



## Препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за лечение на диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания, разработени в колаборация с EASD

**Работна група за лечение на диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания към Европейското дружество по кардиология (ESC) в колаборация с Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD).**

**Автори/Членове на работната група: Lars Rydén\*** (Председател на работната група за лечение на диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания, ESC) (Швеция), **Peter J. Grant\*** (Председател на работната група на EASD) (Обединено кралство), **Stefan D. Anker** (Германия), **Christian Berne** (Швеция), **Francesco Cosentino** (Италия), **Nicolas Danchin** (Франция), **Christi Deaton** (Обединено кралство), **Javier Escaned** (Испания), **Hans-Peter Hammes** (Германия), **Heikki Huikuri** (Финландия), **Michel Marre** (Франция), **Nikolaus Marx** (Германия), **Linda Mellbin** (Швеция), **Jan Ostergren** (Швеция), **Carlo Patrono** (Италия), **Petar Seferovic** (Сърбия), **Miguel Sousa Uva** (Португалия), **Marja-Riita Taskinen** (Финландия), **Michal Tendera** (Полша), **Jaakko Tuomilehto** (Финландия), **Paul Valensi** (Франция), **Jose Luis Zamorano** (Испания).

**Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Берлин Хеми АГ.**

**Комитет за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) към ESC: Jose Luis Zamorano** (Председател) (Испания), **Stephan Achenbach** (Германия), **Helmut Baumgartner** (Германия), **Jeroen J. Vax** (Холандия), **Héctor Bueno** (Испания), **Veronica Dean** (Франция), **Christi Deaton** (Обединено кралство), **Çetin Erol** (Турция), **Robert Fagard** (Белгия), **Roberto Ferrari** (Италия), **David Hasdai** (Израел), **Arno W. Hoes** (Холандия), **Paulus Kirchhof** (Германия, Обединено кралство), **Juhani Knuuti** (Финландия), **Philippe Kolh** (Белгия), **Patrizio Lancellotti** (Белгия), **Ales Linhart** (Чешка република), **Petros Nihoyannopoulos** (Обединено кралство), **Massimo F. Piepoli** (Италия), **Piotr Ponikowski** (Полша), **Per Anton Sirnes** (Норвегия), **Juan Luis Tamargo** (Испания), **Michal Tendera** (Полша), **Adam Torbicki** (Полша), **Witold Wijns** (Белгия), **Stephan Windecker** (Швейцария).

**Рецензенти: Guy De Backer** (Review Coordinator) (Belgium), **Per Anton Sirnes** (CPG Review Coordinator) (Norway), **Eduardo Alegria Ezquerro** (Spain), **Angelo Avogaro** (Italy), **Lina Badimon** (Spain), **Elena Baranova** (Russia), **Helmut Baumgartner** (Germany), **John Betteridge** (UK), **Antonio Ceriello** (Spain), **Robert Fagard** (Belgium), **Christian Funck-Brentano** (France), **Dietrich C. Gulba** (Germany), **David Hasdai** (Israel), **Arno W. Hoes** (Netherlands), **John K. Kjekshus** (Norway), **Juhani Knuuti** (Finland), **Philippe Kolh** (Belgium), **Eli Lev** (Israel), **Christian Mueller** (Switzerland), **Ludwig Neyses** (Luxembourg), **Peter M. Nilsson** (Sweden), **Joep Perk** (Sweden), **Piotr Ponikowski** (Poland), **Željko Reiner** (Croatia), **Naveed Sattar** (UK), **Volker Schächinger** (Germany), **André Scheen** (Belgium), **Henrik Schirmer** (Norway), **Anna Strömberg** (Sweden), **Svetlana Sudzhaeva** (Belarus), **Juan Luis Tamargo** (Spain), **Margus Viigimaa** (Estonia), **Charalambos Vlachopoulos** (Greece), **Robert G. Xuereb** (Malta).

**Редатори: доц. д-р Вера Сиракова – кардиолог в УМБАЛ „Св. Марина“ – ДКЦ, Варна, доц. д-р Йото Йотов – Началник втора кардиологична клиника УМБАЛ „Св. Марина“ Варна и Председател на работната група по ехокардиография на Дружеството на кардиолозите в България.**

\*Автори за кореспонденция: Двамата председатели имат еднакъв принос за документа. Председател към ESC: Проф. Lars Rydén, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Solna SE-171, 76 Stockholm, Sweden, Tel: +46 8 5177 2171, Fax: +46 8 34 49 64, Email: lars.ryden@ki.se; Председател към EASD: Проф. Peter J. Grant, Division of Cardio-vascular & Diabetes Research, University Of Leeds, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, United Kingdom. Tel: +44 113 343 7721, Fax: +44 113 343 7738, Email: p.j.grant@leeds.ac.uk  
Други звена към ESC, участвали в разработването на настоящия документ:

Асоциации: Асоциация за спешни сърдечно-съдови грижи (Acute Cardiovascular Care Association, ACCA), Европейска асоциация за сърдечно-съдова образна диагностика (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI), Европейска асоциация за сърдечно-съдова превенция и рехабилитация (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR), Европейска асоциация за перкутанти сърдечно-съдови интервенции (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI), Европейска ритъмна асоциация (European Heart Rhythm Association, EHRA), Асоциация по сърдечна недостатъчност (Heart Failure Association (HFA))

Работни групи по: коронарна патофизиология и микроциркулация, тромбоза, сърдечно-съдова хирургия  
Съвети по: Сърдечно-съдови грижи и свързани професии (Cardiovascular Nursing and Allied Professions), Съвет по кардиологична практика (Council for Cardiology Practice), Съвет по първични сърдечно-съдови грижи (Council on Cardiovascular Primary Care), Сърдечно-съдова образна диагностика (Cardiovascular Imaging)

Препоръките на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) се публикуват само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от препоръките на ESC не може да бъде превеждана или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи при изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC и EASD, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат предвид при изработване на своята клинична оценка. Препоръките обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи при конкретните пациенти при консултиране на съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, на настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването им.

Формулярите, съдържащи данни за авторите и рецензентите са достъпни на уебсайта на ESC website [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Публикувано он-лайн: 30 август 2013 г.

**Ключови думи** препоръки • захарен диабет • сърдечно-съдови заболявания • нарушен глюкозен толеранс • поведение спрямо пациента • превенция • епидемиология • прогноза • диагностика • рискови фактори • фармакологично лечение • коронарни интервенции

## Съдържание

1. Въведение.....	05
2. Увод.....	06
3. Нарушен глюкозен метаболизъм и сърдечно-съдови заболявания .....	08
3.1. Определение, класификация и диагноза.....	08
3.2. Епидемиология.....	09
3.3. Скрининг за нарушения на глюкозния метаболизъм.....	10
3.4. Нарушения на глюкозния метаболизъм и сърдечно-съдови заболявания.....	11
3.5. Забавяне на преминаването към захарен диабет тип 2.....	12
3.6. Препоръки за диагностика на нарушенията на глюкозния метаболизъм .....	13
4. Молекулярна основа на сърдечно-съдовите заболявания при захарен диабет.....	13
4.1. Сърдечно-съдов континуум при захарен диабет .....	13
4.2. Патофизиология на инсулиновата резистентност при захарен диабет тип 2.....	13
4.3. Ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и съдово възпаление.....	13
4.4. Макрофагелна дисфункция.....	14
4.5. Атерогенна дислипидемия.....	14
4.6. Коагулация и функция на тромбоцитите.....	14
4.7. Диабетна кардиомиопатия.....	15
4.8. Метаболитен синдром.....	16
4.9. Ендотелни прогениторни клетки и съдово възстановяване.....	16
4.10. Заключение.....	16
5. Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с дисгликемия.....	16
5.1. Инструменти за оценка на риска при лица без захарен диабет.....	16
5.2. Оценка на сърдечно-съдовия риск при предиабет.....	16
5.3. Инструменти за оценка на риска при лица със захарен диабет.....	16
5.4. Оценка на риска въз основа на биомаркери и образни изследвания.....	17
5.5. Празници в познанията.....	17
5.6. Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при диабет.....	18
6. Превенция на сърдечно-съдовите заболявания при пациенти с диабет.....	18
6.1. Начин на живот.....	18
6.1.1. Диета.....	18
6.1.2. Физическа активност.....	19
6.1.3. Тютюнопушене.....	19
6.1.4. Празници в познанията.....	19
6.1.5. Препоръки за промяна на начина на живот при диабет.....	20

6.2. Глюкозен контрол.....	20
6.2.1. Микроваскуларни увреждания (ретинопатия, нефропатия, невропатия).....	20
6.2.2. Макроваскуларни увреждания (засягане на мозъчните, коронарните и периферните артерии).....	20
6.2.3. Средносрочни ефекти на гликемичния контрол.....	20
6.2.4. Дългосрочни ефекти на гликемичния контрол.....	21
6.2.5. Гликемични цели.....	21
6.2.6. Понижаващи глюкозата средства.....	22
6.2.7. Специални съображения.....	23
6.2.8. Празници в познанията.....	24
6.2.9. Препоръки за гликемичен контрол при диабет.....	24
6.3. Артериално налягане.....	24
6.3.1. Цели на лечението.....	25
6.3.2. Лечение на повишеното артериално налягане.....	25
6.3.3. Заключение.....	26
6.3.4. Празници в познанията.....	26
6.3.5. Препоръки за контрол на артериалното налягане при диабет.....	26
6.4. Дислипидемия.....	26
6.4.1. Патофизиология.....	26
6.4.2. Епидемиология.....	27
6.4.3. Лечение на дислипидемията.....	27
6.4.4. Празници в познанията.....	29
6.4.5. Препоръки за контрол на дислипидемията при диабет.....	30
6.5. Тромбоцитна функция.....	30
6.5.1. Aspirin.....	30
6.5.2. P2Y12-рецепторни блокери.....	31
6.5.3. Празници в познанията.....	31
6.5.4. Препоръки за антитромбоцитна терапия при пациенти с диабет.....	31
6.6. Многофакторен подход.....	32
6.6.1. Принципи на многофакторния подход.....	32
6.6.2. Празници в познанията.....	32
6.6.3. Препоръки за многофакторен контрол на риска при диабет.....	33
7. Поведение при стабилна и нестабилна коронарна болест при пациенти с диабет.....	33
7.1. Оптимално медикаментозно лечение при пациенти с хронична коронарна болест и диабет.....	33
7.1.1. Бета-адренергични блокери.....	34
7.1.2. Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.....	34
7.1.3. Лекарства, понижаващи липидите.....	34
7.1.4. Нитрати и блокери на калциевите канали.....	34
7.1.5. Ivabradine.....	34
7.1.6. Антитромбоцитни и антитромботични средства (вж. също раздели 6.5. и 7.2.).....	35

7.1.7	Глюкозен контрол при остри коронарни синдроми.....	35
7.1.8	Празнини в познанията .....	36
7.1.9	Препоръки за поведение при пациенти със стабилна и нестабилна коронарна болест и диабет.....	36
7.2.	Реваскуларизация .....	36
7.2.1	Миокардна реваскуларизация при стабилна и нестабилна нестабилна неастибилна коронарна болест.....	37
7.2.2	Видове интервенции: коронарен байпас срещу перкутанна интервенция .....	38
7.2.3	Специфични аспекти на перкутанната и хирургичната реваскуларизация при захарен диабет.....	39
7.2.4	Миокардна реваскуларизация и понижаващо глюкозата лечение .....	40
7.2.5	Празнини в познанията .....	40
7.2.6	Препоръки при коронарна реваскуларизация при пациенти с диабет.....	40
8.	Сърдечна недостатъчност и диабет .....	41
8.1.	Разпространение и честота на сърдечната недостатъчност при захарен диабет тип 2 и на захарния диабет тип 2 при сърдечна недостатъчност .....	41
8.2.	Захарен диабет и сърдечна недостатъчност: заболяемост и смъртност.....	42
8.3.	Фармакологично лечение на сърдечната недостатъчност при захарен диабет тип 2.....	42
8.4.	Немедикаментозно лечение на сърдечната недостатъчност при захарен диабет.....	43
8.5.	Понижаващо глюкозата лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност .....	43
8.6.	Празнини в познанията.....	44
8.7.	Препоръки за лечение на сърдечната недостатъчност при захарен диабет.....	44
9.	Аритмия: предсърдно мъждене и внезапна сърдечна смърт.....	45
9.1.	Захарен диабет и предсърдно мъждене .....	45
9.2.	Внезапна сърдечна смърт.....	46
9.3.	Празнини в познанията.....	47
9.4.	Препоръки за лечение на аритмиите при пациенти със захарен диабет .....	48
10.	Периферна и мозъчно-съдова болест .....	48
10.1.	Периферно-съдова болест .....	48
10.2.	Заболяване на артериите на долните крайници.....	49
10.3.	Заболяване на каротидната артерия .....	51
10.4.	Празнини в познанията .....	52
10.5.	Препоръки за лечение на периферно-съдовата .....	52
11.	Микроангиопатия на ретината и бъбрека.....	52
11.1.	Патофизиология на микроангиопатията.....	53
11.2.	Лечение и лечебни цели.....	53
11.3.	Празнини в познанията .....	54
11.4.	Препоръки за лечение на микроангиопатиите при захарен диабет .....	54
12.	Пациент-центрирано лечение.....	54
12.1.	Общи положения.....	54
12.2.	Празнини в познанията .....	55
12.3.	Препоръки относно пациент-центрираното лечение при захарен диабет .....	55
13.	Литература.....	56

## Съкращения и акроними

АКБ	аорто-коронарен байпас
ЗД	захарен диабет
ЗДТ1	захарен диабет тип 1
ЗДТ2	захарен диабет тип 2
ИР	инсулинова резистентност
ИБС	исхемична болест на сърцето
ККС	коронарен калциев скор
МетС	метаболитен синдром
МИ	миокарден инфаркт
НГГ	нарушена глюкоза на гладно
НГТ	нарушен глюкозен толеранс
ОГТТ	орален глюкозо-толерансен тест
ОКС	остър коронарен синдром
ПАБ	периферна артериална болест
ПГ	плазмена глюкоза
ПГГ	плазмена глюкоза на гладно
2hПГ	плазмена глюкоза 2 часа след обременяване
ССЗ	сърдечно-съдови заболявания
СС-риск	сърдечно-съдов риск
СЗО	Световна здравна организация
СМК	свободни мастни киселини
ТМИ	тиха миокардна исхемия
АВІ	индекс глезен-мишница
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE-I	инхибитори на ангиотензин превръщащия ензим
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
ACTIVE W	Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events Warfarin
ADA	Американска диабетна асоциация
ADDITION	Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care
ADP	аденозиндифосфат
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Pre-terax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
AF	предсърдно мъждене
AGEs	крайни продукти на напреднало гликозилиране
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	аполипопротеин
ARB	ангиотензин – рецепторни блокери

ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities	EUROASPIRE	European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation	EUROPA	EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	FDA	Food and Drug Administration
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival	FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
AVERROES	Apixaban VERsus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES	FINDRISC	FINnish Diabetes Risk SCore
AWESOME	Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation	FREEDOM	Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes	GFR	скорост на гломерулната филтрация
BEST	BEta blocker STroke trial	GIK	glucose-insulin-potassium
BMS	bare-metal stent	GLP-1	glucagon-like peptide-1
CABG	coronary artery bypass graft surgery	GLUT-4	glucose transporter 4
CAC	coronary artery calcium	HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (.65), Drugs/ alcohol concomitantly (1 point each)
CAPRIE	Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events	HbA <sub>1c</sub>	гликиран хемоглобин A <sub>1c</sub>
CARDia	Coronary Artery Revascularization in Diabetes	HDL	високоплътности липопротеини
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	HDL-C	холестерол във високоплътностните липопротеини
CETP	cholesterylester transfer protein	HI-5	Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	cardiac failure, hypertension, age ≥75 (doubled), diabetes, stroke (doubled)-vascular disease, age 65 – 74 and sex category (female)	HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
CHADS <sub>2</sub>	cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled)	HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance	HOT	Hypertension Optimal Treatment
CHARM	Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity	HPS	Heart Protection Study
CI	доверителен интервал	HPS-2-THRIVE	Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study	HR	отношение на риска
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial	IMMEDIATE	Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival	IMPROVE-IT	IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
COX-1 and 2	цикло-оксигеназа 1 и 2	INR	международно нормализирано отношение
CTT	Cholesterol Treatment Trialists	IRS-1	инсулин рецепторен субстрат-1
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment
DECODE	Diabetes Epidemiology: COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe	LDL	ниско-плътности липопротеини
DES	медикамент-излъчващ стент	LDL-C	холестерол в ниско-плътностните липопротеини
DETECT-2	The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for T2DM and IGT	Lp a	липопротеин а
DIABHYCAR	Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril	MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
DIAMOND	Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide	MAIN	
DIG	Digitalis Investigation Group	COMPARE	Revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous
DIGAMI	Diabetes and Insulin – Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure
DIRECT	Diabetic REtinopathy Candesartan Trials	MRA	антагонисти на минералкортикоидните рецептори
DPP-4	дипептидил – пептидаза-4		
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications		
eNOS	ендотелна азотен окис синтаза		
EPC	ендотелни прогениторни клетки		
ERFC	Emerging Risk Factor Collaboration		



N-ER	ниацин
NAPDH	никотинамид аденин динуклеотид фосфат
NDR	National Diabetes Register
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
NNT	необходим брой лекувани пациенти
NO	азотен окис
NOAC	нови орални антикоагуланти
NYHA	New York Heart Association
OAT	Occluded Artery Trial
OGTT	орален глюкозотолерансен тест
OMT	оптимално медикаментозно лечение
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
ORIGIN	Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial
PAD	периферна артериална болест
PAI-1	инхибитор на активатора плазминогена
PCI	percutaneous coronary intervention
PG	плазмена глюкоза
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinases
PKC	protein kinase C
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes trial
PPAR $\alpha$	пероксизом пролифератор - активен рецептор $\alpha$
PPAR $\gamma$	пероксизом пролифератор - активен рецептор $\gamma$
PREDIMED	Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet
PROActive	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
RAAS	ренин-ангиотензин-алдостеронова система
RAGE	рецептор за крайни продукти на напреднало гликозилиране
RCT	рандомизирано контролно проучване
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
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	реактивни кислородни радикали
RRR	намаление на релативния риск

SCORE <sup>®</sup>	The European Systematic Coronary Risk Evaluation
SGLT2	sodium–glucose co-transporter-2
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SMI	тиха миокардна исхемия
SR-B	scavenger receptor B
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction STEMI ST-elevation myocardial infarction
SYNTAX	SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
TACTICS-TIMI 18	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction
TIA	преходна исхемична атака
tPA	тъканен активатор на плазминогена
TRL	богати на триглицериди липопротеини
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Administration Diabetes Trial
VEGF	съдов ендотелен растежен фактор
VKA	антагонисти на витамин K
VLDL	липопротеини с много ниска плътност
WHO	Световна Здравна Организация

## 1. Въведение

Това е втори опит на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), които обединяват усилията си за изработване на препоръки за поведение при захарен диабет (ЗД), предиабет и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), с цел подпомагане на клиницистите и другите здравни специалисти при вземане на клинични решения. Все по-ясната връзка между ЗД и ССЗ подтикна тези две организации да си сътрудничат при изготвянето на ръководство с практическо значение и за двете страни, като първото бе публикувано през 2007 г. Има мнения, че са издадени твърде много ръководства, но бързото развитие през последните пет години както на базисната, така и на клиничната наука в тази област направи наложително осъвременяването на съществуващите досега препоръки.

