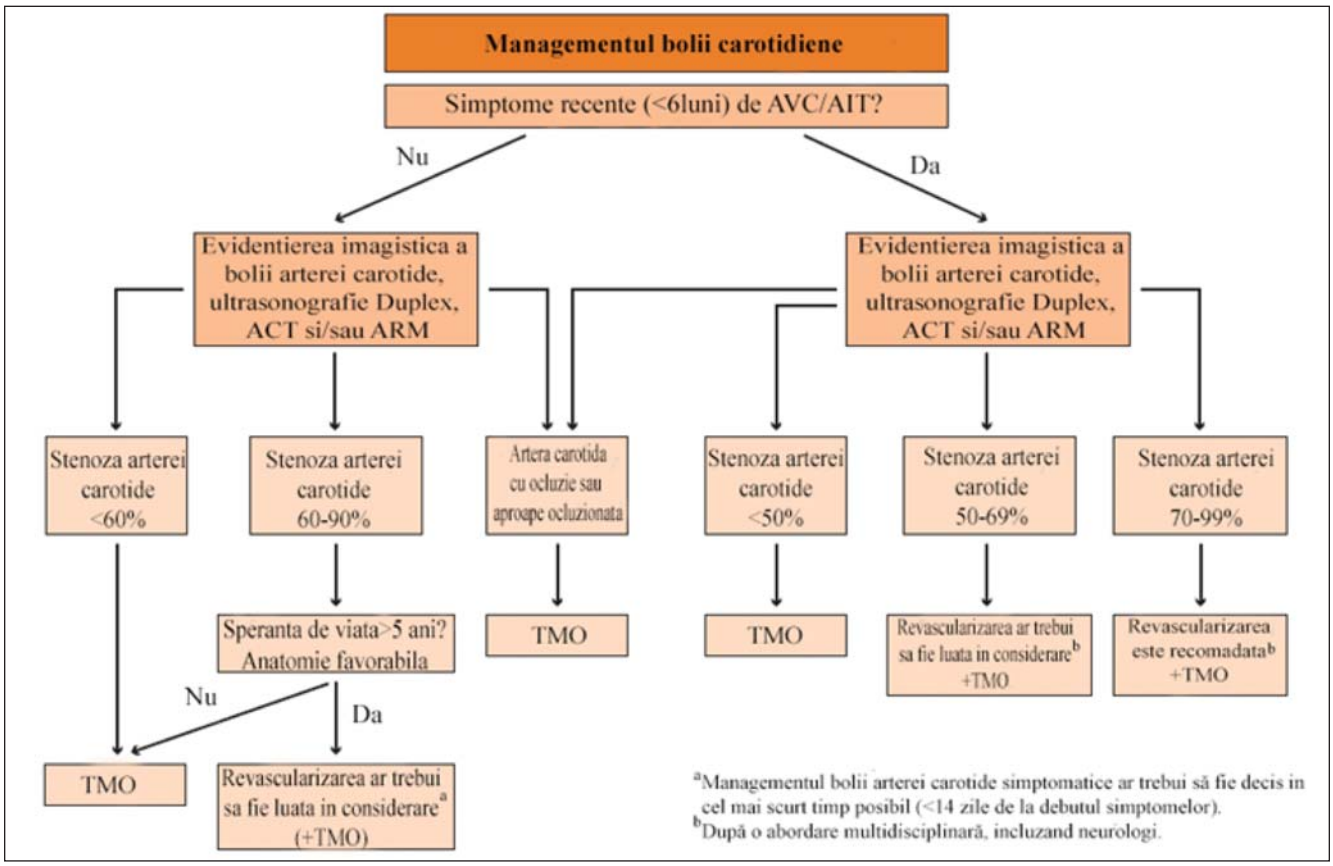


**Figura 10.** Algoritmul de management al bolilor arterei carotide extra craniene (după Tendera și colab.[475], cu permisiune).
TMO=terapia medicamentoasă optimă; ACT=angiografia prin tomografie computerizată; ARM=angiografia prin rezonanță magnetică; AVC=accident vascular cerebral; AIT=accident ischemic tranzitor.

## 10.5 Recomandări privind managementul bolii arteriale periferice în diabetul zaharat

| Managementul bolii arteriale periferice la pacienții cu diabet zaharat | | | |
|---|---|---|---|
| **Recomandări** | **Clasă[a]** | **Nivel[b]** | **Ref.[c]** |
| Se recomandă ca pacienții cu DZ să facă un screening anual pentru a detecta BAP și să efectueze măsurarea IGB pentru a detecta boala arterială la nivelul membrelor inferioare. | I | C | - |
| Se recomandă ca toți pacienții cu BAP și diabet care fumează să fie sfătuiți să oprească fumatul. | I | B | 483 |
| Se recomandă ca pacienții cu BAP și DZ să aibă un nivel al LDL-C redus la <1,8 mmol/L (<70 mg/dl) sau cu ≥ 50% în cazul în care nivelul-țintă nu poate fi atins. | I | A | 125 |
| Se recomandă ca pacienții cu BAP și DZ să aibă tensiunea arterială controlată la nivele <140/85 mm Hg. | I | C | - |
| Terapia antiagregantă plachetară este recomandată la toți pacienții cu BAP simptomatică și DZ fără alte contraindicații. | I | A | 274 |

IGB = indice gleznă-braț; DZ = diabet zaharat; LDL-C = lipoproteine cu densitate mică – colesterol; BAP = boala arterelor periferice.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

# 11. BOALA MICROVASCULARĂ LA NIVELUL OCHILOR ȘI AL RINICHILOR

DZ este un factor de risc important atât pentru evenimentele renale cât și cardiovasculare, iar deteriorarea renală – sub forma creșterii eliminării albuminei prin urină și/sau afectarea RFG – este ea însăși un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare[161,504,505]. Eliminarea albuminei prin urină și scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sunt într-o oarecare măsură modificate benefic de intervenții ce scad glicemia și tensiunea arterială.

Retinopatia este cea mai frecventă complicație microvasculară a DZ. Chiar dacă incidența a scăzut încet ca urmare a implementării regimurilor de tratament intensive, retinopatia proliferativă ce afectează vederea afectează 50% din persoanele cu DZT1 și 29% din cei cu DZT2 dezvoltă edem macular ce afectează vederea[506-508]. Retinopatia rapid progresivă indică un risc cardiovascular crescut iar combinația de retinopatie cu

Romanian Journal of Cardiology, Vol. 23
Supplement D, 2013

nefropatie prezice o morbiditate și mortalitate cardiovasculară în exces. În DZT2, retinopatia avansată crește riscul de evenimente cardiovasculare de peste două ori[509].

### 11.1 Patofiziologia bolii microvasculare

Neuropatia renală și complicațiile microvasculare oculare împărtășesc unele mecanisme patofiziologice care afetează și endoteliul macrovascular. Hiperglicemia cronică duce la anomalii biochimice ce cauzează glicarea proteinelor și supraproducerea de ROS, rezultând afectarea vasulară și activarea răspunsului sistemelor de creștere/reparare a țesuturilor[510]. Caracteristicile fenotipice ale leziunilor microvasculare în DZ sunt ocluzia vasculară progresivă și creșterea permebilității vasculare. La nivelul retinei, ocluzia vasculară progresivă duce la apariția neovascularizării aberante, ducând la retinopatie proliferativă ca și complicație avansată. În orice moment al vasoregresiei proliferative, creșterea permeabilității vasculare determină îngroșarea retinei, care este clinic semnificativă când afectează macula centrală.

La nivelul rinichiului, disfuncția endotelială și creșterea permeabilității vasculare sunt reprezentate clinic de microalbuminurie, iar ocluzia vasculară corespunde unui declin progresiv al funcției renale măsurate prin RFG.

### 11.2 Tratament și țintele acestuia

**Modificarea stilului de viață.** Nu există studii care sa dovedească că doar modificările stilului de viață au un efect asupra prevenției nefropatiei, neuropatiei sau retinopatiei.

**Controlul glicemiei.** (vezi secțiunea 6.2.1) Ca și intervenție primară, controlul strict al glicemiei previne atât evenimentele microvasculare cât și pe cele cardiovasculare cu un efect pe termen lung benefic, atât la pacienții cu DZT1 cât si la cei cu DZT2[151,152,154,155]. În prevenția secundară, controlul strict al glicemiei previne progresia afectării renale în ambele grupe.160,511

**Retinopatia.** Nivelul recomandat al HbA1c atât în DZT1 cât și în DZT2 este <7% (<53 mmol/mol)[152, 512-514]. Peste un anumit nivel de afectare retiniană, euglicemia (nivelul normal al glicemiei) nu mai are niciun beneficiu împotriva progresiei retinopatiei. Pentru DZT1, acest nivel de afectare este definit precis (de exemplu retinopatie diabetică non-proliferativă moderată) pe când la DZT2 punctul fără întoarcere nu este cunoscut[515]. În DZ de tip 1, agravarea tranzitorie a retinopatiei datorată restabilirii euglicemiei (de exemplu: terapia intensificată cu insulină după o perioadă prelungită de control ineficient al glicemiei) este depășit de beneficiul pe termen lung al controlului adecvat al glicemiei[515]. Prin contrast, în DZ de tip 2, o deteriorare similară nu este o caracteristică constantă a îmbunătățirii controlului glicemic. Retinopatia progresivă beneficiază în urma tratamentului multifactorial[156]. Pentru mai multe detalii, vezi Secțiunea 7.1.

**Tensiunea arterială – nefropatia.** Ca și intervenție primară, controlul intensificat al tensiunii arteriale folosind blocanți ai SRAA previne debutul microalbuminuriei în DZT2[191,193] dar nu și în DZT1[516-518]. Ca și intervenție secundară, controlul intensificat al tensiunii arteriale folosind IECA pentru a bloca SRAA a încetinit progresia bolii renale în DZ de tip 1 și a redus insuficiența renală din stadiul final[519,520]. O reducere concomitentă a evenimentelor cardiovasculare nu a fost demonstrată la acești pacienți tineri, cu toate că era de așteptat, având în vedere efectele renale ale IECA. În DZ de tip 2, doze mari de ramipril au prevenit atât evenimentele renale cât și pe cele cardiovasculare[521]. BRA (blocanții receptorului angiotensinogenului II) au redus progresia de la microalbuminurie la proteinurie și au prevenit evenimentele renale dar nu și moartea cardiovasculară[522,523]. Nivelul tensiunii arteriale recomandat în acest moment este <140/85 mmHg dar la pacienți cu hipertensiune și nefropatie cu evidențierea proteinuriei trebuie avută în vedere o valuare a tensiunii arteriale sistolice (<130 mmHg) dacă este tolerată de pacient (vezi și secțiunea 6.3.3)[523].

**Tensiunea arterială – retinopatia.** Controlul tensiunii arteriale are efecte benefice asupra progresiei retinopatiei. Pragul recomandat este <140/85 mmHg[191,524] cu toate că alte afecțiuni concomitente, cum ar fi nefropatia, pot necesita un control al tensiunii mai strict (sistolică <130 mmHg). Scăderea presiunii până la acest nivel nu influențează negativ retinopatia. Studiile *Diabetic REtinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) au studiat efectele scăderii presiunii sangvine folosind candesartan asupra dezvoltării și pregresiei retinopatiei. A fost înregistrat un trend nesemnificativ pentru reducerea progresiei retinopatiei atât în DZ de tip 1 cât și DZ de tip 2[524,525].

**Terapiile pentru scăderea lipidelor și antiplachetară – nefropatia.** Interveția asupra nivelului lipidelor în sânge și asupra agregării plachetare nu au fost asociate cu alterarea bolii renale în DZ. Fibrații și agoniștii PPARα pot reduce funcția renală[526]. În studiul FIELD s-a raportat că fenofibratul a fost asociat cu o reducere a nevoii pentru laser terapie, cu toate că acest efect a fost independent de efectele asupra nivelului lipidelor. Studiul ACCORD a testat rezultatul scăderii nivelului

lipidelor asupra progresiei retinopatiei, folosind o combinație de statine și fenofibrat. Progresia a fost definită ca o creștere de trei ori a nivelului retinopatiei pe scala severității din studiul *Early Treatment of Diabetic Retinopathy,* evaluată prin examenul fundului de ochi de la momentul inițial, până la momentul încheierii studiului de patru ani sau până la unul din evenimentele pre-specificate de tratament (fotocoagulare sau vitrectomie). OR-ul pentru reducerea progresiei retinopatiei prin tratamentul nivelului lipidic a fost de 0,60 (95% CI 0,42-0,86; p<0,0056). După 4 ani rata progresiei retinopatiei a fost de 7.3% pentru tratament intensiv al glicemiei față de o rata de 10,4% pentru terapia standard (OR ajustat 0,67; 95% CI 0,51-0,87; p = 0,003)[513].

Pacienții cu DZ de tip 2 necesită agenți antiplachetari pentru prevenția secundară a BCV. Nu există o contraindicție specifică împotriva folosirii aspirinei sau agenților antiplachetari, datorită faptului că nu cresc incidența hemoragiilor intravitreene[528]. La dozele folosite pentru prevenția BCV, este puțin probabil ca aspirina să sporească efectele retinopatiei. Tratamentul cu eritropoietină la pacienții cu boală renală diabetică justifică o monitorizare atentă a progresiei retinopatiei și pentru riscul cardiovascular[528,529].