Процесът на изработване на настоящите препоръки е описан и може да бъде открит на <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. Накратко казано, EASD и ESC излъчват председатели, които да представляват всяка от организациите и да ръководят дейността на работната група. Членовете се избират според техния опит с оглед конкретните аспекти на препоръките, специалисти с водеща позиция в съответната област, както и с цел да бъдат отразени различията в съвременна Европа. Всеки член декларира евентуален конфликт на интереси съгласно изискванията на European Heart House, достъпни на адрес: <http://www.escardio.org/guidelines>. Членовете на работната група обикновено работят по двойки, като препоръките на ESC се разработват, имайки предвид общоприетите класове и нива, показани по-долу, с цел тяхната пълнота и последователност (Таблицы 1 и 2).

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

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

Първоначалните предложения се обсъждат на заседания на работните групи с последваща ревизия и коментар от Комитета за практически ръководства (Committee for Practice Guidelines) към ESC и The EASD Panel for Overseeing Guidelines and Statements .

Препоръките са плод на часове тежък труд, положен доброволно и безвъзмездно от членовете на работните групи, на администрацията, на арбитрите и надзорните комитети на двете организации. Надяваме се, че това огромно усилие е довело до създаването на препоръки, които ще осигурят по-добро разбиране на връзката между тези две сложни състояния и ще се превърнат в достъпно и полезно средство в процеса на вземане на клинични решения като внесат допълнителна яснота и създадат основа за подобряване на лечението на пациентите.

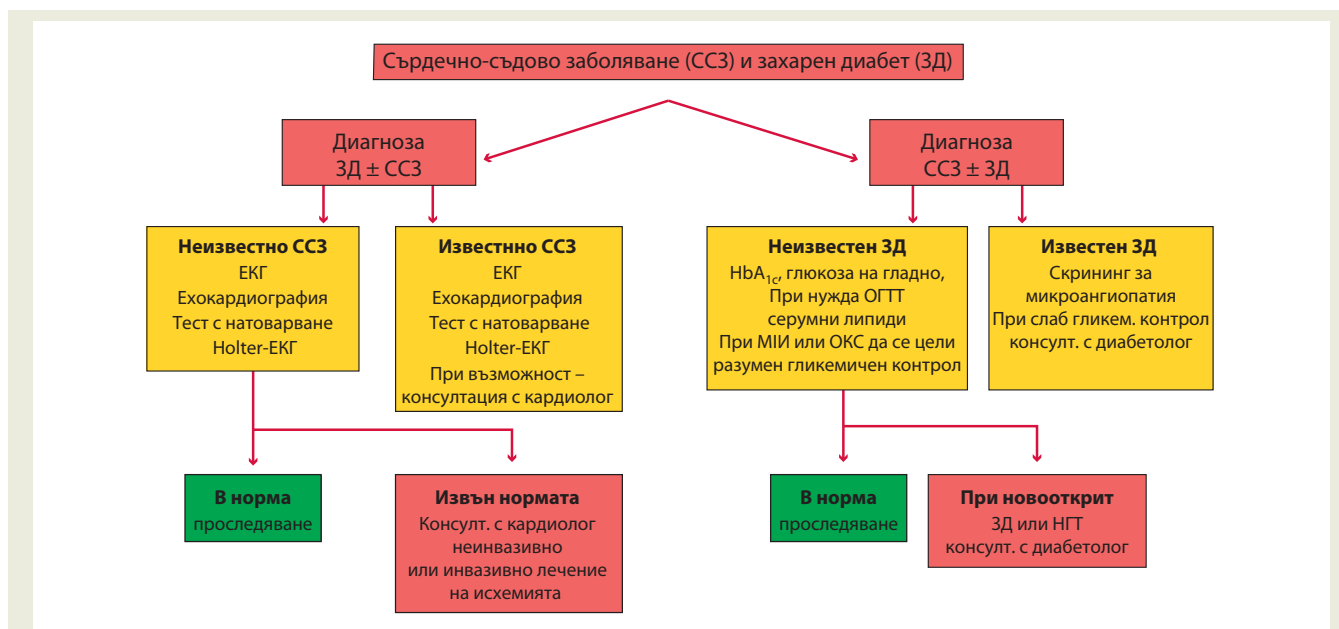
При разработване на препоръките са интегрирани резултатите от най-новите проучвания и са създадени програми за обучение и реализация на препоръките.

За разпространението на препоръките са създадени джобни версии, компендиуми с най-важните послания, както и електронна версия за дигитална апликация (за смарт-

фон и др.). Тези версии са съкратени, така че при нужда трябва да се прави справка с пълната версия, която е със свободен достъп на уебсайта на ESC.

## 2. Увод

В резултат на нарастващата честота на ЗД в световен мащаб през 2011 г. има около 360 милиона диабетици, от които над 95% – с тип 2 (ЗДТ2). Предполага се, че до 2030 г. броят им ще нарасне до 552 милиона, като близо половината няма да знаят за заболяването си. Освен това има основания да се приеме, че допълнителни 300 милиона души са с риск да развият ЗДТ2, като показатели за риска са хипергликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс (НГТ), гестационен диабет и еугликемична инсулинова резистентност (ИР).<sup>1</sup> По-голямата част от случаите с ЗДТ2 възникват в условията на „западния стил“ на живот с богата на мазнини диета и намалена физическа активност, които водят до повишена честота на затлъстяване, ИР, компенсаторна хиперинсулинемия и в крайна сметка – до недостатъчност на бета-клетките и ЗДТ2. Съчетанието на съдови рискови фактори с ИР, често означавано като метаболитен синдром, генерира схващането, че сърдечно-съдовият риск се изявява рано, преди развитието на ЗДТ2. От друга страна силната връзка между хипергликемията и микроангиопатията (ретинопатия, нефропатия, невропатия) показва, че рискът за тяхното развитие се изявява едва когато се прояви истинската хипергликемия. Това схващане подчертава прогресиращия характер на ЗДТ2 и асоциирания сърдечно-съдов риск, който поставя специфични предизвикателства през отделните етапи от живота на диабетика. Ефектите от напредването на възрастта, съпътстващите заболявания и проблемите на специфичните групи болни създават необходимостта от индивидуален подход за справяне с риска, като на пациента се предостави съществена възможност за участие в лечебния процес.



**Фигура 1:** Алгоритъм за изследвания, очертаващ принципите за диагноза и поведение при сърдечно-съдово заболяване (CC3) при пациенти със захарен диабет (ЗД), при основна диагноза ЗД или основна диагноза CC3. Препоръчаните изследвания трябва да се назначават съгласно индивидуалните нужди и клиничната оценката, а не да се считат за задължителни за всички пациенти. ОКС – остър коронарен синдром; ПГГ – плазена глюкоза на гладно; HbA<sub>1c</sub> – гликиран хемоглобин A<sub>1c</sub>; НГТ – нарушен глюкозен толеранс; МИ – миокарден инфаркт, ОГТТ – орален глюкозотолерансен тест.

В света – и в частност в Европа – се наблюдават различия в клиничната картина на диабета и неговите усложнения в зависимост от демографски и културни особености. През последните 20 години в Средния Изток, азиатската част на Тихоокеанския басейн и части от Северна и Южна Америка се наблюдава голямо повишение на честотата на диабета; същата тенденция се наблюдава и при европейските популации. Все повече се разбира значението на особеностите, свързани с пола и расата и по-специално със ЗД при жените-включително епигенетични фактори и *in utero*-въздействия на незаразни заболявания. Смята се, че през 2011 г. в Европа е имало приблизително 60 милиона възрастни диабетици, като диагнозата е била известна при половината от тях. Последниците от диабета за сърдечно-съдовото здраве на тези пациенти и тяхното потомство са голямо предизвикателство за общественото здравеопазване – факт, за който агенциите по здравеопазване се опитват да дадат максимална гласност.

ЗД и CC3 се развиват успоредно с метаболитни нарушения, които отразяват и предизвикват съдови изменения. Повече от половината от смъртността и голяма част от заболяемостта при диабетиците са свързани със CC3, което налага диабетолозите и кардиолозите да обединят усилията си в изследването и лечението на тези състояния (Фигура 1). В същото време това стимулира организации като ESC и EASD да работят заедно. Настоящите препоръки са резултат от тази успешна колаборация.

Целта на препоръките е чрез холистичен подход да даде информация за настоящите възможности за превенция и справяне с различните проблеми, които диабетът поставя пред сърцето и съдовете. Като описваме механизмите на заболяването, се надяваме да дадем средство за обучение,

а като описваме новостите в терапията – алгоритъм за оптимална и индивидуализирана грижа за пациента. Подчертаваме, че тези препоръки третират поведението при съчетание между ЗД и CC3 (или риск от такива), а не при всяко от двете заболявания поотделно. Това е важно, тъй като лекарите, които ежедневно се грижат за тези пациенти обикновено са диабетолози, кардиолози или общопрактикуващи. Когато се налага по-задълбочен анализ на специфични проблеми, трябва да бъде потърсена допълнителна информация в подробните препоръки по съответния въпрос, издадени от различните професионални организации като ESC, Европейското дружество по атеросклероза и EASD, напр. поведение при остър коронарен синдром, коронарни интервенции, хиперлипидемия, глюкозо-понижаваща терапия.

Председателите възприемат като привилегия гласуването им доверие да създадат тези препоръки, работейки с някои от най-признатите експерти в областта. Бихме искали да благодарим на всички членове на работните групи, които отдадоха много от своето време и знания, на рецензентите, които значително допринесоха за окончателното оформление, както и на всички членове на комитетите към ESC и EASD, които контролираха проекта. Благодарим и на групата от European Heart House, по-специално за помощта оказана от Catherine Després, Veronica Dean и Nathalie Cameron. Стокхолм и Лийдс, април 2014 г.

Lars Ryden и Peter Grant

**Таблица 3: Сравнение между диагностичните критерии на СЗО за 2006 г. и тези на Американската диабетна асоциация за периода 2003 – 2011 г. и за 2012 г.**

Диагноза/изследване	СЗО 2006 <sup>3</sup> – 2011 г. <sup>7</sup>	ADA 2003 и 2012 г. <sup>5,6</sup>
<b>Диабет</b> HbA <sub>1c</sub>	<b>Може да се използва</b> Ако е изследван, $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	<b>Препоръчва се</b> $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
ПГГ	<b>Препоръчва се</b> $\geq 7.0$ mmol/L ( $\geq 126$ mg/dL)	$\geq 7.0$ mmol/L ( $\geq 126$ mg/dL)
2hПГ	<b>или</b> $\geq 11.1$ mmol/L ( $\geq 200$ mg/dL)	<b>или</b> $\geq 11.1$ mmol/L ( $\geq 200$ mg/dL)
<b>НГТ</b>		
ПГГ	$< 7.0$ mmol/L ( $< 126$ mg/dL)	$< 7.0$ mmol/L ( $< 126$ mg/dL)
2hПГ	$\geq 7.8$ – $< 11.1$ mmol/L ( $\geq 140$ – $< 200$ mg/dL)	<b>Не се изисква</b> Ако е изследвана 7.8–11.0 mmol/L (140–198 mg/dL)
<b>НГГ</b>		
ПГГ	6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
2hПГ	<b>Ако е изследвана,</b> $< 7.8$ mmol/L ( $< 140$ mg/dL)	--

ПГГ – ниво на глюкозата на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс; НГГ – нарушени нива на глюкоза на гладно;  
2hПГ – ниво на глюкоза на 2-ия час след натоварването.

### 3. Нарушен глюкозен метаболизъм и сърдечно-съдови заболявания

#### 3.1. Определение, класификация и диагноза

ЗД представлява състояние, което се дефинира с повишено ниво на кръвната глюкоза. Класификацията на ЗД се основава на препоръките на Световната Здравна Организация (WHO, СЗО) и Американската диабетна асоциация (ADA).<sup>2-6</sup> Гликираният хемоглобин A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) се препоръчва като диагностичен тест за ЗД<sup>7,8</sup>, но има критики относно неговата чувствителност – стойности  $< 6.5\%$  не изключват ЗД, който може да бъде установен чрез изследване на кръвната захар<sup>7-10</sup> (виж раздел 3.3.). Идентифицирани са четири основни етиологични типа ЗД: тип 1 (ЗДТ1), ЗДТ2, „други специфични типове“ ЗД и „гестационен ЗД“ (Таблица 3).<sup>2</sup>

**Диабет тип 1** се характеризира с недостиг на инсулин поради разрушаване на бета-клетките на панкреаса, който прогресира до абсолютен инсулинов дефицит. ЗДТ1 е типичен за млади, слаби индивиди, проявява се с полиурия, жажда, загуба на тегло и склонност към кетоацидоза. ЗДТ1 обаче може да възникне във всяка възраст, понякога с бавна прогресия. В този случай на латентен автоимунен ЗД у възрастни (LADA) инсулиновата зависимост се развива в продължение на няколко години. Лица с автоантитела срещу протеините на бета-клетките на панкреаса, напр. глутамат-декарбоксилаза, протеин тирозин фосфатаза, транспортни протеини за инсулин или цинк, могат да развият остро възникваща или бавно прогресираща инсулинова зависимост<sup>12,13</sup>. Автоантителата срещу бета-клетките на панкреаса са маркер за ЗДТ1, въпреки че не се откриват при всички пациенти и намаляват с възрастта. В сравнение с другите етноси и географски региони ЗДТ1 е най-чест при лицата от кавказката раса.<sup>14</sup>

**Таблица 4: Гранични стойности на глюкозата за диагноза на ЗД, нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно при изследване на кръв, различна от стандарта – венозна плазма**

Диагноза	Вен. плазма <sup>a</sup> mmol/L (mg/dL)	Вен. кръв mmol/L (mg/dL)	Капил. кръв mmol/L (mg/dL)
НГГ–ПГГ	6.1 (110)	5.0 (90)	5.6 (101)
НГГ–2hПГ	7.8 (140)	6.5 (117)	7.2 (130)
Диабет–ПГГ	7.0 (126)	5.8 (104)	6.5 (117)
Диабет–2hПГ	11.1 (200)	9.4 (169)	10.3 (185)

ПГГ – плазмена глюкоза на гладно; НГГ – нарушени нива на глюкоза на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс; 2hПГ – нива на плазмената глюкоза на 2-ия час след обременяването.

<sup>a</sup>Стандарт.

**Диабет тип 2** се характеризира с комбинация от инсулинова резистентност и недостатъчност на бета-клетките в съчетание със затлъстяване (предимно абдоминално) и заседнал начин на живот – главни рискови фактори за ЗДТ2. Инсулиновата резистентност и нарушената първа фаза на инсулиновата секреция причиняват постпрандиална хипергликемия, която характеризира ранния стадий на ЗДТ2. Следва нарушение на втората фаза на инсулиновия отговор и персистираща хипергликемия на гладно.<sup>15,16</sup> ЗДТ2 обикновено се развива след средната възраст и засяга над 90% от възрастните със ЗД. С увеличаване честотата на затлъстяването сред младите и сред неевропейските популации се наблюдава спадане на възрастта на възникване на ЗДТ2.

**Гестационният диабет** се развива по време на бременност. В повечето случаи угликемичното състояние се



възстановява след раждането, но съществува повишен риск от развитие на ЗДТ2 в бъдеще. Метаанализи показват, че последващата прогресия до ЗД е значително по-честа след гестационен диабет.<sup>17</sup> Канадско проучване установява, че вероятността от развитие на ЗД след гестационен такъв е 4% на 9-ия месец и 19% на 9-та година след раждането.<sup>18</sup>

**Другите специфични типове диабет** включват: (1) единични генетични мутации, водещи до редки форми на ЗД, като диабет на зрялата възраст у млади; (2) ЗД вследствие на други патологични състояния или заболявания (панкреатит, травма или хирургични интервенции на панкреаса) и (3) лекарствено или химично предизвикан ЗД.

**Нарушенията на глюкозния метаболизъм**, известни като нарушена глюкоза на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), често се означават като „предиабет“ и отразяват естествената прогресия от нормогликемия до ЗДТ2. НГТ може да се разпознае само по резултатите от оралния глюкозотолерансен тест (ОГТТ): плазмено ниво на глюкозата на 2-ия час след натоварването (2hПГ)  $\geq 7.8$  и  $< 11.1$  mmol/L ( $\geq 140$  and  $< 200$  mg/dL). Стандартизираният ОГТТ се провежда сутрин на гладно (8-14 часа след последното хранене). Кръвни проби се вземат преди и 120 мин. след приемане в продължение на 5 мин. на 75 г глюкоза разтворена в 250-300 мл вода (времето се отчита от момента на започване на поемането).

**Актуални клинични критерии на СЗО и Американската диабетна асоциация.**<sup>3,8</sup> Критериите на СЗО се основават на нивата на плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) и на втория час (2hПГ). ОГТТ се препоръчва при липса на явна хипергликемия.<sup>3</sup> ADA препоръчва изследването на HbA<sub>1c</sub> и гликемията на гладно и провеждането на ОГТТ в посочения ред.<sup>8</sup> Аргументите за предпочитане на ПГГ или HbA<sub>1c</sub> пред 2hПГ се отнасят основно до приложимостта на метода. Предимствата и недостатъците от изследването на глюкозата и HbA<sub>1c</sub> са обобщени в доклад на СЗО от 2011 г.<sup>7</sup> и все още са обект на обсъждане (виж раздел 3.3). Възприетите от СЗО и ADA диагностични критерии (Таблица 3) за нива на хипергликемия са сходни за НГТ, но се различават за НГГ. Според ADA границата за НГГ е 5.6 mmol/L (101 mg/dL),<sup>8</sup> докато СЗО препоръчва 6.1 mmol/L (110 mg/dL).<sup>3</sup>

С цел стандартизация, се препоръчва изследване на нивото на глюкозата във венозна плазма.<sup>3,8</sup> Изследването на цялостна венозна кръв показва по-ниски нива с 0.5 mmol/L (9 mg/dL) в сравнение с плазмените. Тъй като често се използва капилярна кръв, е важно е да се подчертае, че капилярните стойности могат да се различават повече от плазмените след натоварване, отколкото на гладно. Скорошно сравнително изследване показва, че граничните стойности за ЗД, НГГ и НГТ се различават при венозна и капилярна кръв, което е показано на Таблица 4.<sup>19</sup>

Класификацията зависи от това дали се използва само ПГГ или се комбинира с 2hПГ. Лица с НГГ могат да имат НГТ или дори ЗД, ако бъдат изследвани посредством ОГТТ. ПГГ в норма отразява способността за подържане на адекватна базална инсулинова секреция в комбинация с хепатална инсулинова чувствителност, която е достатъчна да контролира освобождаването на глюкоза от черния дроб. Нормални нива на глюкозата след натоварване предполагат адекватна инсулинов секреторен отговор и инсулинова чувствителност на периферните тъкани. Важно е да се обърне внимание на аналитичния метод при интерпретация на резултатите. Това се отнася, както за определянето на глюкозата, така и на HbA<sub>1c</sub>.

## 3.2. Епидемиология

По преценка на Международната диабетна федерация през 2011г. (Таблица 5) 52 милиона европейци между 20 и 79 годишна възраст са имали ЗД и тази бройка ще нарасне до над 64 милиона до 2030 г.<sup>1</sup> През 2011 г. 63 милиона европейци са имали НГТ. Общо 281 милиона мъже и 317 милиона жени по света са починали от ЗД през 2011 г., повечето поради ССЗ. Медицинските грижи за диабетиците в Европа се оценяват на около 75 милиарда евро и се предвижда да нарастнат до 90 милиарда до 2030 г.

Проблемът при диагностицирането на ЗДТ2 е липсата на единен биологичен маркер – освен постпрандиалните плазмени нива на глюкозата – който да разграничава НГГ, НГТ и ЗДТ2 от нормалния глюкозен метаболизъм. ЗДТ2 се развива след продължителен период на еугликемична ИР, която с прогресирането на бета-клетъчната недостатъчност преминава в явен ЗД с повишен риск от съдови усложнения. Настоящата дефиниция на ЗД се основава на нивата на глюкозата, при които се развива ретинопатия, но макроваскуларните усложнения като коронарна, мозъчно-съдова и периферна артериална болест (ПАБ) се появяват по-рано и често са вече налице при диагностицирането на ЗДТ2. Над 60% от хората със ЗД развиват ССЗ, които са по-сериозни и скъпо струващи усложнения от ретинопатията. Така че рискът от ССЗ следва да има приоритет при определяне на праговите стойности на хипергликемията, които трябва да бъдат преоценени именно на базата на този риска.

**Таблица 5: Бреме на ЗД в Европа за 2011 г. и прогноза за 2030 г.<sup>1</sup>**

Показател	2011	2030
<b>Обща популация (в милиони)</b>	896	927
Възрастни (20–79 год.; в милиони)	651	670
<b>ЗД (20–79 years)</b>		
Разпространение в Европа (%)	8.1	9.5
Брой пациенти със ЗД (милиона)	52.6	64.0
<b>НГТ (20–79 years)</b>		
Регионална честота (%)	9.6	10.6
Брой с НГТ (милиона)	62.8	71.3
<b>Тип 1 ЗД при деца (0–14 год.)</b>		
Брой със ЗД Тип 1 (хиляди)	115.7	–
Новодиагностицирани/година (хиляди)	17.8	–
<b>Смъртност от ЗД (20–79 год.)</b>		
Брой починали мъже (хиляди)	281.3	–
Брой починали жени (хиляди)	316.5	–
<b>Разходи за здравни грижи при ЗД (20 – 79 год., Европа)</b>		
Обща стойност (милиарда Евро)	75.1	90.2

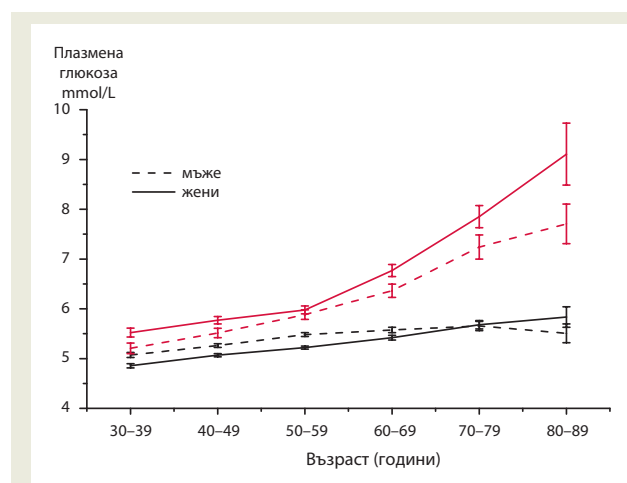
ЗД – захарен диабет; НГТ-нарушен глюкозен толеранс.

The Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) (Фигура 2) дава информация за нарушенията на глюкозния метаболизъм сред европейските популации.<sup>20</sup> Ограничените данни за HbA<sub>1c</sub> сред тези популации показват по-голямо несъответствие в сравнение с резултатите от ОГТТ,<sup>21</sup> но тези данни не са потвърдени от резултатите на Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for T2DM и IGT (DETECT-2), които ще бъдат разгледани в раздел 3.3.<sup>22</sup> Сред европейците честотата на ЗД нараства с възрастта и при двата пола. Така < 10% от хората под 60 години, 10 – 20% между 60 и 69 години и 15 – 20% над 70 години имат диагностициран ЗД; като в допълнение още толкова имат асимптоматичен ЗД, който се открива при скрининг.<sup>20</sup> Това означава, че по време на цялата продължителност на живота, рискът от ЗД за европейците е 30 – 40%. Честотата на НГТ също нараства линейно от около 15% на средна възраст до 35 – 40% при възрастните европейци. Дори HbA<sub>1c</sub> нараства с възрастта и при двата пола.<sup>23</sup>

### 3.3. Скрининг за нарушения на глюкозния метаболизъм

Захарният диабет тип 2 може да не се изяви със специфични симптоми в продължение на много години, което обяснява защо половината от случаите със ЗДТ2 остават недиагностицирани за известно време.<sup>20,23</sup> Не се препоръчва популационно изследване на кръвната захар с оглед определяне на СС-риск поради липса на категорични доказателства, че прогнозата за ССЗ свързани със ЗДТ2, може да бъде под-

брана чрез ранна диагностика и лечение.<sup>24,25</sup> Скрининг за хипергликемия с оглед уточняване на СС-риск се препоръчва при високорисковите пациенти. Проучването ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study on Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care) даде доказателства, че рискът от ССЗ е нисък при хора със ЗДТ2, установен чрез скрининг. Скринингът все пак може да улесни намаляването на СС-риск, а ранното установяване на диабета може да забави прогресията на микроангиопатията; в това се състои ползата от скрининг за ЗДТ2.<sup>26</sup> Установяването на лицата с НГТ е полезно, тъй като повечето от тях по-късно ще развият ЗДТ2 и тази прогресия би могла да бъде забавена чрез промяна на начина на живот.<sup>27-31</sup> Диагнозата ЗД обикновено се основава на нивата на глюкозата, които се свързват с риск от развитие по-скоро на микро-, отколкото на макроваскуларно увреждане. Изследването DETECT-2 анализира резултатите на 44 000 души от 9 проучвания в 5 държави.<sup>22</sup> Заключение е, че съчетанието от HbA<sub>1c</sub> >6.5% (48 mmol/L) и ПГГ >6.5 mmol/L (117 mg/dL) е по-подходящо отколкото препоръките на ADA<sup>6</sup> и СЗО<sup>7</sup> – а именно, че при скрининг в общата популация HbA<sub>1c</sub> >6.5% е достатъчен за диагностициране на ЗД, като само при стойности между 6.0 и 6.5% е необходимо изследване и на ПГГ. Възраженията спрямо тази позиция са подробно разгледани от Hare и съавт.<sup>32</sup> Използването на тези критерии е проблемно при бременност, яйчникова кистоза,<sup>33</sup> хемоглобинопатия и остри заболявания. Освен това вероятността за от фалшиво-отрицателни резултати е голяма, ако в азиатска популация се опитваме да установим ЗД само с изследване на ПГГ и/или



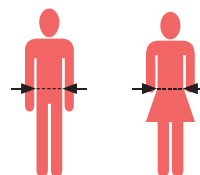
**Фигура 2:** Средни концентрации на ПГГ (двете долни линии) и 2hПГ (двете горни линии) (95% доверителни интервали са показани с вертикалите) сред 13 европейски популационно-базиран кохорти, включени в изследването DECODE.<sup>20</sup> Средните стойности на 2hПГ се повишават особено след 50-годишна възраст. Жените имат значително по-високи средни нива на 2hПГ от мъжете, разлика, която става по-изразена след 70 години. Средните ПГГ се покачват слабо с възрастта. ПГГ – ниво на глюкозата на гладно; 2hПГ-ниво на глюкозата на 2-ия час след обременяване.

#### Определяне на риска от диабет тип 2

##### Заградете вярното за Вас и съберете точките.

- 1. Възраст**
  - 0 т. Под 45 год.
  - 2 т. 45-54 год.
  - 3 т. 55-64 год.
  - 4 т. Над 64 год.
- 2. Индекс на телесна маса**
  - 0 т. под 25 kg/m<sup>2</sup>
  - 1 т. 25-30 kg/m<sup>2</sup>
  - 3 т. над 30 kg/m<sup>2</sup>
- 3. Обиколка на талията (под ребрата - на нивото на пъпа)**

	МЪЖЕ	ЖЕНИ
0 т.	под 94 см	под 80 см
3 т.	94-102 см	80-88 см
4 т.	над 102 см	над 80-88 см
- 4. Ежедневно 30 мин. физическа активност на работа или в свободното време (включително обичайната дневна дейност)**
  - 0 т. Да
  - 2 т. Не
- 5. Колко често консумирате олодове, зеленчуци, зърнени храни?**
  - 0 т. Всеки ден
  - 1 т. Не всеки ден
- 6. Приемали ли сте някога редовно антихипертензивни медикаменти?**
  - 0 т. Не
  - 2 т. Да
- 7. Имали ли сте някога повишени нива на кръвна захар (напр. при профилактичен преглед, при боледуване, по време на бременност)?**
  - 0 т. Не
  - 5 т. Да
- 8. Имате ли родственици със захарен диабет (тип 1 или тип 2)?**
  - 0 т. Не
  - 3 т. Да: дядо, баба, чичо, леля, първи братовчед, но не родител, брат, сестра, дете
  - 5 т. Да: родител, брат, сестра, собствено дете



- 4. Ежедневно 30 мин. физическа активност на работа или в свободното време (включително обичайната дневна дейност)**
  - 0 т. Да
  - 2 т. Не

- 5. Колко често консумирате олодове, зеленчуци, зърнени храни?**
  - 0 т. Всеки ден
  - 1 т. Не всеки ден

Рисков скор	
<input type="checkbox"/>	Рискът от развитие на захарен диабет (ЗД) тип 2 през следващите 10 години е:
Под 7	Нисък: 1 от 100 ще развие захарен диабет
7-11	Слабо повишен: 1 от 25 ще развие ЗД
12-14	Умерен: 1 от 6 ще развие ЗД
15-20	High: 1 от 3 ще развие ЗД
Над 20	Много висок: 1 от 2 ще развие ЗД

Изготвил проф. Jaakko Tuomilehto, Отдел Обществено здраве, University of Helsinki, и др. Jaana Lindström, MFS, Национален институт за обществено здраве

**Фигура 3:** FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) за определяне на 10-годишния риск за диабет тип 2 у възрастни. (Модифици. по Lindstrom и съавт.<sup>36</sup> достъпна на: [www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english)).

HbA<sub>1c</sub> без ОГТТ.<sup>34</sup> Проучване сред испанци с висок риск, т.е. >12/26 пункта според FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), показва, че при ОГТТ 8.6% имат недиагностициран ЗДТ2, докато само 1.4% имат HbA<sub>1c</sub>>6.5% и това налага допълнително прецизиране на ползата от HbA<sub>1c</sub> като основен диагностичен тест при определени популации.<sup>9</sup> Остават противоречия относно употребата на HbA<sub>1c</sub> за установяване на недиагностициран ЗД в контекста на коронарно заболяване и контролиране на СС-риск<sup>7-10,32</sup>, въпреки че има доказателства, че HbA<sub>1c</sub> в границите на 6.0 – 6.5% изисква промяна в начина на живот и контролиране на индивидуалните рискови фактори, а допълнителни данни за 2hПГ не биха повлияли това поведение.

Подходът за ранна диагноза на ЗДТ2 и другите нарушения на глюкозния метаболизъм включва: (1) изследване на ПГ или HbA<sub>1c</sub> с цел точното определяне на ЗДТ2 и нарушената глюкозна регулация; (2) уточняване на вероятността за ЗДТ2 чрез демографски и клинични показатели и предварителни лабораторни тестове и (3) събиране чрез въпросници на информация за наличието на етиологични рискови фактори за ЗДТ2. И при трите подхода е необходимо изследване на гликемията, за да може да бъде уточнено дали има ЗДТ2 или други нарушения на глюкозния метаболизъм. Вторият и третият подход представляват лесен начален скрининг, който може значително да ограничи броя на лицата, при които допълнително да бъдат определени гликемията и другите рискови фактори за ССЗ. Все пак такъв лесен подход за първоначален скрининг може да намали броя на лицата, които следва да бъдат подложени на допълнителни изследвания. Вторият подход е подходящ за лица със съществуващо ССЗ и жени с гестационен ЗД, докато третият е по-подходящ за общата популация и за лица с наднормено тегло/затлъстяване.

Разработени са няколко модела за определяне на риска за развитие на ЗД. Както посочва един скоршен систематичен обзор, повечето от тях работят добре и е без значение кой точно инструмент ще бъде използван.<sup>35</sup> The FINnish Diabetes Risk Score ([www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english)) е най-често използваният за скрининг на риска за ЗД в Европа (Фигура 3).

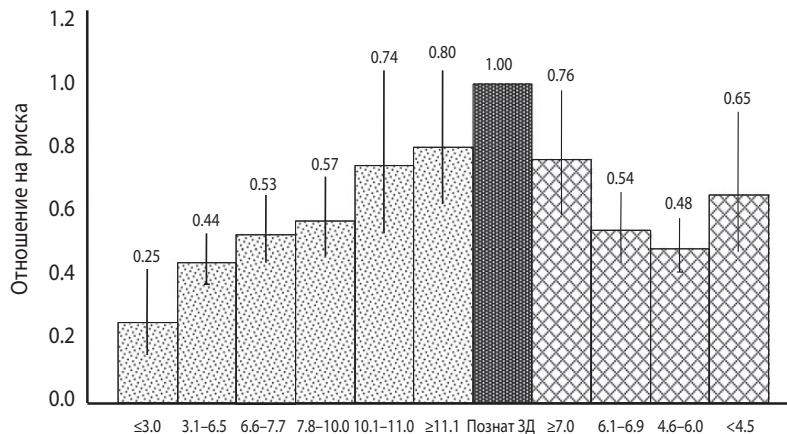
Този инструмент, достъпен на почти всички европейски езици, предсказва 10-годишния риск за ЗД Т2 – в т.ч. асимпто-

матичен ЗД и НГГ – с 85% точност<sup>36,37</sup>. Той е валидиран в повечето европейски популации. Необходимо е лицата да бъдат разпределени в три различни сценария (1) обща популация; (2) лица с отклонения (напр. затлъстяване, хипертония, фамилна анамнеза за ЗД) и (3) пациенти с преобладаваща СС-патология. В общата популация и при лицата с отклонения, е подходящо като начало да се започне с FINDRISC или друга скор-система за ЗД и след това лицата с високи резултати да бъдат изследвани чрез ОГТТ или комбинация от HbA<sub>1c</sub> и ПГГ.<sup>36,37</sup> При пациентите със ССЗ няма нужда от изследване със скор-система за риск от диабет, а трябва да се направи ОГТТ в случаите, когато HbA<sub>1c</sub> и/или ПГГ не са категорични, тъй като тези лица биха могли да имат ЗД и той да бъде установен единствено чрез повишението на 2hПГ.<sup>38-41</sup>

### 3.4. Нарушения на глюкозния метаболизъм и сърдечно-съдови заболявания

Недиагностицираният ЗДТ2 и другите нарушения на глюкозния метаболизъм са рисков фактор за ССЗ. Най-убедителното доказателство за подобна връзка е предоставено от проучването DECODE, което анализира няколко европейски кохортни изследвания, базирани на резултатите от ОГТТ.<sup>42-44</sup> Установена е повишена смъртност сред лицата със ЗД и НГГ на базата на повишена 2hПГ, но не и сред лицата с НГГ. Високите стойности на 2hПГ имат предиктивна стойност за общата и сърдечно-съдова смъртност след корекция за другите рискови фактори, докато изолираното повишение на ПГГ няма предиктивна стойност след корекция за 2hПГ. Най-висока сърдечно-съдова смъртност е наблюдавана при лица с НГГ, особено при тези с нормална ПГГ.<sup>44</sup> Връзката между 2hПГ и смъртността е линейна, но такава зависимост не се наблюдава при ПГГ (Фигура 4).