**Retinopatie ce afectează vederea.** Retinopatia non-proliferativă severă sau proliferativă sau orice nivel de edem macular asociat DZ trebuie imediat îndrumată către un oftalmolog experimentat. Retinopatia proliferativă ce afectează vederea și edemul macular sunt tratate prin fotocoagulare cu laser[528,530]. În anumite cazuri de retinopatie non-proliferativă severă asociată DZ, fotocoagularea laser poate fi indicată. Anumite cazuri de edem macular cu edem sub-foveal și afectarea vederii <20/40 poate avea beneficii în urma administrării intravitreale a ranibizumab, un inhibitor al factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF). În patru RCT [*Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema Study* (RESOLVE), *Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema* (RESTORE), *Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus* (RIDE) și *Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus* (RISE)], tratementul cu ranibizumab timp de un an sau doi a fost mai eficace față de terapia convențională sau terapia laser focala/grid în îmbunătățirea acuității vizuale și reducerea îngroșării retiniene centrale la pacienții cu afectare vizuală asociată cu edem macular diabetic[531-533].

### 11.3 Lacune în cunoaștere

- Balanța între beneficiu și riscul microvascular asociat cu un control glicemic mai strâns și riscul de evenimente CV nefavorabile nu este înțeleasă.

### 11.4 Recomandări privind managementul bolii microvasculare în diabetul zaharat

**Managementul bolii microvasculare în diabetul zaharat**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Screening-ul pentru evidențierea prezenței retinopatiei ar trebui să fie luat în considerare anual la pacienții cu diabet zaharat tip 2. | IIa | B | 530 |
| Terapia multifactorială este recomandată atunci când retinopatia progresează rapid. | I | B | 156 |
| Un nivel al HbA1c <7% și al tensiunii arteriale <140/85 mmHg sunt recomandate pentru prevenția primară a retinopatiei diabetice. | I | A | 152, 161, 191, 512-514, 524 |
| Scaderea nivelului lipidelor ar trebui să fie considerată pentru a reduce progresia retinopatiei, nevoia de tratament cu laser, și necesitatea vitrectomiei. | IIa | B | 513 |
| Se recomandă ca retinopatia proliferativă diabetică să fie tratată prin fotocoagulare laser pan retinală. | I | A | 530 |
| Fotocoagulare grid-laser ar trebui să fie luată în considerare în cazul edemului macular clinic semnificativ. | IIa | B | 532 |
| Terapia intravitroasă cu factori de creștere anti-endoteliu vascular ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu afectarea vederii și edem macular clinic semnificativ ce implică foveea. | IIa | B | 531, 532 |

HbA1c= hemoglobină glicozilată A1C.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 12. ÎNGRIJIREA CENTRATĂ PE PACIENT

### 12.1 Aspecte generale

Importanța evaluării riscului multifactorial și managementului stilului de viață, inclusiv dietă și exerciții, în prevenția și tratamentul DZ și BCV a fost subliniată în secțiunile anterioare. Cu toate acestea, susținerea pacienților în a atinge și menține modificările stilului de viață în mod individual, folosind obiective și strategii terapeutice definite este în continuare o problemă importantă. Abordarea intensivă folosită cu succes în studii clinice pentru prevenirea și tratamentul DZ și BCV este dificil de obținut în pratctică. Odată ce intervenția intensivă se oprește, schimbările pozitive ale stilului de viață și asupra factorilor de risc pot înceta, cu toate că desfășurarea unor sesiuni de sprijin la anumite intervale pot menține efectele[65].

Strategii eficace pentru susținerea pacienților în obținerea schimbărilor pozitive ale stilului de viață și îmbunătățirea auto-gestionării pot fi recomandate. Îngrijirea centrată pe pacient este o abordare care facilitează împărțirea controlului și procesul de luare a unei decizii între pacient și furnizor[534]. Îngrijirea centrată pe

pacient favorizează o abordare multifactorială, dezvoltându-se în funcție de contextul priorităților și țintelor pacientului, și permite ca schimbările stilului de viață și tratamentele să fie adaptate și implementate luând în considerare credințele și obiceiurile culturale. Furnizorii trebuie să ia în considerare diferențele de vârstă, etnice și de gen ce apar în DZ și BCV, inclusiv stilul de viață, prevalența și prezentarea bolii, răspunsul la tratament și rezultatele.

Înțelegerea perspectivei și priorităților pacientului ajută furnizorii și pacienții sa dezvolte împreună ținte realiste și acceptabile și programe pentru schimbarea comportamentului și auto-gestionare. Revizuriea sistematică efectuată de Cochrane Colaboration a 11 studii clinice (n=1532) a concluzionat că educația centrată pe pacient bazată pe grupuri (≥ de 6 participanți) a dus la îmbunătățirea clinic relevantă și semnificativă a controlului glicemic, a cunoștințelor despre DZ, a concentrației trigliceridelor, tensiunii arteriale, reducerea medicamentelor și auto-gestionarea pentru 112-14 luni. Beneficiile pentru 2-4 ani, inclusiv scăderea retinopatiei atribuite DZ, au fost aparente când întâlnirile de grup erau organizate anual[535]. Strategiile comportamentului cognitiv, inclusiv găsirea soluțiilor, stabilirea țintelor, auto-monitorizarea, susținerea continuă și feedbackul/ întărirea pozitivă la sesiuni individuale sau de grup sunt eficace în a facilita schimbări comportamentale, în special când se folosesc strategii multiple[536-538]. Cu toate acestea, o analiză sistematică a studiilor despre creșterea activității fizice a evidențiat că efectul pozitiv al acestor strategii este de termen scurt (șase luni) ulterior apărând declinul[538], aceasta indicând simplul fapt că este nevoie de sesiuni ulterioare de sprijin începând în jurul a șase luni. Startegii cognitive educaționale centrate pe pacient similare, împreună cu simplificarea regimurilor de doze și creșterea comodității, pot fi eficace în a îmbunătății complianța la tratamentul medicamentos[539-541]. Este încă necesară cercetarea pentru a vedea care este cea mai eficace strategie combinată și durata, intensitatea și programarea sesiunilor.

Pentru pacienții cu reticență mai mare sau împotrivire la efectuarea schimbărilor de comportament, discuțiile de motivare reprezintă consilierea centrată pe pacient cu scopul de a trece de ambivalență și de a promova o agendă acceptată de pacient. Discuțiile de motivare au fost eficace în ajutarea pacienților să își reducă indicele de masă corporală și presiunea sangvină sistolică și să crească activitatea fizică și consumul de fructe și legume[542]. Tehnicile discuțiilor de motivare sunt adesea adaptate și încorporate în programe de prevenție[537].

Strategiile plurivalente sunt cele mai eficace când sunt livrate de către echipe multidisciplinare. Federația Internațională de Diabet, Masa Rotundă de Diabet și Parteneriatul Global pentru Gestionarea Eficace a Diabetului sunt susținători ai îngrijirii DZ de către echipe multidisciplinare, iar astfel de echipe sunt componente esențiale pentru succesul programelor de gestionare a bolii pentru BCV[544]. Programe multidisciplinare conduse de asistenti medicali, inclusiv gestionarea cazului de către asistenți medicali, s-au dovedit a fi eficace în îmbunătățirea unor factori de risc cardiovasculari și complianța pacienților cu BCV și DZ la îngrijirea primară și secundară[536,537,545,546].