Няколко проучвания показват, че покачането на HbA<sub>1c</sub> се асоциира с повишен риск от ССЗ.<sup>45-47</sup> Проучвания, които сравняват трите гликемични параметъра – ПГГ, 2hПГ и HbA<sub>1c</sub> – едновременно за смъртност и риск от ССЗ, показа-



**Фигура 4:** Отношение на риска и 95% доверителен интервал (вертикали) за СС- смъртност при различните нива на ПГГ (ромбоидна маркировка) и 2hПГ (маркировка на точки), спрямо вече диагностициран ЗД (черна колонка) като референтна категория. Данните са коригирани за възраст, пол, кохорти, индекс на телесна маса, систолно артериално налягане, общ холестерол и тютюнопушене (адаптирано по източници<sup>42,43</sup>). СС – сърдечно-съдова; ЗД – захарен диабет; ПГГ – плазмена глюкоза на гладно; 2hПГ – плазмена глюкоза на 2-ия час след наобременяване.

**Таблица 6: Превенция на ЗДТ2 чрез промяна в начина на живот – доказателства**

Проучване	Подход	Пациенти (бр.)	Проследяване (години)	RRR <sup>a</sup> (%)
Da-Qing China <sup>62</sup>	Диета	130	6	31
	Физическа активност (ФА)	141		46
	Диета + ФА	126		42
	Контрола	133		
Diabetes Prevention Study Finland <sup>27</sup>	Диета + ФА Контрола	265 257	3.2	58
US Diabetes Prevention Program Outcomes Study, USA <sup>28</sup>	Диета + ФА	1079	2.8	58
	Metformin	1073		31
	Плацебо	1082		
Indian Diabetes Prevention Study India <sup>31</sup>	Начин на живот	133	2.5	29
	Metformin	133		26
	Начин на живот + metformin	129		28
	Контрола	136		
Japanese trial in men with IGT Japan <sup>66</sup>	Диета + ФА Контрола	102 356	4	67
Study of lifestyle-intervention and IGT Maastricht study The Netherlands <sup>29</sup>	Диета + ФА	74	3	58
	Контрола	73		
European Diabetes Prevention Study Newcastle, UK <sup>30</sup>	Диета + ФА Контрола	51 51	3.1	55
Zensharen <sup>b</sup> Study Japan <sup>31</sup>	Диета + ФА	330	3	44
	Контрола	311		

IGT – нарушен глюкозен толеранс; RRR – намаляване на релативния риск.

<sup>a</sup>Данните за намаляването на абсолютния риск също би имало стойност, но не са представени в част от тези изследванията.

<sup>b</sup>The Zensharen Study включва лица с НГГ, докато останалите – с НГТ.

ват, че асоциацията е изразена по-силно за 2hПГ и че рискът, наблюдаван при ПГГ и HbA<sub>1c</sub>, не е сигнификантен след корекция за ефекта на 2hПГ.<sup>48,49</sup>

Жените с новодиагностициран ЗДТ2 имат по-висок относителен риск за СС-смърт в сравнение с мъжете.<sup>20,50-52</sup> Изследване на влиянието на пола върху смъртността от исхемична болест на сърцето (ИБС) показва, че общият относителен риск (съотношението на риска при жените спрямо този при мъжете) е 1.46 (95% CI 1.21–1.95) при лица със ЗД и 2.29 (95% CI 2.05–2.55) при такива без диабет, което показва, че добре известната полово-зависима разлика при ИБС намалява при ЗД.<sup>53</sup> В метаанализ на 37 проспективни кохортни проучвания ( $n = 447\,064$  случая със ЗД) за определяне на полово-свързания риск от фатална ИБС се доказва по-висока смъртност сред пациенти със ЗД, отколкото сред тези без (съответно 5.4 срещу 1.6%).<sup>54</sup> Относителният риск сред лицата с или без ЗД е сигнификантно по-висок при жените (HR 3.50; 95% CI 2.70– 4.53) отколкото при мъжете (HR 2.06; 95% CI 1.81–2.34). Така половата разлика в риска за ССЗ сред общата популация е много по-ниска при лица със ЗД, като причината за това още не е изяснена. Скорошно британско проучване – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) доказва по-неблагоприятното въздействие на ЗД per se върху затлъстяването, понижението на артериалното налягане, липидите, ендотелната дисфункция и системното възпаление при жените в сравнение с мъжете, което може би допринася за по-високия относителен риск от ИБС.<sup>55</sup> Също така изглежда

да, че за да развият ЗД жените трябва да натрупат повече телесно тегло и следователно повече да променят рисковия си статус в сравнение с мъжете.<sup>56</sup>

### 3.5. Забавяне на прогресията към захарен диабет тип 2

Нездравословният хранителен режим и заседналият начин на живот са много важни за развитието на ЗДТ2.<sup>57,58</sup> Според Европейските препоръки за превенция на ЗДТ2<sup>59</sup> рандомизирани клинични проучвания доказват, че промени в начина на живот, включващи умерена загуба на тегло и увеличена физическа активност, възпрепятстват или забавят прогресията към ЗД у лица с висок риск и НГТ. Затова лицата с висок риск за ЗДТ2 и тези с установен НГТ трябва да получат съвети относно начина си на живот (Таблица б). Наскоро бе разработено ръководство с практически съвети за здравния персонал.<sup>60</sup> Привидно по-малкото намаляване на риска в проучванията при индийци и китайци вероятно се дължи на по-високата честота на ЗДТ2 при тези популации; понижението на абсолютния риск е поразително сходно във всички проучвания: приблизително 15 – 20 случая на 100 пациенто-години. Изчислено е, че за превенция на един случай със ЗД е необходима промяна в начина на живот на 6.4 високо-рискови лица за средно 3 години. Следователно методът е високо ефективен.<sup>31</sup> Дванадесет-годишно проследяване сред мъже с НГТ, участвали в



Malmö Feasibility Study<sup>61</sup>, показва, че общата смъртност в групата с предходна интервенция по отношение начина на живот е по-ниска (и сходна с тази на мъжете с нормален глюкозен толеранс) в сравнение с тази при мъжете, получили „обичайни грижи“ (6.5 срещу 14.0 на 1000 пациенто-години; P – 0.009). При участниците с НГТ в групата със 6-годишна промяна на начина на живот в китайското Da Qing проучване 20 год. по-късно персистираща понижена честота на ЗДТ2 и несигнификантна редукция със 17% за смъртността от ССЗ в сравнение с контролите.<sup>62</sup> Освен това, коригираната честота на тежка ретинопатия е с 47% по-ниска в групата с интервенция в сравнение с контролната, което се обяснява с понижена честота на ЗДТ2.<sup>63</sup> По време на 7-годишно проследяване на лицата, участвали във Finnish DPS Study,<sup>27</sup> е установено значително и запазващо се намаление в честотата на ЗДТ2 у лицата, участвали в промяната на начина на живот (за средно 4 год.). При 10-годишно проследяване общата смъртност и честотата на ССЗ в интервенционната и контролната групи не се различават, но участниците в DPS, които в началото са имали НГТ, имат по-ниска обща смъртност и честота на ССЗ в сравнение с тези във Финландска популационно-базирана кохорта от лица с НГТ.<sup>64</sup> По време на 10-годишно проследяване на участниците в US Diabetes Prevention Programme Outcomes Study честотата на ЗДТ2 в групата с променен начин на живот остава по-ниска от тази на контролната група.<sup>65</sup>

### 3.6. Препоръки за диагноза на нарушенията на глюкозния метаболизъм

Диагноза на нарушенията на глюкозния метаболизъм			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф.с
Препоръчва се диагнозата на диабета да се базира на комбинация от HbA <sub>1c</sub> и ПГГ или на ОГТТ, ако остава съмнение.	I	B	2-5, 8, 10
Препоръчва се ОГТТ да се използва за диагнозата на НГТ.	I	B	2-5, 8, 10
Препоръчва се скринингът за евент. ЗДТ2 при лица със ССЗ да започва с HbA <sub>1c</sub> и ПГГ, а ОГТТ да се прибави, ако HbA <sub>1c</sub> и ПГГ не са категорични.	I	A	36-41
Да се отдели специално внимание на приложението на превантивни мерки у жени с нарушения на глюкозния метаболизъм.	IIa	C	-
Препоръчва се лицата с висок риск за ЗДТ2 да получат подходящи съвети за начина на живот с оглед редукция на риска от ЗД.	I	A	59, 60

ССЗ – сърдечно-съдово заболяване; ЗД – захарен диабет; ПГГ – плазмени нива на глюкозата на гладно; HbA<sub>1c</sub> – гликиран хемоглобин А1с; НГТ – нарушен глюкозен толеранс; ОГТТ – орален глюкозотолерансен тест; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2.

<sup>a</sup>Клас на препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни данни в подкрепа на нивото на доказателственост.

## 4. Молекулярна основа на сърдечно-съдовите заболявания при захарен диабет

### 4.1. Сърдечно-съдов континуум при захарен диабет

Захарният диабет тип 2 се характеризира с продължителна ИР, компенсаторна хиперинсулинемия и променлива степен на повишение на ПГ, в съчетание с множество сърдечно-съдови рискови фактори и развитие на макроваскуларна болест преди диагностицирането му (Фигура 5). Началното нарушение на глюкозния метаболизъм се характеризира с прогресивно понижаване на инсулиновата чувствителност и повишаване на нивата на глюкозата, които обаче остават по-ниски от диагностичния праг за ЗДТ2 – състояние, известно като НГТ.

Патофизиологичният механизъм, подкрепящ концепцията за „гликемичния континуум“ в спектъра от НГТ, НГТ, ЗД и ССЗ, ще бъде разгледан в следващите раздели. Развитието на ССЗ у лица с ИР е прогресиращ процес, който се характеризира с ранна ендотелна дисфункция и съдово възпаление с натрупване на моноцити, образуване на пенести клетки с последващо образуване на липидни петна. В продължение на годините това води до формирането на атеросклеротична плака, която, в условията на повишена възпалителна активност става нестабилна, руптурира и води до образуване на оклузивен тромб. Атеромите при лица със ЗД имат по-голямо липидно ядро, повече възпалителни промени и тромби в сравнение с тези при лица без ЗД. Тези промени се развиват в продължение на 20 – 30 години и отразяват молекулярните нарушения при нелекувана ИР и ЗДТ2.

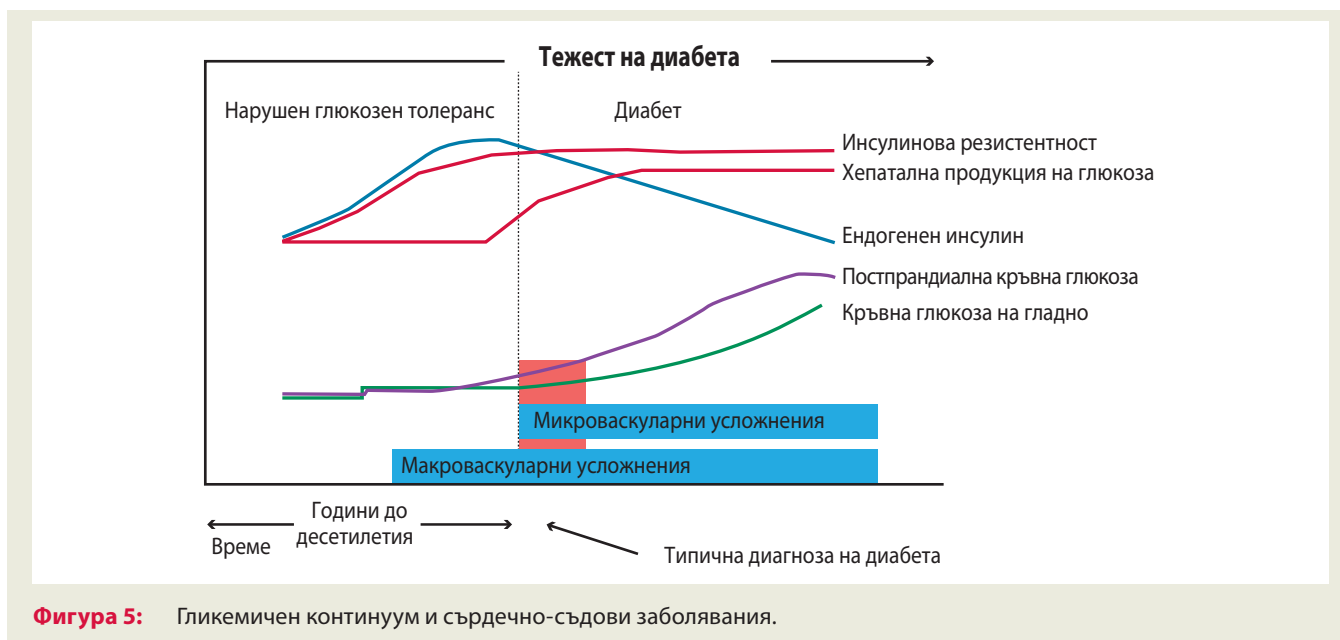
### 4.2. Патофизиология на инсулиновата резистентност при захарен диабет тип 2

Инсулиновата резистентност има важна роля в патофизиологията на ЗДТ2 и ССЗ, като както генетични, така и фактори на средата улесняват нейното развитие. Над 90% от лицата със ЗДТ2 имат затлъстяване,<sup>67</sup> свободни мастни киселини (СМК) и цитокини от мастната тъкан директно намаляват инсулиновата чувствителност (Фигура 6). В скелетните мускули и мастната тъкан, индуцираните от СМК реактивни кислородни радикали (ROS) намаляват активирането на инсулин рецепторния субстрат 1 (IRS-1) и PI3K-Akt-сигнализицията, което води до потискане на активността на инсулин-зависимия глюкозен транспортер 4 (GLUT-4).<sup>68,69</sup>

### 4.3. Ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и съдово възпаление

Индуцираното от СМК нарушение на PI3K-пътя потиска фосфорилирането на ендотелната азотен окис синтаза (eNOS), което води до намалено образуване на азотен окис (NO), ендотелна дисфункция,<sup>70</sup> и съдово ремоделиране (увеличена





**Фигура 5:** Гликемичен континуум и сърдечно-съдови заболявания.

интима-медия дебелина) – важни предиктори за ССЗ (Фигура 6).<sup>71,72</sup> От друга страна, натрупването на ROS активира транскрипционния фактор NF- $\kappa$ B, който повишава експресията на възпалителни адхезионни молекули и цитокини.<sup>69</sup> Хроничната ИР стимулира панкреасната секреция на инсулин и води до комплексен фенотип, който включва прогресивна дисфункция на бета-клетките,<sup>68</sup> намалени нива на инсулин и повишена ПГ. Доказано е, че хипергликемията допълнително намалява производения от ендотела NO и засяга съдовата функция чрез различни механизми, които главно включват свръхпродукция на ROS (Фигура 6).<sup>73</sup> Митохондриалните електрон-транспортни вериги са първият таргет на високите глюкозни нива с директно повишаване на образуването на супероксиден анион ( $O_2^-$ ). Допълнителното повишаване на  $O_2^-$  продукцията зависи от порочен кръг, който включва ROS-индуцирано активиране на протеинкиназа С (PKC).<sup>74</sup> Активирането на PKC от глюкозата води до повишаване активността на NADPH-оксидазата, митохондриалния адаптор p66<sup>Shc</sup> и COX-2, както и до образуване на тромбоксан и намалено освобождаване на NO (Фигура 6).<sup>75-77</sup> От своя страна митохондриалните ROS активират сигнални каскади от патогенезата на сърдечно-съдовите усложнения, включително полиоловия и хексозаминовия път (HSP), PKC и образуването на т.н. крайни продукти на напредналото гликозилиране (AGEs) и техните рецептори (RAGEs) (Фигура 6). Има данни, че индуцираните от хипергликемията ROS са свързани с персистирането на съдовата дисфункция и след нормализиране на глюкозните нива. Феноменът е наречен „метаболична памет“ и обяснява защо макро- и микроваскуларните усложнения прогресират въпреки интензивния гликемичен контрол при пациенти със ЗД. ROS-зависимите епигенетични промени имат сериозно значение в този процес.<sup>74,78</sup>

#### 4.4. Макрофагеална дисфункция

Повишеното натрупване на макрофаги в мастната тъкан при затлъстяване се оказва ключово при метаболитното възпаление и ИР.<sup>79</sup> Освен това, инсулин-резистентните макрофаги повишават експресията на т.н. scavenger-рецептор-В (SR-В)