Îngrijirea centrată pe pacient pune accentul pe persoane, experiențele acestora, prioritățile și țintele lor în gestionarea diferitelor afecțiuni, precum și pe parteneriatul între furnizori și pacienți. Când această abordare este folosită de o echipă multidisciplinară cu înțelegere a strategiilor cognitive de comportament, se va înregistra o creștere a succesului ce susține pacienții în a obține modificări ale stilului de viață și a auto-gestiona eficace afecțiunile lor. Este deasemnea important să recunoaștem că intervenții unice sau limitate sau sesiuni despre schimbări de comportament nu sunt suficiente pentru a menține modificările stilului de viață și că susținerea continuă și sesiunile de sprijin sunt necesare pentru a susține schimbarea.

## 12.2 Lacune în cunoaștere

- Efectul intervențiilor centrate pe pacient asupra măsurilor îndreptate spre rezultate, inclusiv complicații micro și macro vasculare, nu sunt încă cunoscute.

## 12.3 Recomandări privind îngrijirea centrată pe pacient în diabetul zaharat

**Îngrijirea centrată pe pacient în diabetul zaharat**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| Îngrijirea centrată pe pacient este recomandată pentru a facilita un control comun și de luare a deciziilor în contextul respectării priorităților și obiectivelor pacientului. | I | C | - |
| Strategiile cognitive comportamentale centrate pe pacient sunt recomandate pentru a ajuta pacienții să reușească să își schimbe stilul de viață și auto-gestionarea. | I | B | 536-538, 544 |
| Strategiile comportamentale cognitive centrate pe pacient, combinate cu simplificarea regimurilor de administrare a dozelor ar trebui să fie luate în considerare pentru a îmbunătăți aderența la medicație. | IIa | B | 539-541 |
| Echipe multidisciplinare și programe conduse de asistente ar trebui să fie luate în considerare pentru a sprijini schimbarea stilului de viață și auto-gestionarea. | IIa | B | 536, 537, 544, 545 |

[a] Clasa de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Referința(e) care susțin nivelul de evidență.

## 13. Bibliografie


1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance
2. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus 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
3. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183 – 1197.
5. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26:3160 – 3167.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 35Suppl 1:S64 – 71.
7. World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis if diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1:S62 – 69.
9. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, Cos FX, Sole C, Bolibar B, Castell C, Lindstrom J, Barengo N, Tuomilehto J. 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.
10. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S,Keinanen-Kiukaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J, Lindstrom J. HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabet Med 2011; 28:36-42.
11. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. Diabetes Care 1985; 8:114-117.
12. Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. Diabetes Care 1993; 16:902-910.
13. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamaki K, Stengard J, Rowley MJ. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. Lancet 1994; 343:1383-385.
14. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990 – 1999. Diabet Med 2006; 23:857-866.
15. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2003; 46:3-19.
16. Mari A, Tura A, Natali A, Laville M, Laakso M, Gabriel R, Beck-Nielsen H, Ferrannini E. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. Diabetologia 2010; 53:749-756.
17. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009; 373:1773-1779.
18. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. CMAJ:Canadian Medical Associationjournal=Journal de l'Association Medicale Canadienne 2008; 179:229-234.
19. Carstensen B, Lindstrom J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. Ann Clin Biochem 2008; 45 (Pt 2):140-148.
20. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care 2003; 26:61-69.
21. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jorgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, Shaw JE, Tabak AG, Vistisen D. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. Diabetes Care 2010; 33:580-582.
22. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. Diabetes Care 2011; 34:145-150.
23. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. Diabetes Care 2008; 31:1991-1996.
24. Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyovalti E, Oksa H, Puolijoki H, Saltevo JT, Vanhala M, Sundvall J, Saarikoski L, Peltonen M, Tuomilehto J. High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. BMC Public Health 2008; 8:423.
25. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. Diabetes Technol Ther 2004; 6:874-882.
26. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbaek A, Sharp SJ,Simmons RK, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. Lancet 2011; 378:156-167.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343-1350.
28. Knowler WC, 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.
29. 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.
30. Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. BMC Public Health 2009; 9:342.
31. 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.
32. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A(1c). J Intern Med 2011.
33. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. Human Reproduction 2013.
34. Zhou X, Pang Z, Gao W, Wang S, Zhang L, Ning F, Qiao Q. 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 in Qingdao, China. Diabetes Care 2010; 33:545-550.
35. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, van der AD, Moons KG, Navis G, Bakker SJ, Beulens JW. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. BMJ 2012; 345:e5900.
36. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003; 26:725-731.
37. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2diabetes in daily practice. Horm Metab Res 2009; 41:86-97.
38. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J. Oral glucose tolerance test is needed

for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart 2007; 93:72-77.
39. Hage C, Lundman P, Ryden L, Mellbin L. Fasting glucose, HbA1c, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes. Eur J Prev Cardiol 2012.
40. de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F, Boersma E, Umans VA. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. Heart 2012; 98:37-41.
41. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, Klinge A, Lodwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschoepe D, Spitzer SG, Stumpf J, Lohmann T, Schnell O. Oral glucose tolerance test and HbA(1)c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. Diabetologia 2011; 54:2923-2930.
42. Glucose tolerance and mortality: 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.
43. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases?Diabetes Care 2003; 26:688-696.
44. 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.
45. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. 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.
46. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010; 362:800-811.
47. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leao AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. Diabetologia 2011; 54:1327-1334.
48. 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 and HbA1c. JclinEpidemiol 2004; 57:590-596.
49. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr., Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2002; 25:1845-1850.
50. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991; 265:627-631.
51. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. Diabetes Care 2004; 27:2898-2904.
52. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1413-1418.
53. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med 1996; 28:323-333.
54. 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.
55. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. Diabetologia 2012; 55:80-87.
56. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Wild SH, Sattar N. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? Diabetologia 2011; 54:3003-3006.
57. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14:373-394.
58. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. PhysSportsmed 2010; 38:72-82.
59. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J, Sheppard KE, Charlesworth K, Felton AM, Hall M, Rissanen A, Tuomilehto J, Schwarz PE, Roden M, Paulweber M, Stadlmayr A, Kedenko L, Katsilambros N, Makrilakis K, Kamenov Z, Evans P, Gilis-Januszewska A, Lalic K, Jotic A, Djordevic P, Dimitrijevic-Sreckovic V, Huhmer U, Kulzer B, Puhl S, Lee-Barkey YH, AlKerwi A, Abraham C, Hardeman W, Acosta T, Adler M, Barengo N, Barengo R, Boavida JM, Christov V, Claussen B, Cos X, Deceukelier S, Djordjevic P, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Goldfracht M, Gomez JL, Handke U, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herrebrugh L, Huber C, Huttunen J, Karadeniz S, Khalangot M, Kohler D, Kopp V, Kronsbein P, Kyne-Grzebalski D, Lalic N, Landgraf R, McIntosh C, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Neumann A, Paiva AC, Pajunen P, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Polonen A, Raposo F, Reinehr T, Robinson C, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Spiers S, Stemper T, Stratmann B, Szybinski Z, Tankova T, Telle-Hjellset V, Terry G, Tolks D, Toti F, Undeutsch A, Valadas C, Velickiene D, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Horm Metab Res 2010; 42 Suppl 1:S3-36.
60. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, Pajunen P, Puhl S, Polonen A, Rissanen A, Roden M, Stemper T, Telle-Hjellset V, Tuomilehto J, Velickiene D, Schwarz PE, Acosta T, Adler M, AlKerwi A, Barengo N, Barengo R, Boavida JM, Charlesworth K, Christov V, Claussen B, Cos X, Cosson E, Deceukelier S, Dimitrijevic-Sreckovic V, Djordjevic P, Evans P, Felton AM, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Goldfracht M, Gomez JL, Hall M, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herrebrugh L, Huber C, Huhmer U, Huttunen J, Jotic A, Kamenov Z, Karadeniz S, Katsilambros N, Khalangot M, Kissimova-Skarbek K, Kohler D, Kopp V, Kronsbein P, Kulzer B, Kyne-Grzebalski D, Lalic K, Lalic N, Landgraf R, Lee-Barkey YH, Liatis S, Makrilakis K, McIntosh C, McKee M, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Paiva AC, Paulweber B, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Raposo F, Reinehr T, Robinson C, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Spiers S, Stratmann B, Szendroedi J, Szybinski Z, Tankova T, Terry G, Tolks D, Toti F, Undeutsch A, Valadas C, Valensi P, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. Take action to prevent diabetes: the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. HormMetabRes 2010; 42Suppl 1:S37-55.
61. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. Diabetologia 1998; 41:1010-1016.
62. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The longterm 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.
63. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, Li H, Jiang Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Li G, Bennett PH. 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.
64. 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.

65. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2009; 374:1677-1686.
66. Saito T, Watanabe M, Nishida J, Izumi T, Omura M, Takagi T, Fukunaga R, Bandai Y, Tajima N, Nakamura Y, Ito M. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2011; 171:1352-1360.
67. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. N Engl J Med 2007; 356:213-215.
68. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 2001; 414(6865):799-806.
69. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006; 113:1888-1904.
70. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1996; 98:894-898.
71. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. Circulation 2012; 126:753-767.
72. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318-1327.
73. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. Circulation 1997; 96:25-28.
74. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, Costantino S, Osto E, Volpe M, Luscher TF, Cosentino F. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. Circulation Research 2012; 111:278-289.
75. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, Kouroedov A, Delli Gatti C, Joch H, Volpe M, Luscher TF. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. Circulation 2003; 107:1017-1023.
76. Camici GG, Schiavoni M, Francia P, Bachschmid M, Martin-Padura I, Hersberger M, Tanner FC, Pelicci P, Volpe M, Anversa P, Luscher TF, Cosentino F. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:5217-5222.
77. Cosentino F, Francia P, Camici GG, Pelicci PG, Luscher TF, Volpe M. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc prot. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28 (4):622-628.
78. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The „metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 :410-415.
79. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance and roles of inflammation: mechanisms and therapeutic targets. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32 :1771-1776.
80. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. Am J Cardiol 2008; 102:5L-9L.
81. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horvath T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. Circulation 2010; 121:110-122.
82. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med 2007; 262:157-172.
83. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation 2011; 123 :798-813.
84. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. Diabetes Care 2003; 26:2791-2795.
85. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. Circ Res 2006; 98:596-605.
86. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, Dillmann WH. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. JbiolChem 2003; 278:44230-44237.
87. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-1645.
88. Jarajapu YP, Grant MB. The promise of cell-based therapies for diabetic complications: challenges and solutions. Circ Res 2010; 106:854-869.
89. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. 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.
90. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J 1991; 121:293-298.
91. D'Agostino RB Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001; 286:180-187.
92. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. BMJ 2000; 320:676-677.
93. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1292-1293.
94. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, Serrano Borraz V, Serrano Barragan L, Gracia Gimenez R. [Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus]. Aten Primaria 2005; 35: 30-36.
95. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. Circulation 2009; 119:3078-3084.
96. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia 2004; 47:2118-2128.
97. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105:310-315.
98. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, Betteridge DJ, Humphries SE, Hurel SJ. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? EurJCardiovasc Prev Rehabil 2004; 11:521-528.
99. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Rohlfs I, Elosua R, Kannel WB. (Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function). Rev Esp Cardiol 2003; 56:253-261.
100. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborati-

ve Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). Diabetes Care 1999; 22:1667-1671.
101. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001; 101:671-679.
102. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Mehta RL, Byrne CD. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. Diabet Med 2005; 22:554-562.
103. Protopsaltis ID, Konstantinopoulos PA, Kamaratos AV, Melidonis AI. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models. Diabetes Care 2004; 27:277-278.
104. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. Diabetes Care 2008; 31:2038-2043.
105. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. Stroke 1994; 25:40-43.
106. Costa B, Cabre JJ, Martin F, Pinol JL, Basora J, Blade J. [The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population]. Aten Primaria 2005; 35:392-398.
107. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke 2002; 33:1776-1781.
108. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18:393-398.
109. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. Diabetologia 2009;52:2001-2014.
110. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Sorlie P, Diao G, Sharrett AR. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 2006; 166:1368-1373.
111. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. Diabetologia 2004; 47:1324-1330.
112. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, Bilo HJ, Smit AJ. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2009; 52:789-797.
113. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286:421-426.
114. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-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.
115. 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.
116. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. Diabetes Care 2012; 35:1731-1735.
117. 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.
118. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance:an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106:2085-2090.
119. 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.
120. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104:178-188.
121. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, Takbou K, 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.
122. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 301:1547-1555.
123. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerte SB, Salvucci F, Gallotti P, Pujia A, Garzaniti A, Giustina A. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. Intern Emerg Med 2012; 7:257-266.
124. 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 from the American Heart Association. Circulation 2009; 119:3244-3262.
125. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32:1769-1818.
126. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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.
127. NICE Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009. 128. Nield L, Moore HJ, Hooper L, Cruickshank JK, Vyas A, Whittaker V, Summerbell CD. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3:CD004097.
129. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008; 31 Suppl 1:S61-78.
130. Executive summary: Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1:S4-10.

131. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, Reeves RS, Ryan DH, Safford M, Van Dorsten B, Wadden TA, Wagenknecht L, Wesche-Thobaben J, Wing RR, Yanovski SZ. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes Care 2007; 30:1374-1383.
132. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med 2010; 170:1566-1575.
133. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Eng J Med 2004; 351:2683-2693.
134. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. N Engl J Med 2009; 360:859-873.
135. 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.
136. 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, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Eng J Med February 25, 2013
137. Nothlings U, Ford ES, Kroger J, Boeing H. Lifestyle factors and mortality among adults with diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam study*. Journal of Diabetes 2010; 2:112-117.
138. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2006; 49:2618-2626.
139. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am J Epidemiol 2001; 153 :353-362.
140. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010; 33:2692-6.
141. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. Arch Intern Med 2012:1-11.
142. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:1005-1033.
143. 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.
144. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, 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; 305:1790-1709.
145. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. Diabet Med 2007; 24:809-816.
146. 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.
147. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. 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.
148. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298:2654-2664.
149. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362:847-852.
150. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S, Sherman S, Woodcock J. Putting evidence into practice: Smoking cessation BMJ Group 2007.
151. 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.
152. 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.
153. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:854-865.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003; 63:225-232.
159. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2545-2559.
160. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560-2572.
161. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control

and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360:129-139.
162. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, 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.
163. 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.
164. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999; 22:233-240.
165. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215-2222.
166. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340:b4909.
167. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr., Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr., Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Eng J Med 2011; 364:818-828.
168. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Eng J Med 2012; 367 :319-328.
169. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52:2288-2298.
170. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, Craven A, Goyder L, Holman RR, Mant D, Kinmonth AL, Neil HA. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009; 13:iii-iv, ix-xi, 1-50.
171. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. 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.
172. 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.
173. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care 2009; 32:381-386.
174. 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.
175. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. 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. Lancet2005; 366:1279-1289.
176. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1:CD002967.
177. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health: is metformin a case in point? Diabetologia 2005; 48 :2454-2459.
178. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356:2457-2471.
179. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011; 13:221-228.
180. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362:1463-1476.
181. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. Diabetes Metab 2010; 36 Suppl 3:S64-74.
182. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 2:S132-7.
183. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. Diabetes Obes Metab 2005; 7:493-503.
184. 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.
185. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes 2006; 55:3556-3565.
186. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboldi GP, Fuller JH. Trends in hypertension management in Type I diabetes across Europe, 1989/1990-1997/1999. Diabetologia 2002; 45 :1362-1371.
187. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Blood Press 2011; 20: 348-354.
188. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. J Hypertens 2009; 27:441-451.
189. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl 2003; 21 :S25-30.
190. 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.
191. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317:703-713.
192. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575-1585.
193. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S,Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. 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.

194. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1565-1576.
195. 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.
196. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321:412-419.
197. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation 2011; 123:2799-2810.
198. 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.
199. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. Outcomes with nifedipine GITS or Coamilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). Hypertension 2003; 41:431-436.
204. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iiamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, Moloo J, Nwachuku C, Panebianco D, Parish DC, Pressel S, Simmons DL, Thadani U. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005; 165:1401-1409.
205. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359 :1004-1010.
206. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressurelowering limb: effects in patients with type II diabetes. J Hypertens 2008; 26:2103-2111.
207. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010; 56:77-85.
208. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351:1941-1951.
209. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Eng J Med 2012; 367 :2204-2213.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27 :2121-2158.
215. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 10.1093/eur-heartj/eht151. Eur Heart J 2013.
216. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1225-1236.
217. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. Hepatology 2010; 51:679-689.
218. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, Soderlund S, Kahri J, Lundbom N, Lundbom J, Hakkarainen A, Olofsson SO, Orho-Melander M, Boren J. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31:2144-2150.
219. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM, Ruge T, Gilbert M, Fielding BA, Frayn KN, Karpe F. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? Diabetes 2011; 60 :47-55.
220. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. Atherosclerosis 2008; 197:710-717.
221. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16:121-137.
222. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Eliasson B. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18:97-105.
223. Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, Jonasson JM, Eeg-Olofsson K, Sundell KA, Gudbjornsdottir S. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. PLoS One 2011; 6:e18744.

224. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descam ps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011; 32:1345-1361.
225. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123 :2292-2333.
226. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. N Engl J Med 2007; 357:1301-1310.
227. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376:1670-1681.
228. 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.
229. 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 JT, Goff DC Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563-1574.
230. 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.
231. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302:1993-2000.
232. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. Eur Heart J 2011; 32:1409-1415.
233. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366:1267-1278.
234. 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.
235. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48:438-445.
236. 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. JamCollCardiol 2008; 52:255-262.
237. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, 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 analysis of pooled data from 27 clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011; 13:615-628.
238. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. 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.
239. 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.
240. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. 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.
241. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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.
242. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007; 370: 1781-1790.
243. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011; 217Suppl 1:S1-44.
244. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375 :735-742.
245. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011; 305: 2556-2564.
246. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. Lancet 2010; 375:700-701.
247. 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.
248. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:1849-1861.
249. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol 2011; 57:267-272.
250. 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 review and meta-analysis. Lancet 2010; 375:1875-1884.
251. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL,

Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Eng J Med 2007; 357:2109-2122.
252. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Eng J Med 2012; 367:2089-2099. 253. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010; 126:314-345.
254. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunnington C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1787-1794.
255. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011; 365:2255-2267.
256. HPS2-THRIVE.www.Thrivestudy.org (21 August 2013).
257. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. JAMA 2012; 308:804-811.
258. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. Diab Vasc Dis Res 2008; 5:319-335.
259. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007; 357:2482-2494.
260. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2004; 2:1282-1291.
261. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, Averna M, Miccoli R, Di Fulvio P, Ganci A, Pulizzi N, Lattanzio S, Ciabattoni G, Consoli A, Lauro R, Patrono C, Davi G. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2010; 8:828-837.
262. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. NenglJ Med 1990; 322:1769-1774.
263. 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.
264. 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.
265. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L, Trifiro E, Mattiello T, Pitocco D, Liuzzo G, Ghirlanda G, Crea F. 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.
266. 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.
267. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, Avanzini F, Giorda CB, Brero L, Levantesi G, Marelli G, Pupillo M, Iacuitti G, Pozzoli G, di Summa P, Nada E, de Simone G, Dell'Elba G, Amore C, Manarini S, Pecce R, Maione A, Tognoni G, Nicolucci A. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. J Thromb Haemost 2007; 5:2197-2203.
268. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattoscio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without Diabetes. J Thromb Haemost 2012; 10:1220-1230.
269. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Logeart D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. Am Heart J 2012; 164 :600-606 e1.
270. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308:81-106.
271. 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.
272. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008; 337:a1840.
273. 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.
274. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373:1849-1860.
275. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. BMC Med 2006; 4:22.
276. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011; 32:2922-2932.
277. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348:1329-1339.
278. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM, Dimas AP, Steg PG, Topol EJ. 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 [CHA-RISMA] trial). Am J Cardiol2009; 103:1359-1363.
279. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med 2007; 357:2001-2015.
280. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008; 118:1626-1636.

281. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med 2009; 361:1045-1057.
282. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010; 31:3006-3016.
283. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. 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.
284. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
285. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002; 90:625-628.
286. Ng AC, Delgado V, Djaberi R, Schuijf JD, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ, Bax JJ. Multimodality imaging in diabetic heart disease. Curr Probl Cardiol 2011; 36:9-47.
287. van Dieren S, Peelen LM, Nothlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, van der AD, Sluik D, Boeing H, Moons KG, Beulens JW. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2011; 54:264-270.
288. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. Br J Gen Pract 2009; 59:43-48.
289. Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Lauritzen T, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Griffin SJ. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial. Diabet Med 2012; 29:e409-e416.
290. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353:617-622.
291. 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.
292. 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 from the Steno-2 study. Diabetes Care 2008; 31:1510-1515.
293. Abbasi F, Chen YD, Farin HM, Lamendola C, Reaven GM. Comparison of three treatment approaches to decreasing cardiovascular disease risk in nondiabetic insulin-resistant dyslipidemic subjects. Am J Cardiol 2008; 102:64-69.
294. 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.
295. 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.
296. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2006; 27:2969-2974.
297. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J 2004; 25:1990-1997.
298. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W, Kirchberger I, Hormann A, Kuch B. Gender-Specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORAMyocardial Infarction Registry). Am J Cardiol 2010;106 :1680-1684.
299. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1327-1334.
300. 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.
301. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation 2008; 117:2172-2177.
302. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, 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.
303. 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.
304. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. EurHeartJ 2007; 28 :1598-1660.
305. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27:1341-1381.
306. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:2999-3054.
307. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33:2569-2619.
308. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart

D. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31:2501-2555.
309. 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.
310. Kjekshus J, 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.
311. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. CurrMedRes Opin 2010; 26:615-629.
312. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events inhigh-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-153.
313. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, 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.
314. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2010; 31:3040-3045.
315. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. Am J Cardiol 2010; 105:29-35.
316. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71-86.
317. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 360:2176-2190.
318. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:CD005449.
319. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000; 355:773-778.
320. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. Circulation 2008; 117:1018-1027.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. Circulation 2008; 117:2523-2533.
325. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D'Agostino RB, Ruthazer R, Atkins JM, Sayah AJ, Levy MK, Richards ME, Aufderheide TP, Braude DA, Pirrallo RG, Doyle DD, Frascone RJ, Kosiak DJ, Leaming JM, Van Gelder CM, Walter GP, Wayne MA, Woolard RH, Opie LH, Rackley CE, Apstein CS, Udelson JE. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. JAMA 2012; 307:1925-1933.
326. 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.
327. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. 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.
328. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: 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.
329. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997; 314:1512-1515.
330. 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.
331. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX, Yang XC. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2010; 96:1622-1626.
332. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. Diabetes Nutr Metab 2002; 15:456-459.
333. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. Diabetes Nutr Metab 2002; 15:461-465.
334. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. JAMA 2009; 301:1556-1564.
335. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. Heart 2009; 95:721– 727.
336. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). J Am Coll Cardiol 2004; 44:766-774.
337. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. 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.
338. Rana JS, Venkitachalam L, Selzer F, Mulukutla SR, Marroquin OC, Laskey WK, Holper EM, Srinivas VS, Kip KE, Kelsey SF, Nesto RW. Evolution of percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored PTCA (1985-1986) and Dynamic (1997-2006) Registries. Diabetes Care 2010; 33:1976-1982.
339. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360:2503-2515.
340. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes 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.
341. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2010; 55:858-864.
342. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. 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.
343. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, 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.
344. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355:2395-2407.
345. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55:432-440.
346. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360:961-972.
347. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. 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.
348. 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.
349. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Murphy E, Ward H, Miller L, Kiesz S, Barbiere C, Lewis D. 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.
350. 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.
351. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Eng J Med 2012; 366:1467-1476.
352. Kim WJ, 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.
353. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetzanos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J 2012; 33:606-613.
354. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet 2012; 379:1393-1402.
355. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Eng J Med 2012; 367:2375-2384.
356. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, Appelwick J, Muratov V, Sleeper LA, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ. 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 2012.
357. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernandez C, Fernandez-Aviles F, Macaya C. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. Circulation 2005; 112: 2175-2183.
358. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schalij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. BMJ 2008; 337:a1331.
359. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, Selzer F, Holper EM, Abbott JD, Laskey WK, Williams DO, Smith C, Anderson WD, Lee JS, Srinivas V, Kelsey SF, Kip KE. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1:139-147.
360. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yaqub M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A, Simonton CA, Sudhir K, Stone GW. 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.
361. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Kaltoft A, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen A, Aaroe J, Thayssen P, Krusell LR, Christiansen EH, Botker HE, Kristensen SD, Ravkilde J, Madsen M, Sorensen HT, Rasmussen K, Thuesen L, Lassen JF. 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.
362. 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.
363. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in

patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358:2205-2217.
364. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. 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.
365. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. Ann Thorac Surg 2012; 94:710-715.
366. 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 Thor Surg 2013; 95 :862-869.
367. Locker C, Mohr R, Lev-Ran O, Uretzky G, Frimerman A, Shaham Y, Shapira I. Comparison of bilateral thoracic artery grafting with percutaneous coronary interventions in diabetic patients. Ann Thorac Surg 2004; 78:471-475.
368. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and non-diabetic patients undergoing cardiac surgery. Circulation 2008; 118:113-123.
369. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, 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.
370. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4993-5002.
371. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamuro A, Sakanoue Y, Ito A, Yanagi S, Shimeno K, Waseda K, Yamasaki M, Fitzgerald PJ, Ikeno F, Honda Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). JACC Cardiovasc Interv 2009; 2:524-531.
372. 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.
373. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. Circulation 2009; 120:2529-2540.
374. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K, Dawkins KD, Kappetein AP. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. Ann Thorac Surg 2011; 92:2140-2146.
375. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2010; 105:373-377.
376. Seferovic Mitrovic JP, Seferovic PM, Vujisic Tesic B, Petrovic M, Ristic AD, Lalic K, Jotic A, Tesic M, Giga V, Milic N, Singh S, Lalic NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. Int J Cardiol 2012; 156:219-221.
377. 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.
378. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care 2004; 27:699-703.
379. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. Prog Cardiovasc Dis 2010; 53:45-51.
380. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001; 161:996-1002.
381. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012; 55:2154-2162.
382. 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.
383. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. Eur Heart J 2008; 29:1224-1240.
384. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Diabetes Metab 1997; 23:213-218.
385. 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. European journal of heart failure 2007; 9(10):1051-7.
386. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, Persson H, Ryden L, Eriksson MJ. 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.
387. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1943-1949.
388. 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 JEcho-cardiog 2009; 10:165– 193.
389. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis 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.
390. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42:914-922.
391. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J. 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.
392. 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.
393. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, Torp-Pedersen C. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43:771-777.
394. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ,

Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K. Mortality and morbidity 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.