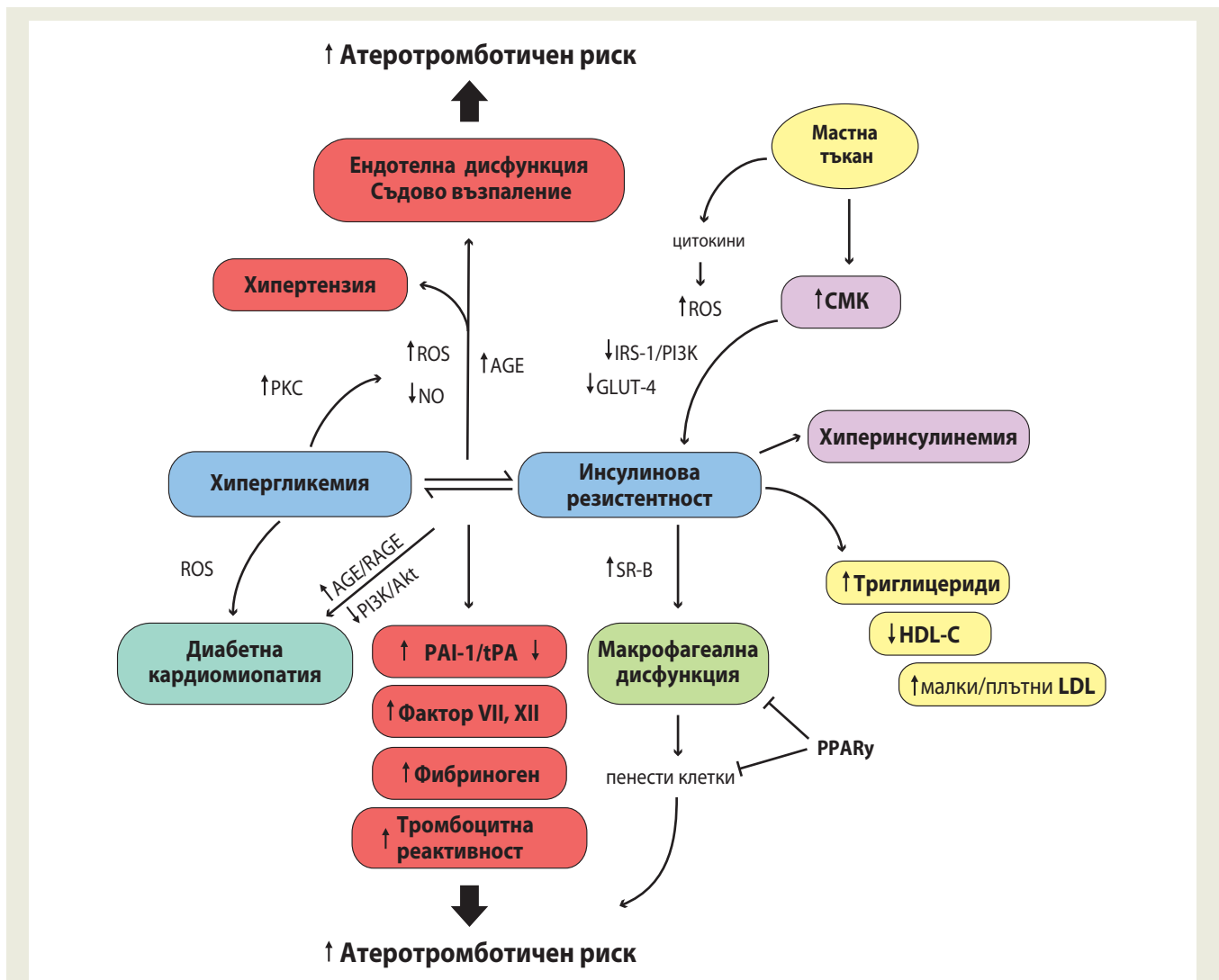
(очистващ рецептор) за оксидираните ниско-плътностни липопротеини (LDL), стимулирайки образуването на пенести клетки и атероматоза. Тези процеси се потискат при активирането на пероксизом пролифератор активирани рецептор гама (PPAR $\gamma$ ), който повишава макрофагеалната инсулинова сигнализация (Фигура 6). В този смисъл изглежда, че нарушенията на макрофагите осигуряват на клетъчно ниво връзката между ЗД и ССЗ, като едновременно засилват ИР и допринасят за развитието на мастни петна и съдово увреждане.

#### 4.5. Атерогенна дислипидемия

Инсулиновата резистентност повишава освобождаването на СМК от черния дроб поради липолиза. Повишената продукция на хепатални липопротеини с много ниска плътност (VLDL) се дължи на наличието на повече субстрат, понижено разграждане на аполипопротеин В-100 (ApoB) и повишена липогенеза. При ЗДТ2 и метаболитен синдром тези промени водят до липиден профил, който се характеризира с високи триглицериди, ниски нива на HDL-С, увеличени остатъчни липопротеини, синтез на аполипопротеин В (ApoB) и малки плътни LDL частици (Фигура 6).<sup>80</sup> Този LDL-подвид има важна роля за атерогенезата, тъй като се оксидира по-лесно. От друга страна има доказателства, че протективната роля на HDL може бъде загубена при болните със ЗДТ2 поради промени в протеиновите молекули, които определят прооксидантен, възпалителен фенотип.<sup>81</sup> Атерогенната дислипидемия е независим предиктор на сърдечно-съдовия риск, по-важен от изолираната хипертриглицеридемия или ниския HDL-холестерол.<sup>80</sup>

#### 4.6. Коагулация и функция на тромбоцитите

При болните със ЗДТ2 ИР и хипергликемията участват в патогенезата на протромботично състояние, характеризиращо се с повишени плазминоген активатор инхибитор-1 (PAI-1), фактор VII, фактор XII и фибриноген и понижен тъканен плазминоген активатор (tPA) (Фигура 6).<sup>82</sup> Сред факторите, които до-



**Фигура 6:** Хипергликемия, инсулинова резистентност и сърдечно-съдови заболявания. AGE=гликозилирани крайни продукти; FFA = сво-бодни мастни киселини; GLUT-4 = глюкозен транспортер 4; HDL-C = холестерол във високоплътностните липопротеини; LDL = нископлътностни липопротеини; NO = азотен окис; PAI-1 = инхибитор на плазминоген активатор-1; PKC = протеинкиназа C; PPAR $\gamma$  = пероксизом- пролифератор активиран рецептор  $\gamma$ ; PI3K = фосфатидилинозитид 3-киназа; RAGE = AGE-рецептор; ROS = реактивни кислородни радикали; SR-B = scavenger рецептор B; tPA = тъканен плазминоген активатор.

принасят за повишения риск от коронарни инциденти при ЗД, тромбоцитната свръхреактивност заема основно място.<sup>83</sup> Няколко механизма допринасят за тромбоцитната дисфункция, засягайки адхезията, активацията и агрегацията, т.е. и трите фази на тромбоцитното участие в тромбообразуването. Хипергликемията променя  $Ca^{2+}$  – хомеостаза на тромбоцитите, което води до аномалии на цитоскелетона и повишена секреция на проагрегантни фактори. Освен това, индуцираното от хипергликемията повишение на гликопротеини (Ib и IIb/IIIa), P-селектин и P2Y<sub>12</sub>-сигнализиране са ключови за атеротромботичния риск при ЗДТ1 и ЗДТ2 (Фигура 6).

#### 4.7. Диабетна кардиомиопатия

Намалената инсулинова чувствителност предразполага към нарушена миокардна структура и функция и частично обяснява високата честота на сърдечна недостатъчност сред

тази популация. Диабетната кардиомиопатия е клинично състояние, което се характеризира с камерна дисфункция при отсъствие на коронарна атеросклероза и хипертония. Пациентите с неизяснена дилатативна кардиомиопатия са със 75% по-голяма вероятност да имат ЗД, отколкото контролите на същата възраст.<sup>84</sup> Инсулиновата резистентност нарушава миокардния контролитет редуцира  $Ca^{2+}$  – поток към клетката през L- $Ca^{2+}$  канали и  $Na^{2+}/Ca^{2+}$  обмен. Нарушението на фосфатидилинозитол-3-киназия (PI3K)/Akt път вследствие на хроничната хиперинсулинемия е също важен фактор за сърдечната дисфункция при ЗДТ2.<sup>85</sup>

Заедно с ИР, хипергликемията допринася за сърдечните структурни аномалии чрез натрупване на ROS, AGE/RAGE-сигнализицията и хексозаминовия поток.<sup>84,86</sup> Активирането на ROS-зависимите пътища засяга коронарната циркулация, води до миокардна хипертрофия и фиброза с повишена камерна ригидност и дисфункция (Фигура 6).<sup>86</sup>

## 4.8. Метаболитен синдром

Метаболитният синдром (МетС) се дефинира като съвкупност от рискови фактори за ССЗ и ЗДТ2, като включва артериална хипертония, дислипидемия (високи триглицериди и нисък HDL холестерол), повишена ПГ и централно затлъстяване. Съществува консенсус, че МетС заслужава внимание, но все още активно се обсъждат терминологията и диагностичните критерии, които да бъдат в основата на неговата дефиниция.<sup>87</sup> Медицинската общност е съгласна, че терминът „МетС“ е подходящ за означаване на комбинацията от множество рискови фактори. Въпреки че МетС не включва установени рискови фактори (напр. възраст, пол, тютюнопушене), пациентите с МетС имат два пъти по-висок риск от ССЗ и пет пъти по-често развиват ЗДТ2.

## 4.9. Ендотелни прогениторни клетки и съдово възстановяване

Циркулиращите клетки с костно-мозъчен произход са изключително важни за ендотелното възстановяване. Ендотелните прогениторни клетки (EPCs) – субпопулация на зрели стволови клетки, служат за подържане на ендотелната хомеостаза и за образуване на нови кръвоносни съдове. Въпреки че механизмите, чрез които EPCs защитават сърдечно-съдовата система, не са изяснени, има доказателства, че при ЗДТ1 и ЗДТ2 има нарушена функция и намаление на броя на EPCs. Затова тези клетки могат да станат потенциален таргет на лечението на съдовите усложнения при ЗД.<sup>88</sup>

## 4.10. Заключение

Оксидативният стрес играе ключова роля в развитието на микро- и макроваскуларните усложнения. Натрупването на свободни радикали в съдовете на пациенти със ЗД причинява активирането на увреждащи биохимични пътища, които водят до съдово възпаление и образуване на ROS. Тъй като опасността от сърдечно-съдови усложнения остава въпреки интензивния гликемичен контрол в съчетание с оптимално многофакторно третиране, става ясно, че са необходими механизъм-ориентирани стратегии. По-конкретно, инхибирането на ключови за хипергликемичното съдово увреждане ензими или активирането на пътища, повишаващи инсулиновата чувствителност, могат да бъдат обещаваща възможност.

## 5. Определяне на сърдечно-съдовия риск у пациенти с дисгликемия

Определянето на риска има за цел категоризиране на популацията в групи с нисък, умерен, висок и много висок риск от ССЗ с оглед интензифициране на превантивния подход. Според The 2012 Joint European Society guidelines on CVD prevention пациентите със ЗД и поне още един СС-рисков фактор или засегнат таргетен орган имат много висок риск, а всички други пациенти със ЗД имат висок риск.<sup>89</sup> Разработването на общо приложими модели за предсказване на риска е трудно поради етнически и културни различия, разлики в метаболитните и възпалителни маркери; освен това

моделите за ИБС и инсулт са различни. Всичко това подчертава необходимостта подходът при болните със ЗД да бъде базиран на доказателства, целево-насочен и съобразен с индивидуалните нужди на пациента.

## 5.1. Инструменти за определяне на риска за лица без диабет

**Framingham Study risk equations**, основани на възраст, пол, артериално налягане, холестерол (общ и HDL) и тютюнопушене и диабетния статус като вариабилна категория,<sup>90</sup> са валидирани проспективно в няколко популации.<sup>91,92</sup> При пациенти със ЗД резултатите са противоречиви, като рискът от ССЗ се оказва подценен в английска популация и надценен в испанска популация.<sup>93,94</sup> Скорошни резултати от Framingham Heart Study показват, че стандартните рискови фактори, включително ЗД, отчетени в началото, са свързани с честотата на сърдечно-съдовите инциденти след 30-годишно проследяване.<sup>95</sup>

**The European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE<sup>®</sup>)** за фатална коронарна болест не е разработен за пациенти със ЗД.<sup>89,93</sup>

**The DECODE Study Group** разработи модел за предсказване на риска за сърдечно-съдова смърт, включващ глюкозни толеранс и ПГГ,<sup>96</sup> който подценява сърдечно-съдовия риск с 11%.<sup>93</sup>

**The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)**<sup>97</sup> е с лоша калибрация, със съотношение наблюдавани/ предсказани случаи 2.79 за ССЗ и 2.05 за ИБС.<sup>98</sup>

**The Myocardial Infarction Population Registry of Girona (REGICOR)**<sup>99</sup> таблици, които ако се приложат за средиземноморска (испанска) популация, подценяват риска от ССЗ.<sup>94</sup>

## 5.2. Оценка на сърдечно-съдовия риск у лица с предиабет

Данни от изследването DECODE показват, че повишената 2hПГ, но не и ПГГ, предсказва общата смъртност, ССЗ и ИБС след корекция за другите главни сърдечно-съдови рискови фактори (виж раздел 3.2).<sup>43,100</sup>

## 5.3. Инструменти за оценка на риска разработени за лица с диабет

**The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)** – модел за оценка на риска за ИБС, има добра чувствителност (90%) за английската популация,<sup>101,102</sup> но надценява риска за испанската популация<sup>94</sup> и има умерена специфичност за гръцката популация.<sup>103</sup> Освен това тази система е разработена преди въвеждането на модерните стратегии за превенция на ССЗ.

**The Swedish National Diabetes Register (NDR)** е приложен за хомогенна шведска популация и показва добра калибрация.<sup>104</sup>

**The Framingham Study. Stroke** е валидиран само при една испанска група от 178 пациента и надценява риска.<sup>105,106</sup>

**The UKPDS** подценява риска от фатален инсулт в английската популация.<sup>107</sup>

**The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)** е съвременен модел за оценка на сърдечно-

съдовия риск, разработен на базата на международната ADVANCE кохорта.<sup>108</sup> Този модел, включващ възрастта при поставяне на диагнозата, известната давност на ЗД, пола, пулсовото налягане, лекуваната хипертония, предсърдното мъждене, ретинопатията, HbA<sub>1c</sub>, съотношението албумин/креатинин в урината и не-HDL холестерола при включване в проучването, показва приемлива дискриминационна способност и добра калибрация при вътрешното валидиране. Външното приложение на модела е тествано върху независима кохорта със ЗДТ2, където е установена подобна разграничителна способност.

Скорошен метаанализ направи преглед на 17 модела за оценка на риска – 15 от предимно бели популации (САЩ и Европа) и две от китайски популации (Хонг Конг). Малко са доказателствата, че използването на специфични за ЗД модели осигуряват по-прецизна оценка на риска от ССЗ.<sup>109</sup> Моделите за оценка на риска при ЗД дават добри резултати при популациите, за които са били разработени, но за другите популации е необходимо валидиране.

#### 5.4. Оценка на риска на базата на биомаркери и образни изследвания

The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study оценява проспективно дали прибавянето на С-реактивния протеин или на 18 други нови рискови фактора индивидуално към базовия рисков модел би подобрило предиктивната му стойност за коронарни инциденти при мъже и жени на средна възраст. Нито един от тези нови рискови маркери не подобрява предиктивната стойност на базовия модел.<sup>110</sup> Холандско проучване върху 972 пациента със ЗД преразглежда базовия UKPDS рисков модел с добавянето на нов показател – натрупването на крайни продукти на гликозилирането (AGEs) в кожата<sup>111</sup>, оценено с авто-флуоресцентен метод. Прибавянето на кожните AGEs към рисковия инструмент на UKPDS налага рекласификация на 27% от пациентите от ниско- към високорисковата група. Честотата на сърдечно-съдовите инциденти за 10-годишен период е по-висока за пациентите с UKPDS-оценка >10, когато кожните AGEs са над медианата (56 vs. 39%).<sup>112</sup> Тази техника може да се окаже полезна за стратификацията на риска при ЗД, но е необходима допълнителна информация.

При пациентите със ЗДТ2 албуминурията е рисков фактор за бъдещи СС-инциденти, сърдечна недостатъчност и обща смъртност дори след корекция за останалите рискови фактори.<sup>113</sup> Повишените нива на циркулиращия NT-proBNP са също сериозен предиктор за обща и сърдечно-съдова смъртност, независимо от албуминурията и конвенционалните рискови фактори.<sup>114</sup>

Коронарният калциев скор (ККС), чрез който се оценява субклиничната атеросклероза, има по-голяма предиктивна стойност за тиха миокардна исхемия и близкосрочен изход в сравнение с класическите рискови фактори. ККС и резултатите от миокардната перфузионна сцинтиграфия са синергични при предсказването на краткосрочните сърдечно-съдови инциденти.<sup>115</sup>

Индексът глезен-предмишница (ABI),<sup>116</sup> каротидната интима-медия дебелина и каротидните плаки,<sup>117</sup> преценената по скоростта на пулсовата вълна артериална ригидност<sup>118</sup> и автономната сърдечна невропатия, преценена чрез стандартни рефлексни тестове,<sup>119</sup> могат да бъдат полезни сър-

дечно-съдови маркери, прибавящи предиктивна стойност към обичайните показатели за риск.

ИБС при ЗД е често „тиха“ и повече от 60% от случаите на инфаркт на миокарда са безсимптомни и могат да бъдат диагностицирани само въз основа на електрокардиографски скрининг.<sup>120</sup> „Тихата“ миокардна исхемия (ТМИ) може да бъде установена чрез тест с физическо натоварване, миокардна сцинтиграфия или стрес-ехокардиография. Тя засяга 20–35% от диабетците с допълнителни рискови фактори и 35–70% от пациентите с ТМИ имат сигнификантни коронарни стенози при ангиографско изследване. В останалите случаи ТМИ може да се дължи на промени във функцията на коронарния ендотел или на коронарната микроциркулация. ТМИ е важен сърдечен рисков фактор, особено в съчетание с ангиографски установени коронарни стенози. Предиктивната стойност на ТМИ и „тихата“ коронарна стеноза се добавя към рутинната оценка на риска.<sup>121</sup> Мненията относно рутинния скрининг за ИБС при асимптомни пациенти са противоречиви. ADA не го препоръчва, тъй като не подобрява изхода, ако СС-рискови фактори са адекватно третирани.<sup>122</sup> Дебатите обаче продължават и е необходимо по-точно определяне на пациентите, които подлежат на скрининг за ИБС.<sup>123</sup> Нужни са и още доказателства в подкрепа на скрининга за ТМИ при всички високорискови пациенти със ЗД. Скрининг може да бъде извършен при пациенти с особено висок риск, като тези с периферна артериална болест (ПАБ), с висок ККС или с протеинурия, както и у лица, които искат да започнат интензивни физически упражнения.<sup>124</sup>

Уврежданията на прицелните сърдечно-съдови органи, включително ниският ABI, увеличената каротидна интима-медия дебелина, артериалната ригидност, високият ККС и ТМИ могат отчасти да допринесат за остатъчния сърдечно-съдов риск след корекцията на конвенционалните рискови фактори. Установяването на тези нарушения допринася за по-точна оценка на риска и определя нуждата от по-интензивен контрол на коригируемите рискови фактори, като напр. постигане на строгия таргет за нископлътностния холестерол (LDL-C) – 1.8 mmol/L (70 mg/dL).<sup>125</sup> При пациенти с ТМИ решението за медикаментозно лечение или коронарна ревазуализация трябва да бъде индивидуално. Необходимо е прецизиране на отношението цена / полза на подобна стратегия.

#### 5.5. Празници в познанията

- Необходимо е да се научим как да предотвратим или забавим възникването на ЗДТ2.
- Необходими са биомаркери и диагностични стратегии за ранно откриване на коронарната болест при асимптомни пациенти.
- Предсказването на СС-риск при лица с предиабет е слабо проучено.



## 5.6. Препоръки за определяне на сърдечно-съдовия риск при диабет

Определяне на сърдечно-съдовия риск при диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Пациентите със ЗД се класифицират като такива с много висок или висок риск за ССЗ в зависимост от наличието на съпътстващ рисков фактор и увреждане на таргетен орган.	IIa	C	-
Не се препоръчва рискът за ССЗ при пациенти със ЗД да се определя чрез рисков инструменти, разработени за общата популация.	III	C	-
Препоръчва се определяне на степента на албуминурия при стратификация на риска на пациентите със ЗД.	I	B	113
Скрининг за тиха исхемия на миокарда може да се има пред вид при избрани високорискови пациенти със ЗД.	IIb	C	-

ССЗ – сърдечно-съдово заболяване; ЗД – захарен диабет.

<sup>a</sup>Клас на препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни данни в подкрепа на нивото на доказателственост.

## 6. Превенция на сърдечно-съдовите заболявания при пациенти със захарен диабет

### 6.1. Начин на живот

Съвместното научно становище на ADA и EASD препоръчва промяната в начина на живот (здравословно хранене, физическа активност и спиране на тютюнопушенето) като първа мярка за превенция и/или лечение на ЗДТ2, целяща редукция на телесното тегло и намаляване на сърдечно-съдовия риск.<sup>126</sup> Други организации също препоръчват индивидуализиран подход при ЗДТ2.<sup>127</sup> Скоросен преглед на публикациите в Cochrane Database заключава, че данните за ефикасността на диетолечението при ЗДТ2 са оскъдни и с относително ниско качество.<sup>128</sup> The ADA position statement – *Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes* предлага допълнителен обзор на тези публикации.<sup>129,130</sup>

Повечето европейци със ЗДТ2 са със затлъстяване и затова контролът на телесното им тегло се счита за основен компонент в промяната на начина на живот. Action for Health in Diabetes (AHEAD) представлява мащабно клинично проучване на ефекта на дълготрайната загуба на тегло върху гликемията и превенцията на сърдечно-съдовите заболявания при ЗДТ2. Едногодишните резултати от интензивната промяна в начина на живот показват загуба на

тегло със средно 8,6%, значително понижаване на HbA<sub>1c</sub> и намаляване на някои СС рисков фактори – ползи, които се запазват в продължение на четири години.<sup>131,132</sup> Въпреки това проучването е спряно през 2012 г. поради липса на разлика между групите по отношение сърдечно-съдовите инциденти. Намаляването на телесното тегло или поне стабилизирането му при пациенти с наднормено тегло или умерено затлъстяване, все още остава съществен компонент в програмите за промяна на начина на живот и вероятно има плейотропен ефект. При лицата с високостепенно затлъстяване бариатричната хирургия води до дълготрайна редукция на теглото и понижаване честотата на ЗДТ2 и смъртността.<sup>133</sup>

#### 6.1.1 Диета

Промените в диетата, препоръчани от EASD Diabetes and Nutrition Study Group, са по-малко императивни в сравнение с по-старите препоръки.<sup>57</sup> Те потвърждават, че могат да бъдат използвани различни диетични варианти и подчертават, че общият енергиен прием и диетата, в която преобладават плодове, зеленчуци, пълнозърнести изделия и ниско-маслени белтъци, са по-важни от прецизните енергийни пропорции за отделните макронутриенти. Също така се смята, че приемът на сол трябва да се ограничи.

Предполага се, че при пациенти със ЗДТ2 високопротеиновата диета няма предимства пред въглехидратната диета.<sup>134</sup> Специфичните препоръки относно диетата включват ограничение на приема на наситени и трансненаситени масти, на алкохолната употреба, мониториране на приема на въглехидрати и увеличаване на приема на фибри. Рутинната суплементация с антиоксиданти като витамини Е и С и каротен не се препоръчва поради липса на ефект и от съображения за дългосрочна безопасност.<sup>135</sup> За лица, които предпочитат прием на масти, се препоръчва средиземноморски тип диета поради това, че тя съдържа предимно мононенаситени мазнини – това сочи проучването Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet (PREDIMED), при което е използвано маслиново масло.<sup>136</sup>

*Препоръки за разпределение на макронутриентите:*<sup>57</sup>

**Белтъчини:** 10 – 20% от общия енергиен прием при пациенти без нефропатия (ако тя е налице, белтъчините се намаляват).

**Наситени и трансненаситени мастни киселини:** комбинирани, под 10% от общия енергиен прием. По-нисък прием, 8%, може да бъде от полза при повишен LDL-C.

**Мазнините богати на мононенаситени мастни киселини** са полезни и могат да доставят 10 – 20% от общия енергиен прием, без обаче да надхвърлят 35% от него.

**Полиненаситени мастни киселини:** до 10% от дневния енергиен прием.

**Общият прием на масти** не трябва да надвишава 35% от общия енергиен прием. За лица с наднормено тегло прием на мазнини под 30% може да улесни редукцията на теглото. Консумирането на риба, за препоръчване мазна, 2-3 пъти седмично и на растителни източници на n-3 мастни киселини (напр. рапично олио, соево олио, ядки и някои зелени зеленчуци) се препоръчват за осигуряване на адекватен прием на n-3 мастни киселини. Приемът на холестерол трябва да бъде под 300 mg дневно и да бъде допълнително намален при висок LDL-C. Приеманите трансмастни киселини трябва да бъдат възможно най-малко, за предпочитане да не са от промишлен произход, като бъдат ограничени



до под 1% от общия енергийния прием и то от източници от естествен произход.

**Въглехидратите** могат да съставляват от 45 до 60% от общия енергиен прием. Характеристиките на метаболизма при пациентите със ЗД определят тези граници като най-подходящи. Няма потвърждение на препоръките за много ниско-въглехидратни диети при ЗД. Количеството въглехидратите, източниците и разпределението им трябва да бъдат избрани така, че да улесняват приблизително нормален дългосрочен гликемичен контрол. При пациенти лекувани с инсулин или с орални хипогликемични средства, времето и дозировката на медикаментите трябва да бъде съобразено с количеството и вида на въглехидратите. Когато приемът на въглехидратите е на горната препоръчана граница, е важно да се обърне внимание на приема на храни богати на фибри и с нисък гликемичен индекс.

**Зеленчуци, бобови растения, плодове и пълнозърнести храни** трябва да бъдат част от диетата.

**Приемът на диетични фибри** трябва да бъде над 40 г дневно (или 20 г/1000 Kcal дневно), като около половината да бъдат разтворими. Консумацията на  $\geq 5$  пъти дневно на богати на фибри зеленчуци или плодове и на  $\geq 4$  седмично на бобови растения осигуряват минималния необходим прием на фибри. Зърнените храни трябва да бъдат пълнозърнести и богати на фибри.

**Употребата на алкохол** в умерени количества, които не надвишават две питиета или 20 г дневно за мъже и едно питие или 10 г дневно за жени,<sup>89</sup> е свързана с по-нисък риск от ССЗ в сравнение с този при въздържателите и тежките пиячи както със, така и без ЗД.<sup>137</sup> Приемът на големи количества алкохол е свързан с хипертриглицеридемия и хипертония.<sup>89</sup>

**Пиенето на кафе** над 4 чаши дневно е свързано с по-нисък риск от ССЗ при пациенти със ЗДТ2,<sup>138</sup> но трябва да се отбележи, че вареното без филтриране кафе повишава LDL-C и затова трябва да се избягва.<sup>139</sup>

### 6.1.2 Физическа активност

Физическата активност е важна за предотвратяване развитието на ЗДТ2 при лицата с НГТ и за контрол върху гликемията и превенцията на свързаните с нея сърдечно-съдови усложнения.<sup>140,141</sup> Аеробните упражнения и силовите натоварвания подобряват действието на инсулина върху плазмената глюкоза, липидите, артериалното налягане и сърдечно-съдовия риск.<sup>142</sup> За постигане на постоянен благоприятен ефект са необходими редовни упражнения.

Засега не е известен най-добрият начин за промотиране на физическата активност, но данните от редица рандомизирани клинични проучвания подкрепят необходимостта от съвети, стимулиране и подкрепа от страна на работещите в здравната система.<sup>143-145</sup> Прегледът на литературните данни<sup>143,144</sup> показва, че структурираните аеробни упражнения и силовите натоварвания намаляват HbA<sub>1c</sub> с около 0.6% при пациенти със ЗДТ2. Тъй като понижението на HbA<sub>1c</sub> е свързано с намаляване на честотата на ССЗ и на микроваскуларните усложнения,<sup>146</sup> дългосрочните двигателни режими, които подобряват гликемичния контрол вероятно могат да доведат до ограничаване на съдовите усложнения. Комбинираните аеробни упражнения и силови натоварвания имат по-добър ефект върху HbA<sub>1c</sub> в сравнение с отделните упражнения.<sup>147</sup> В скорошен метаанализ на 23 проучвания е установено, че структурираните тренировки са довели до намаляване на HbA<sub>1c</sub> с 0,7% в сравнение

с контролите.<sup>143</sup> Структурираните тренировки > 150 минути седмично са намалили HbA<sub>1c</sub> с 0.9%, докато тези <150 минути седмично – с 0.4%. Като цяло, интервенциите върху физическата активност са свързани с по-нисък HbA<sub>1c</sub>, само ако са в комбинация с диета.<sup>147</sup>

### 6.1.3 Тютюнопушене

Тютюнопушенето увеличава риска от ЗДТ2, ССЗ и преждевременна смърт и трябва да се избягва.<sup>148, 149</sup> Спирането на тютюнопушенето намалява риска от ССЗ.<sup>150</sup> На лицата със ЗД, които са настоящи пушачи, трябва да се предложи структурирана програма за отказване от тютюнопушене, която да включва и медикаментозно подпомагане с varenicline и nortriptyline при нужда. Подробните инструкции за спиране на тютюнопушенето трябва да се дават според петте А- принципа (Таблица 7), които са разработени в The 2012 Joint European Prevention guidelines.<sup>89</sup>

**Таблица 7: Стратегическите „пет А“ за спиране на тютюнопушенето**

<b>Попитай (A-ASK)</b>	При всяка възможност разпитвайте систематично за тютюнопушене
<b>Посъветвай (A-ADVISE)</b>	Съветвайте недвусмислено пушачите да преустановят тютюнопушенето
<b>Оцени (A-ASSESS)</b>	Оценете персоналната готовност за сътрудничество и отказ от тютюнопушене
<b>Помогни (A-ASSIST)</b>	Помогнете за съставяне на стратегия за отказване от тютюнопушене, включваща дата на спиране, съвети относно поведението и медикаментозно подпомагане
<b>Организирай (A-ARRANGE)</b>	Организирайте схема за проследяване

### 6.1.4 Празници в познанията

- Начините на живот, които повлияват риска от ССЗ при лица със ЗД непрекъснато се променят и трябва да бъдат проследявани.
- Рискът от ССЗ, предизвикан от увеличаващото се разпространение на ЗДТ2 при млади лица вследствие на нездравословен начин на живот, е неизвестен.
- Не е известно дали ремисията на ЗДТ2, наблюдавана след бариатрична хирургия, ще доведе до намаление на риска от ССЗ.

### 6.1.5 Препоръки за промяна на начина на живот при диабет

Промяна на начина на живот при диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Спиране на тютюнопушенето с помощта на сруктурирани програми при всички лица със ЗД и НГТ.	I	A	148
За предотвратяване на ЗДТ2 и за контрол на ЗД се препоръчва приемът на общи масти да бъде <35%, на наситени масти <10% и на мононенаситени мастни киселини >10% от общия прием.	I	A	57, 129, 132,134
За предотвратяване на ЗДТ2 и за контрол на ЗД се препоръчва прием на фибри >40g дневно (20g/1000Kcal дневно).	I	A	57, 129, 132,134
Всички диети с намален енергиен прием се препоръчват за намаляване на теглото при ЗД.	I	B	129, 132
Не се препоръчва добавянето на микронутриенти и витамини	III	B	129, 135
Умерената или интензивна физическа активност ≥150 min седмично се препоръчва за превенция и контрол на ЗДТ2 и за превенция на ССЗ при ЗД.	I	A	141, 142
Аеробни упражнения и силови натоварвания, най-добре в комбинация, се препоръчват за превенция на ЗДТ2 и контрол на ЗД.	I	A	144

<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Референции, подкрепящи доказателствата.

## 6.2. Глюкозен контрол

Рандомизирани контролирани проучвания са предоставили неопровержими доказателства, че микроваскуларните усложнения на захарния диабет се намаляват от строгия гликемичен контрол, за който от много години е известно, че упражнява и благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите заболявания.<sup>154,155</sup> Интензивният гликемичен контрол в комбинация с ефективен контрол върху артериалното налягане и понижаването на липидите изглежда значително съкращава времето за намаляване на честотата на сърдечно-съдовите инциденти.<sup>156</sup>

### 6.2.1 Микроваскуларни заболявания (ретинопатия, нефропатия и невропатия)

Интензифицираното понижаване на глюкозата целящо HbA<sub>1c</sub> между 6.01 и 7,0% понижена честота и тежест на макроваскуларните усложнения. Това се отнася както за ЗДТ1, така и за ЗДТ2, въпреки че при ЗДТ2 това не е така видно, защото броят пациенти с усложнения, нуждаещи се от лечение е висок.<sup>158-162</sup> Проучването Анализи върху Контрола на Диабета и Усложненията му (Analyses from the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) и UKPDS са показали постоянна взаимовръзка между увеличаване на HbA<sub>1c</sub> и микроваскуларните усложнения без ясен праг на стойността.<sup>146,163</sup> В проучването DCCT понижаването на HbA<sub>1c</sub> с 2% (21.9 mmol/mol) значително е намалило развитието и прогресията на ретинопатията и нефропатията<sup>151</sup>, въпреки че абсолютната стойност на понижението на HbA<sub>1c</sub> е било ниско – <7.5% (58 mmol/mol). Проучването UKPDS е показало сходни резултати при пациенти със ЗДТ2.<sup>146,152</sup>

### 6.2.2 Макроваскуларни заболявания (мозъчни, коронарни и периферни артериални заболявания)

Въпреки че е налице твърда взаимовръзка между гликемията и микроваскуларните заболявания, ситуацията по отношение макроваскуларните нарушения е по-неясна. Хипергликемията в горно-гранични стойности с минимално повишаване на HbA<sub>1c</sub><sup>164,165</sup> е била свързана с повишен сърдечно-съдов риск по доза-зависим начин. Въпреки това ефектът от подобрената гликемия върху сърдечния риск остава несигурен и настоящите рандомизирани контролирани проучвания не предоставят ясни доказателства в тази насока.<sup>159-162</sup> Причините за това са няколко и включват наличието на множество съпътстващи заболявания и продължителността на ЗДТ2, както и комплексния рисков фенотип и инсулиновата резистентност (за допълнителни подробности виж Секция 4).

### 6.2.3 Средносрочни ефекти на гликемичния контрол

**Проучването Дейности за Контрол на Сърдечно-съдовия Риск при Диабет (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)).**

Общо 10 251 участници със ЗДТ2 с висок сърдечно-съдов риск са били рандомизирани или на интензивен гликемичен контрол, достигайки HbA<sub>1c</sub> 6.4% (46 mmol/mol), или на стандартно лечение с достигане на HbA<sub>1c</sub> от 7.5% (58 mmol/mol).<sup>159</sup> След среден период на проследяване от 3.5 години проучването е било прекратено поради по-висока смъртност в групата на интензивното лечение (14/1000 срещу 11/1000 пациенти починали за година), която е била по-изразена при тези с множествени фактори на сърдечно-съдовия риск и смъртност. Както се е очаквало, честотата на хипогликемия е

била по-висока при групата на интензивно лечение и при тези с лош гликемичен контрол, въпреки че ролята на хипогликемията в изхода на сърдечно-съдовите заболявания остава ненапълно изяснена. Допълнителни анализи са показали, че по-високата смъртност може да се дължи на колебания в гликемичното ниво в комбинация с невъзможност да се контролира глюкозата в прицелните стойности въпреки интензивното лечение.<sup>166</sup> Скорошни разширени проследявания на ACCORD не са подкрепили хипотезата, че симптоматичната хипогликемия е свързана с по-висока смъртност.<sup>167</sup>

**Проучването Дейности при Диабет и Съдови Заболявания: Контролирано Модифицирано Освобожаващо на Preterax и Diamicon (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Scattered Evaluation) (ADVANCE).**

Общо 11 140 пациенти със ЗДТ2 и висок сърдечно-съдов риск са били рандомизирани на интензивно или конвенционално хипогликемизиращо лечение. Интензивната група е достигнала HbA<sub>1c</sub> 6.5% (48 mmol/mol) в сравнение със стандартната – 7.3 (56 mmol/mol). Първичната крайна точка (големи макро- или микроваскуларни усложнения) е била намалена в интензивната група (HR 0.90; 95% CI 0.82 – 0.98) благодарение на намаление на нефропатията. Интензивният гликемичен контрол не е успял да повлияе макроваскуларната компонента на крайната точка (HR 0.94; 95% CI 0.84 – 1.06). За разлика от проучването ACCORD тук не било отбелязано увеличение на смъртността (HR 0.93; 95% CI 0.83 – 1.06) въпреки сходното понижаване на гликирания хемоглобин. Тежките хипогликемии са намалени с две трети в интензивната група на ADVANCE в сравнение с ACCORD и спадането на HbA<sub>1c</sub> до прицелните стойности е ставало по-бавно при ACCORD. В допълнение двете проучвания са имали различни изходни стойности на сърдечно-съдовия риск, с по-висока честота на инциденти в контролната група на ADVANCE.