395. 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.
396. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinicaltrials. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1529-1538.
397. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360:752-760.
398. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349:1893-1906.
399. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362:772-776.
400. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362:1477-1490.
401. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with 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.
402. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353:9-13.
403. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-1658.
404. Wlodarczyk JH, Keogh A, Smith K, McCosker C. CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. Heart Lung Circ 2003; 12:94-102.
405. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. 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.
406. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol 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.
407. MacDonald MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJ. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. Curr Heart Fail Rep 2009; 6:126-132.
408. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126:955-959.
409. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. JAMA 1997; 278:40-43.
410. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. Am J Hypertens 2005; 18:731-737.
411. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709-717.
412. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. N Engl J Med 2000; 342:132.
413. 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.
414. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376:875-885.
415. 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 ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines 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.
416. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352:225-237.
417. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. J Heart Lung Transplant 2006; 25:1024-1042.
418. 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 Thor Surg 2012; 93:699-704.
419. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, Kellerer M, Marx N, Meier JJ, Schumm-Draeger PM, Bramlage P, Tschope D. 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.
420. 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.
421. Aguilar D, Chan W, 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.
422. 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.
423. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treat-

ment 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.
424. 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.
425. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368:1096-1105.
426. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357:28-38.
427. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006; 12:694-699.
428. Swedberg K, Komajda M, Bo hm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. 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. 2012. J Am Coll Cardiol. 2012; 59:1938-1945
429. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285:2370-2375.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271:840-844.
434. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr., Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet 2009; 373:739-745.
435. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. Diabetes Care 2009; 32:1851-1856.
436. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. Eur Heart J 2009; 30:1128-1135.
437. 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.
438. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69:546-554.
439. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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.
440. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012; 14:1385-1413.
441. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131:492-501.
442. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:1903-1912.
443. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(20):2066-78.
444. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
445. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364:806-817.
446. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med 2011; 365:981-992.
447. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med 2011; 365:883-891.
448. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138:1093-1100.
449. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345:1473-1482.
450. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J2001; 22:1374-1450.
451. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. Am Heart J 1998; 136:205-212.
452. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation 2003; 107:2096-2101.
453. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. Lancet 1999; 354:1968-1969.
454. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. Circulation 1995; 91:2591-2595.
455. 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.
456. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclero-

sis Risk in Communities study. Acta Diabetol 2010; 47 (Suppl 1):161-168.
457. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J 2008; 29:1377-1385.
458. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. HeartRhythm 2010; 7:1396-1403.
459. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With 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 of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management 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.
460. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. Q J Med 1991; 79:495-502.
461. Forsen A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, Sundkvist G. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. Diabet Med 2004; 21:852-858.
462. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. J Endocrinol Invest 2004; 27:175-181.
463. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K+ channel remodelling. Clin Exp Pharmacol Physiol 2002; 29:132-137.
464. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. The Quarterly Journal of Medicine 1980; 49:95-108.
465. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. Diabetologia 2000; 43:561-570.
466. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. Diabetologia 1991; 34:182-185.
467. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia 2009; 52:42-45.
468. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol 2000; 86:309-312.
469. Valensi P, Extramiana F, Lange C, Cailleau M, Haggui A, Maison Blanche P, Tichet J, Balkau B. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. Diabet Med 2011; 28:440-449.
470. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G. Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes Care 2005; 28:668-674.
471. Barthel P, Bauer A, Muller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M, Schmidt G. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. Diabetes Care 2011; 34:1833-1837. 472. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003; 26:1895-1901.
473. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:240-245. 474. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetes Care 2008; 31:556-561.
475. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsiou A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic 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.
476. 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.
477. Criqui MH. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. Vasc Med 2001; 6:3–7.
478. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. Hypertension 1992; 19:717-720.
479. 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.
480. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr., Bommer W, Price TR, 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.
481. 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.
482. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr., Liau CS, Wilson PW, Steg PG. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. Eur Heart J 2009; 30:2318-2326.
483. 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.
484. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. Eur Heart J 2009; 30:834-839.
485. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. Eur J Vasc Endo-vasc Surg 2000; 19:174-177.
486. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006; 152:27-38.

487. 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.
488. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). AmJPrev Med 2005; 29:68-74.
489. 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.
490. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home versus center based physical activity programs in older adults. CochraneDatabaseSystRev 2005; 1: CD004017.
491. 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.
492. 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.
493. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. Am J Cardiol 2001; 87:1284-1286.
494. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with 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.
495. 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.
496. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. Circulation 2003; 108:1655-1661.
497. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH. Chapter V: Diabetic foot. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; 42:S60-74.
498. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 241 :2035-2038.
499. 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.
500. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001; 32:2559-2566.
501. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998; 351:1379-1387.
502. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. 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.
503. 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.
504. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med 1984; 310:356-360.
505. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. JamSoc Nephrol 2009; 20:1813-1821.
506. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. Diabetes 2010; 59:1853-1860.
507. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin 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.
508. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, Ranganathan G, Wirostko B, Pleil A, Mitchell P. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009; 32:2307-2313.
509. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, Chew EY. Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. Diabetes Care 2012.
510. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res 2010; 107:1058-1070.
511. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, White NH, Danis RP, Davis MD, Hainsworth D, Hubbard LD, Nathan DM. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Arch Intern Med 2011; 171:412-420.
512. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, Mc GTSA, Grobbee DE, Stolk RP. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009; 52:2027-2036.
513. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr., Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363:233-244.
514. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr., Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010; 376:419-430.
515. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1995; 113:36-51.
516. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009; 151:11-20, W3-4.
517. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009; 361:40-51.
518. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannipieri M, 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.
519. 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.
520. 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.

521. 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.
522. 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.
523. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl Jmed 2001; 345:851-860.
524. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N. 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.
525. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, 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.
526. Herz M, Gaspari F, Perico N, Viberti G, Urbanowska T, Rabbia M, Wieczorek Kirk D. Effects of high dose aleglitazar on renal function in patients with type 2 diabetes. Int J Cardiol 2011; 151:136-142.
527. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesaniemi YA, Gebski VJ, Scott RS, Keech AC. 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.
528. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Aiello LM, Aiello LP. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. Nat Rev Endocrinol 2010; 6:494-508.
529. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009; 361:2019-2032.
530. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2003; 26:226-229.
531. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010; 33:2399-2405.
532. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011; 118:615-625.
533. Frampton JE. Ranibizumab: in diabetic macular oedema. Drugs 2012; 72:509-523.
534. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. CochraneDatabase Syst Rev 2001; 4:CD003267.
535. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2:CD003417.
536. 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.
537. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. 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.
538. 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.
539. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2:CD000011.
540. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120:713-719.
541. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health ServRes 2007; 7:55.
542. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2005; 55:305-312.
543. Aschner P, LaSalle J, McGill M. The team approach to diabetes management: partnering with patients. Int J Clin Pract Suppl 2007:22-30.
544. 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.
545. 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.
546. Berra K. Does Nurse Case Management Improve Implementation of Guidelines for Cardiovascular Disease Risk Reduction? J Cardiovasc Nurs 2011; 26:145-167.