**Проучването Приложение при Ветерани с Диабет (Veterans Administration Diabetes Trial) (VADT).** В това проучване 1791 пациенти със ЗДТ2 са били рандомизирани на интензивен спрямо стандартен гликемичен контрол, като са постигнати HbA<sub>1c</sub> 6.9% (52 mmol/mol) в групата на интензивно лечение спрямо 8.4% (68 mmol/mol) в групата на стандартно лечение. Не е била установена значима редукция на първичната комплексна сърдечно-съдова крайна точка в групата на интензивно лечение (HR 0.88; 95% CI 0.74 – 1.05).

**Проучване Редукция на Неблагоприятния Изход с Начално Приложение с Glargine (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial) (ORIGIN).** Това проучване е рандомизирало 12 537 лица (средна възраст 63.5 години) с висок сърдечно-съдов риск плюс нарушен глюкозен толеранс (НГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ) или ЗДТ2 на лечение с Insulin glargine (с прицелна стойност на гликемията на гладно 5.3 mmol/L ( $\leq 95$  mg/dL) или на стандартно лечение. След среден период на проследяване 6.2 години честотата на сърдечно-съдови инциденти са били сходни в групите на Insulin glargine и на стандартното лечение. Честотата на тежки хипогликемии е била 1.00 спрямо 0.31 на 100 човеко-години. Средното тегло се е увеличило с 1.6 kg в групата на Insulin glargine и е спаднало с 0.5 kg в групата на стандартна терапия. Не е била установена индикация, че Insulin glargine е бил свързан с поява на рак.<sup>168</sup>

**Заклучение.** Мета-анализ на изхода от сърдечно-съдови инциденти върху проучванията VADT, ACCORD и ADVANCE предполага, че намаляването на HbA<sub>1c</sub> с около 1% е свързано с намаляване на относителния риск с 15% при не фатални

инфаркти на миокарда, но е било без ефект върху инсултите или общата смъртност.<sup>169</sup> Въпреки това пациенти с малка давност на ЗДТ2, по-нисък изходен HbA<sub>1c</sub> при рандомизирането и без анамнеза за сърдечно-съдови заболявания, изглежда се повлияват благоприятно от по-интензивното лечение, целящо понижаване на гликемията. Тази интерпретация се подкрепя от проучването ORIGIN, което не показва полза или вреда върху първичните сърдечно-съдови крайни точки от ранното включване на Insulin, даже приложението на Insulin glargine е било свързано с увеличени хипогликемии. Това предполага, че интензивният гликемичен контрол трябва да се осъществява по подходящ индивидуализиран начин, като се взема предвид възрастта, продължителността на ЗДТ2 и анамнезата за сърдечно-съдови заболявания.

## 6.2.4 Дългосрочни ефекти от гликемичния контрол

**Проучванията Контрол на Диабета и Усложненията му (Diabetes Control and Complications Trial) (DCCT) и Епидемиология на Интервенциите и Усложненията на Диабета (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (EDIC).** В DCCT честотата на сърдечно-съдови инциденти не е значимо променена в групата на интензивно лечение.<sup>151</sup> След приключване на проучването 93% от групата е била проследена за допълнителни 11 години при проучването EDIC, по време на което различията в HbA<sub>1c</sub> са изчезнали.<sup>154</sup> По време на общия 17-годишен период на проследяване рискът от каквито и да е сърдечно-съдови инциденти е бил намален с 42% в групата на интензивно лечение (9 – 63%;  $P < 0.01$ ).

**Проспективното Проучване на Обединеното Кралство върху Диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (UKPDS).** Въпреки че е налице очевидно намаление на микроваскуларните усложнения, редукцията на инфарктите на миокарда е била само 16% ( $P = 0.052$ ). Във фазата на удължаване на проучването намаляването на риска при инфаркти на миокарда е останало 15%, което е станало значимо с увеличаване на броя включени случаи. В допълнение, благоприятните ефекти са персистирали във всяка крайна точка, свързана със захарния диабет; инфарктите на миокарда и общата смъртност са намалели с 13%.<sup>155</sup> Трябва да се отбележи, че по време на проучването нивото на липидите и артериалното налягане са били по-неефективно контролирани, отчасти поради липсата на налични мощни медикаменти. Така проучването UKPDS е било осъществено по време, когато останалите компоненти на комплексното лечение са били по-малко ефективни. Може да се спекулира дали би било по-лесно потвърждаването на благоприятния ефект на хипогликемизиращите препарати, действащи по това време, в сравнение с по-късно проведените проучвания.

**Заклучение.** Проучванията DCCT и UKPDS са показали, че при ЗДТ1 и ЗДТ2: (I) гликемичният контрол е важен за намаляването на дългосрочните макроваскуларни усложнения; (II) изисква се много дълъг период на проследяване, за да се обективизира някакъв ефект и (III) ранният гликемичен контрол е съществен (метаболитна памет).

## 6.2.5 Гликемични цели

Общоприето ниво на HbA<sub>1c</sub>, при което се намаляват микроваскуларните усложнения, е  $<7.0\%$  ( $<53$  mmol/mol). Доказателствата за тези стойности на HbA<sub>1c</sub> не са толкова необорими поради комплексността на хроничния и прогресиращ

ход на захарния диабет и наличието на метаболитна памет. Според общото съгласие трябва да се цели стойност на  $HbA_{1c} < 7\%$ , но с уговорката, че това трябва да бъде съобразено с индивидуалните нужди на всеки пациент. В идеалния случай стриктния контрол трябва да бъде осъществяван при по-млади пациенти без съществени съпътстващи заболявания. Плазмената глюкоза на гладно трябва да бъде  $< 7.2 \text{ mmol/l}$  ( $< 120 \text{ mg/dl}$ ), а постпрандиалната –  $< 9 - 10 \text{ mmol/l}$  ( $< 160 - 180 \text{ mg/dl}$ ). Успешната хипогликемизираща терапия се подпомага чрез самоконтрол, особено при пациенти, лекувани с Инсулин. Когато целта е нормогликемия, трябва да се има предвид и постпрандиалната гликемия. Въпреки че постпрандиалната хипергликемия се свързва с увеличена честота на сърдечно-съдови усложнения (виж секция 3:4), остава противоречив въпросът дали терапевтичните цели относно постпрандиалната хипергликемия водят до допълнителни ползи относно сърдечно-съдовите инциденти.

По-строгите цели ( $HbA_{1c} 6.0 - 6.5\%$  или  $42 - 48 \text{ mmol/mol}$ ) влизат в съображение при подбрани пациенти с малка давност на заболяването, голяма очаквана продължителност на живота и липса на значими сърдечно-съдови заболявания, като при тях това трябва да бъде осъществено без поява на хипогликемия или други странични ефекти. Както беше вече обсъдено, сборните резултати от проведените проучвания върху сърдечно-съдовите заболявания при ЗДТ2 показват, че не всеки се повлиява добре от агресивното хипогликемизиращо лечение. Следователно терапевтичните цели трябва да бъдат строго индивидуализирани.

### 6.2.6 Хипогликемизиращи медикаменти

Изборът на фармакологично средство, използваната комбинация и потенциалните странични ефекти са свързани с механизма на действие на медикамента. Изборът на лекарство, условията на неговата употреба и ролята на комбинираната терапия са извън обсега на настоящия документ и са подробно разгледани с съвместните указания на ADA/EASD.<sup>126</sup> Накратко, лекарствените средства за лечение на хипергликемията могат да бъдат охарактеризирани като принадлежащи на три главни групи: (I) осигуряващи инсулин [инсулин, сулфонурейни, меглитиниди, глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1) рецепторен агонист, дипептидилпептидазни-4 (DPP-4) инхибитори]; (II) увеличаващи чувствителността към инсулина (Metformin, Pioglitazone) и (III) инхибитори на глюкозната абсорбция [ $\alpha$ -глюкозидазни инхибитори, натриево-глюкозни ко-транспортни-2 (SGLT2) инхибитори]. Сулфонурейните, меглитинидите и инкретин-миметиците (GLP-1 рецепторните антагонисти и DPP-4 инхибиторите) действат чрез стимулиране на панкреатичните бета-клетки за увеличаване на ендогенната инсулинова секреция. GLP-1 рецепторните агонисти и DPP-4 инхибиторите имат допълнителни действия върху стомашно-чревния тракт и мозъка и имат благоприятен ефект върху чувството на ситост (неутрален върху телното ефект на DPP-4 инхибиторите, намаляващ телното ефект на GLP-1 рецепторните агонисти), въпреки че чувството на гадене е преходно, при около 20% от пациентите то може да продължи за 4 – 6 седмици след започване на лечението. Pioglitazone е PPAR $\gamma$  агонист с частични ефекти на пероксизомен пролифератор активиран рецептор  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), който понижава глюкозата чрез намаляване на инсулиновата резистентност, докато Metformin е биганид с подобно действие, осъществявано чрез активиране на AMP киназата. И двата препарата понижават инсулиновите нуж-

ди при лекувани с Insulin пациенти със ЗДТ2 и в проучването PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROActive) приложението на Pioglitazone е било свързано продължително намаляване на инсулиновите нужди.<sup>175</sup>

Acarbose намалява абсорбцията на глюкоза от стомашно-чревния тракт, докато SGLT2 инхибиторите действат върху проксималния бъбречен тубул за намаляване на абсорбцията на глюкозата. Очакваното понижение на  $HbA_{1c}$  чрез всяка от пероралните терапии или чрез подкожно приложение на агонисти на GLP-1 като монотерапия е общо около 0.5–1.0%, въпреки че при различните пациенти тези стойности могат да варират в зависимост от продължителността на диабета и други фактори. Тройна терапия – Metformin плюс две от следните – Pioglitazone, сулфонилурейен препарат, миметик на инкретин, меглитиниди и инхибитори на абсорбцията на глюкоза, се налага често с прогресирането на заболяването.

При ЗДТ1 интензивната хипогликемизираща терапия чрез базал-болусен режим, който се осъществява или чрез множество инжекции на Insulin, или чрез инсулинова помпа, представлява „златен стандарт“.<sup>151</sup> При ЗДТ2 Metformin е първо средство за перорална терапия, особено при пациенти с наднормено тегло.<sup>126</sup> Известни опасения при приложението на Metformin буди рискът от лактацидоза, особено при пациенти с влошена бъбречна функция или чернодробни заболявания. При систематични прегледи на данни от проучвания при подбрани пациенти лактацидозата не се среща прекалено често.<sup>176</sup> Въпреки това, Metformin не се препоръчва при пациенти с гломерулна филтрация  $< 50 \text{ mL/min}$ .<sup>177</sup> В момента тече дебат дали тези прагове не са твърде ограничаващи. Указанията на Националният Институт за Здраве и Добруване на Великобритания (UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) са по-гъвкави и допускат употреба при гломерулна филтрация до  $30 \text{ mL/min}$ , с намаляване на дозата при  $45 \text{ mL/min}$ .<sup>127</sup>

За достигане на прицелните стойности на глюкозата често се налага комбинация от хипогликемизиращи препарати скоро след поставяне на диагнозата. Ранната агресивна терапия изглежда играе роля в намаляването на сърдечно-съдовите усложнения, но това не е формално изпробвано в проспективни проучвания.

**Сърдечно-съдова безопасност на хипогликемизиращите препарати** (Таблица 8). Съображения относно възможни сърдечно-съдови ефекти на Rosglitazone<sup>178</sup> са повдигнали въпроси за сърдечно-съдовата безопасност на хипогликемизиращите препарати, особено когато се прилагат комбинирано. Десет-годишен период на проследяване след проучването UKPDS е показал, че пациент, лекувани със Sulphonylurea-Insulin, са имали намаление на риска от инфаркт на миокарда (RR) 0.85 (95% CI 0.74 – 0.97;  $P = 0.01$ ) и от смърт 0.87 (95% CI 0.79 – 0.96;  $P < 0.007$ ).<sup>153,155</sup> Съответното намаление на риска при Metformin при пациенти с наднормено тегло е било 0.67 (95% CI 0.51 – 0.89;  $P = 0.005$ ) и 0.73 (95% CI 0.59 – 0.89;  $P = 0.002$ ). Въпреки че UKPDS е показало, че Metformin има благоприятен ефект върху сърдечно-съдовия риск, поради което той и избран като първо средство при пациенти със ЗДТ2 и наднормено тегло, важно е да се подчертае, че, като цяло, няма ясно доказателство, което да подкрепи това схващане и съществува предположение че комбинацията със сулфонилурейни препарати може да има влошаващ ефект както върху заболяемостта, така и върху смъртността. Все пак резултатите от този мета-анализ също



**Таблица 8: Фармакологични възможности за лечение на ЗДТ2**

Клас медикамент	Ефект	Промяна на теглото	Хипогликемии (монотерапия)	Коментари
Metformin	Увеличава чувствителността към Insulin	Неутрална/загуба	Не	Странични реакции от ГИТ, лактацидоза, В12 дефицит Контраиндикации: ниска гломерулна филтрация, хипоксия, дехидратация
Sulphonylurea	Доставя Insulin	Увеличава	Да	Алергии Риск от хипогликемии и увеличаване на теглото
Meglitinides	Доставя Insulin	Увеличава	Да	Често дозиране Риск от хипогликемии
Alfa-glucosidase inhibitor	Инхибира абсорбцията на глюкоза	Неутрален	Не	Гастроинтестинални странични ефекти. Често дозиране
Pioglitazone	Увилчава чувствителността	Увеличава	Не	Сърдечна недостатъчност, отоци, фрактури, рак на пикочния мехур (?)
GLP-1 agonist	Доставя Insulin	Намалява	Не	Гастроинтестинални странични ефекти Панкреатит. Инжекционно приложение.
DPP-4 inhibitor	Доставя Insulin	Неутрален	Не	Панкреатит
Insulin	Доставя Insulin	Увеличава	Да	Инжекционно приложение. Риск от хипогликемии и увеличаване на теглото
SGLT2 inhibitors	Блокира бъбречната абсорбция на глюкоза в проксималните тубули	Намалява	Не	Инфекции на пикочните пътища

eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP-1 = глюкагон подобен пептид-1; DPP = Diabetes Prevention Program; SGLT2 = Натриево-глюкозен ко-транспортър 2.

предполагат благоприятен ефект след дълготрайно лечение при млади лица.<sup>179</sup> В проучването PROactive Pioglitazone намалява вторичната композитна крайна точка от обща смъртност, фатални миокардни инфаркти и инсулти (HR 0.84; 95% CI 0.72–0.98;  $P = 0.027$ ) при пациенти със ЗДТ2 и висок риск от макроваскуларни заболявания.<sup>175</sup> Все пак, тъй като не е постигната статистическа значимост по отношение на първичния краен изход в проучването PROactive, интерпретацията на резултатите остава спорна. Употребата на Pioglitazone е свързана със задръжка на течности, вследствие ефекта му върху бъбречната функция, което може да доведе до периферни отоци или влошаване на налична сърдечна недостатъчност при податливи лица. Диуретичната терапия може да намали тези странични ефекти. В проучването STOP-NIDDM Acarbose, давана на пациенти с НГТ, е намалила броя на сърдечно-съдови инциденти, включително сърдечносъдовата смъртност.<sup>172</sup> Меглитинидите формално не са били тествани при проучвания при пациенти със ЗДТ2, но при високо-рискови лица с НГТ Nateglinide не е намалил нито фаталните, нито нефаталните сърдечно-съдови инциденти.<sup>180</sup> До момента няма публикувани изходни данни от рандомизирани контролирани проучвания върху агонисти на Глюкагон – подобен пептид 1, инхибитори на DPP-4 или инхибитори на SGLT-2, но в момента се провеждат мащабни проспективни проучвания върху техни представители.

### 6.2.7 Специални съображения

**Хипогликемия.** Интензивната хипогликемизираща терапия увеличава три до четири пъти честотата на тежките хипогликемии както при ЗДТ1, така и при ЗДТ2.<sup>151,162</sup> Нарушеният отговор на организма към хипогликемията в смисъл на редуцирана клинична симптоматика се увеличава с продължителността на диабета и е съществен рисков фактор за настъпването ѝ, което трябва да се има предвид когато се обсъжда хипогликемизиращата терапия.<sup>181</sup> В допълнение към краткосрочния риск от сърдечни аритмии и сърдечно-съдови инциденти, дългосрочните рискове включват деменция и когнитивна дисфункция.<sup>182,183</sup> Резултатите от проучванията върху терапията за намаляване на гликемията са повдигнали въпроса дали хипогликемията е важен рисков фактор за миокарден инфаркт при пациенти със захарен диабет. Frier et al.<sup>182</sup> са разработили този проблем и са предоставили доказателства за много странични ефекти на хипогликемията върху сърдечно-съдовата система, особено при наличие на вегетативна невропатия. Insulin, меглитинидите и сулфонилурейните препарати са особено свързани с хипогликемия, която се явява както при пациенти със ЗДТ1, така и със ЗДТ2. Следователно, достигането на желаните нива на гликемия трябва да се постига по индивидуализиран начин, като се обръща внимание върху избягването на хипогликемия.

**Хипогликемизиращи медикаменти при хронични бъбречни заболявания.** Около 25% от лицата със ЗДТ2 имат хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) 3 – 4 стадий (гло-



мерулна филтрация <50 mL/min). В допълнение към увеличаването при тези условия сърдечно-съдов риск, употребата на хипогликемизиращи медикаменти може да се наложи да бъде модифицирана, било поради това, че определен препарат е противопоказан при ХБЗ, било поради необходимостта от промяна на дозата.<sup>184</sup> Metformin, Acarbose и повечето от сулфонурейните препарати трябва да се избягват при ХБЗ 3 – 4 стадий, като на тяхно място може да се прилагат Insulin и Pioglitazone както е необходимо. Инхибиторите на DPP-4 налагат корекция в дозата при пациенти с прогресиращо ХБЗ с изключение на Linagliptin, който в такива условия се понася добре. Инхибиторите на SGLT2 не били оценявани при ХБЗ.

**Възрастни хора.** По-възрастните хора са с по-тежка атеросклероза, намалена бъбречна функция и по-тежка коморбидност. Очакваната продължителност на живота е намалена, особено при наличие на дълготрайни усложнения. Желаните нива на гликемия при възрастните хора с продължителни или по-усложнени заболявания не трябва да бъдат толкова строги, както при младите и по-здрави лица. Ако с обикновени средства не могат да бъдат постигнати по-ниските желани нива, HbA<sub>1c</sub> <7.5–8.0% (<58–64 mmol/mol) могат да бъдат приемливи, тъй като се отчита, че с повишаване на възрастта възможностите на пациентите за самообслужване, когнитивният, психологичен и икономически статус и поддръжката намаляват.<sup>126</sup>

**Индивидуализирано лечение.** Влиянието върху качеството на живот, страничните ефекти на комбинираната медикаментозна терапия и неудобството от интензифицираните хипогликемизиращи режими трябва да бъдат внимателно оценени при всеки индивидуален пациент със захарен диабет (за допълнителна информация виж Секция 9). От гледна точка на общественото здраве всяко, дори и минимално намаляване на средната гликемия, може да допринесе ползи. От друга страна, интензифицираното хипогликемизиращо лечение може да предизвика възможни вреди на даден индивид. Всеки индивид трябва да бъде насърчаван да постигне оптимален баланс между глюкозния контрол и съдовия риск и, ако е назначена интензифицирана терапия, да бъде информиран, за разбере ползите и рисковете от нея.

### 6.2.8 Празници в познанието

- Дългосрочният изход по отношение сърдечно-съдовите заболявания е неизвестен за повечето хипогликемизиращи терапии.
- Последниците от множествената медикаментозна терапия върху качеството на живот и изборът на подходящо лечение при пациенти със захарен диабет и съпътстващи заболявания не са ясни.
- Нивата на гликемия (на гладно, 2 часа след храна и HbA<sub>1c</sub>), при които се установяват сърдечно-съдови ползи при ЗДТ2, не са известни, защото няма проведени проучвания.

## 6.2.9 Препоръки за гликемичен контрол при диабетици

Гликемичен контрол при диабетици			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Препоръчва се понижаването на глюкозата да се провежда по индивидуализиран начин, вземайки се предвид продължителността на ЗД, съпътстващите заболявания и възрастта	I	C	-
Препоръчва се строг гликемичен контрол с прицелни стойности на HbA <sub>1c</sub> близки до нормалните (<7.0% или <53 mmol/mol) за намаляване на микроваскуларните усложнения при ЗДТ1 и ЗДТ2	I	A	151–153, 155, 159
Прицелна стойност на HbA <sub>1c</sub> ≤7.0% (≤53 mmol/mol) трябва да се обсъди с оглед превенцията на сърдечно-съдови заболявания при ЗДТ1 и ЗДТ2	Ila	C	-
За оптимизиране на глюкозния контрол при ЗДТ1 се препоръчва базал-болусният инжекционен режим на лечение с Insulin в комбинация с чест мониторинг на глюкозата.	I	A	151, 154
Metformin трябва да се обсъди като първо средство за лечение при лица със ЗДТ2, като трябва да се съчетае с контрол на бъбречната функция.	Ila	B	153

ЗД = захарен диабет; HbA<sub>1c</sub> = гликиран хемоглобин A<sub>1c</sub>; ЗДТ1 = захарен диабет Тип 1; ЗДТ2 = захарен диабет Тип 2.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи доказателствата.

## 6.3. Артериално налягане

Разпространението на хипертонията при пациентите със ЗДТ1 е по-високо отколкото сред общата популация (до 49% в DCCT/EDIC)<sup>185,186</sup>, а над 60% от пациентите със ЗДТ2 са и хипертоници.<sup>187</sup> Според сегашните патофизиологични разбирания това е свързано с: (I) хиперинсулинемията, която е свързана с бъбречната реабсорбция на натрий; (II) повишен симпатиков тонус; (III) повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон.<sup>188</sup> Затлъстяването, напредването на възрастта и появата на бъбречно заболяване допълнително увеличават болестността от хипертония. Захарният диабет и хипертонията са допълващи се рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания. Докато развитието на ЗДТ2 удвоява сърдечно-съдовия риск при мъжете и го увеличава над три пъти при жените, хипертонията предизвиква четирикратно увеличение на сърдечно-съдовия риск при диабетците.<sup>189,190</sup> Въпреки че терапевтичните

цели са известни, трябва да се знае, че лечението на хипертонията трябва да бъде осъществявано индивидуализирано. Например, множество съпътстващи заболявания, напредваща възраст, лекарствени взаимодействия и типа на съдовите заболявания могат да повлияят терапевтичния подход при всеки индивидуален пациент.

### 6.3.1 Терапевтични цели

Спори се по въпроса за препоръчаното артериално налягане при хора със захарен диабет. Като цяло, при всички пациенти със захарен диабет повишеното артериално налягане трябва да бъде понижено, защото то увеличава значително сърдечно-съдов риск при тях. Рандомизирани клинични проучвания при ЗДТ2 са показали положителния ефект на пониженото артериално налягане под 140 mm Hg за систолното и под 85 mm Hg за диастолното по отношение сърдечно-съдовите заболявания.<sup>191-194</sup> Проучването Hypertension Optimal Treatment (HOT) показва, че рискът се намалява при диастолното налягане под 80 mm Hg.<sup>195</sup> Все пак средното диастолно налягане в тази група е било над 80, а систолното е било до 144 mm Hg. Проучването UKPDS е показало, че „строгий“ контрол (средно 144/82), сравнен с „по-малко строгия“ (154/87), намалява макроваскуларните инциденти с 24%. В post-hoc обсервационен анализ на проучването UKPDS, свързаната със захарния диабет смъртност намалява с 15% на всеки 10 mm Hg спадане на систолното налягане до достигане на 120 mm Hg, без това да се определя като прагово.<sup>196</sup> В по-новото проучване ACCORD повече от 4700 пациенти са били подложени на интензивно (достигнато средно систолно налягане 119 mm Hg) или на стандартно лечение [средно систолно налягане 134 mm Hg] в продължение на период на проследяване от 4.7 години. Относителното понижение на комплексната крайна точка (нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или сърдечно-съдова смъртност) в интензивно лекуваната група не е достигнало статистическа значимост.<sup>192</sup> Средният брой на използваните хипотензивно действащи медикаменти е бил 3.5 в интензивно лекуваната група и 2.1 в стандартната група. Делът на пациентите с появили се сериозни странични ефекти, като хипотония и влошена бъбречна функция, се е увеличил от 1.3 до 3.3% при агресивното лечение. Тъй като отношението полза – риск се е изместило в посока увреждане, проучването не подкрепя понижаване на систолното налягане под 130 mm Hg. Bangalore et al.<sup>197</sup> са докладвали в мета-анализ на 13 рандомизирани контролирани изследвания с 37 736 пациенти със захарен диабет, НГГ или НГТ, при които в интензивната група е имала систолно налягане  $\leq 135$  mm Hg, а стандартната  $\leq 140$  mm Hg. По-интензивният контрол е довел до намаление на общата смъртност с 10% (95% CI 0.83 – 0.98), намаление на инсултите със 17%, но и до 20% увеличение на сериозните странични явления. Сistolно АН  $\leq 130$  mm Hg е било свързано с по-голямо намаление на инсултите, но не е повлияло останалите сърдечно-съдови инциденти.

В обобщение, сегашните доказателства дават основание за намаляване на артериалното налягане при пациенти със захарен диабет до  $<140/85$  mm Hg. Трябва да се отбележи, че по-голямо понижение може да бъде свързано с повишен риск от сериозни странични ефекти, особено при пациенти в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на ЗДТ2. Следователно рисковете и ползите при по-интензивно лечение на артериалното налягане трябва да бъдат внимателно обсъдени при всеки индивидуален пациент.

### 6.3.2 Повлияване на артериалното налягане – понижение

**Въздействието върху начина на живот**, включващо ограничение в употребата на сол и редукция на телесното тегло, е терапевтичната база за всички пациенти с хипертония; въпреки това то обикновено е недостатъчно за постигане на адекватен контрол на артериалното налягането (за подробности виж Секция 6.1).

**Фармакологичното лечение** е било тествано само в няколко рандомизирани контролирани проучвания, сравнявали сърдечно-съдовите инциденти на приложените хипотензивно действащи медикаменти и специално насочени към пациенти със захарен диабет.<sup>191,198,199</sup> Все пак няколко рандомизирани контролирани проучвания с достатъчно големи подгрупи със захарен диабет са съобчили резултати за последните.<sup>200-207</sup> Блокадата на ренин – ангиотензин – алдостерон системата (РААС) чрез приложение на инхибитори ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕИ) или на ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) изглежда да е с особена стойност специално за лечение на хипертонията при пациенти със захарен диабет с висок сърдечно-съдов риск.<sup>200,201,205-207</sup> Налице са доказателства, подкрепящи по-високата ефикасност на АКЕИ в сравнение с блокерите на калциевите канали, когато началната терапия цели да предотврати или забави появата на микроалбуминурия при пациенти със захарен диабет и хипертония.<sup>208</sup> Двойната блокада на РААС с АКЕИ и АРБ не е показала допълнителни ползи, както е показало проучването ONgoing Telmisartan Alone и в комбинация с Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), и е била свързана с повече странични събития. В проучването Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE), добавянето на Aliskiren към блокадата на РААС при пациенти със ЗДТ2 и висок риск за сърдечно-съдови или бъбречни инциденти не е довело до намаляване на инцидентите и даже в някои случаи може да се окаже вредно.<sup>209,210</sup> Тъй като пациентите със захарен диабет имат тенденция към нощна хипертония, уместно е да се обмисли прием на хипотензивни медикаменти при лягане, в идеалния вариант след провеждане 24 часово амбулаторно мониториране на АН.

В последните десетилетия интензивно е бил обсъждан въпросът дали метаболитните ефекти на антихипертензивните медикаменти имат значение за дългосрочната сърдечно-съдова прогноза. Установено е, че бета-блокери и тиазидните диуретици са свързани с повишен риск от развитие на ЗДТ2 в сравнение с блокерите на калциевите канали или блокерите на РААС.<sup>211</sup> Не е известно дали лечението с бета-блокери и тиазидни или подобни на тиазидите диуретици при пациенти с установен ЗДТ2 има клинично съществени метаболитни странични ефекти. Наблюденията от UKPDS, че контролът върху хипергликемията, за разлика от ефективния контрол върху хипертонията, има малко относително влияние върху сърдечно-съдовата прогноза, показва, че негативните метаболитни ефекти са може би по-маловажни в сравнение с лечението на хипертонията при пациенти със захарен диабет, поне по отношение на макроваскуларните усложнения. Така, докато медикаментите с негативен метаболитен ефект, особено комбинацията от диуретик и бета-блокер, би трябвало да се избягва като първо средство при хипертоници с метаболитен синдром, то при пациенти с установен захарен диабет понижението на артериалното налягане изглежда по-важно от евентуалните леки промени в метаболитния им статус. Скоросен мета-анализ е подчертал приоритетът на намаляването на артериалното

налягане при избора на класа медикаменти.<sup>212</sup> При липса на съпътстващи сърдечни заболявания, бета-блокери не са пръв избор при лечението на хипертонията.<sup>205,206</sup> Адекватният контрол на артериалното налягане често налага комбинирана терапия с инхибитор на РААС и блокер на калциевите канали или диуретик. Проучването Избягване на Сърдечно-съдови инциденти чрез Комбинирана Терапия при пациенти със Систолна Хипертония (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) е показало, че блокертът на калциевите канали Amlodipine превъзхожда Hydrochlorothiazide при комбинирана терапия с АКЕИ.<sup>207</sup> При 6946 пациенти със захарен диабет броят на първични инциденти е бил 307 в групата, лекувана с Amlodipine, и 383 в групата, лекувана с Hydrochlorothiazide, като допълнение към Benazepril ( $P = 0.003$ ), въпреки сходното понижение на артериалното налягане в двете групи.

### 6.3.3 Заключение

Основната цел при лечението на хипертонията при пациенти със захарен диабет трябва да бъде понижаването на артериалното налягане до  $<140/85$  mm Hg. За постигането ѝ при повечето пациенти се налага комбинирана терапия. При пациенти с хипертония и нефропатия с настъпила протеинурия може да се обсъждат и по-ниски стойности на АН (САН  $<130$  mm Hg), ако пациентът ги понася (виж Секция 8). Всички налични хипотензивно действащи медикаменти могат да се използват, но доказателствата силно подкрепят включването на инхибитор на РААС (АКЕИ/АРБ) при наличие на протеинурия. Трябва да се знае, че много от пациентите не достигат прицелните стойности на АН.<sup>213</sup> Също си струва да се отбележи, че за разлика от съобщените при гликемичен контрол и статини,<sup>155</sup> при лечението на хипертонията няма остатъчен или паметов ефект.<sup>194</sup> Като следствие на това е необходим продължителен контрол и мониториране, както и промяна в медикацията при необходимост.

Тези главни изводи, отнасящи се до пациенти със захарен диабет и хипертония, съответстват на Преоценените Европейски Указания за Хипертония (Re-appraisal of the European Guidelines on Hypertension (2009)<sup>214</sup> и на осъвременените Европейски Указания за хипертония (European Guidelines on Hypertension) от 2013 г.<sup>215</sup>

### 6.3.4 Празници в познанието

- Последниците от комбинираната терапия с антихипертензивни медикаменти при по-възрастни лица са слабо познати.
- Доказателствената база относно ефикасността или вредата за настъпване на микроваскуларни усложнения от антихипертензивните лекарства, както самостоятелно, така и в комбинация, е слаба.
- Разбирането на ролята на втвърдяването на артериите в прогнозирането на сърдечно-съдовия риск при пациенти със захарен диабет извън тази на обичайните рискови фактори е малко изучено.
- Оптималните стойности на артериалното налягане са неизвестни.
- От значение ли са метаболитните странични ефекти на бета-блокери и диуретиците?

## 6.3.5 Препоръки за контрол на артериалното налягане при диабет

Контрол на артериалното налягане при диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Контролът на артериалното налягане при пациенти със ЗД и хипертония се препоръчва за намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти.	I	A	189–191, 193–195
Препоръчва се пациентът с хипертония и ЗД да бъде лекуван по индивидуализиран начин с прицелно артериално налягане $<140/85$ mmHg.	I	A	191–193, 195
Препоръчва се комбинирана лекарствена терапия с оглед постигане на оптимален контрол на артериалното налягане.	I	A	192–195, 205–207
Блокерите на РААС (ACE-I или ARB) се препоръчват за лечение на хипертония при ЗД, особено при наличие на протеинурия или микроалбуминурия.	I	A	200, 205–207
При пациенти със захарен диабет трябва да се избягва употребата на два блокера на РААС.	III	B	209, 210

ACE-I = ангиотензин конвертиращ ензимен инхибитор (АКЕИ); ARB = ангиотензин рецепторен блокер (АРБ); ЗД = захарен диабет; РААС = ренин – ангиотензин – алдостерон система

<sup>a</sup>Клас на препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни данни в подкрепа на нивото на доказателственост.

## 6.4. Дислипидемия

### 6.4.1 Патопизиология

При лица със ЗДТ1 и добър гликемичен контрол типът на дислипидемията се различава от този при ЗДТ2, защото при ЗДТ1 серумните триглицериди (ТГ) са нормални, а холестеролът с висока плътност (HDL-C) е около горната граница на нормата или е леко повишен. Това е свързано с инсулино-терапията, която повишава активността на липопротеин липазата в мастната тъкан и скоростта на кръговрата на липопротеините с много ниска плътност (VLDL). Все пак, качествените промени в липопротеините с ниска плътност (LDL) и липопротеините с висока плътност (HDL) могат да бъдат потенциално атерогенни.

Цяла група отклонения в липидите и апопротеините съпътстват ЗДТ2, засягащи всички класове на липопротеините (Таблица 9). Двата най-съществени компонента са умерено повишение на ТГ на гладно и след храна и ниският HDL-C. Други характеристики включват повишаване на богатите на ТГ липопротеини (TRL), в които влизат хиломикроните и остатъците от VLDL, малки плътни LDL частици.

**Таблица 9: Характеристика на дислипидемията при захарен диабет тип 2**

- Дислипидемията е главен рисков фактор за ССЗ.
- Дислипидемията представлява група от отклонения в липидите и апопротеините, включващи повишаване на ТГ на гладно и след храна, Аро В, малки плътни LDL частици, с ниски HDL-C и Аро А.
- Увеличената обиколка на талията и повишените TG са лесен начин за разпознаване на лица с висок риск и метаболитен синдром.

Аро = аполипопротеин; ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = високо плътен липопротеин холестерол; LDL = ниско плътен липопротеин; TG = триглицериди; TRL = богат на триглицериди липопротеин

Те не са изолирани отклонения, а са метаболитно свързани. Свърхобразуването на големи частици VLDL с увеличаване на секреция както на ТГ, така и на Аро В 100 води до създаване на малки плътни частици LDL и понижаване на HDL-C. Тъй като остатъците от VLDL и частиците LDL носят по една молекула Аро В 100, дислипидемията се характеризира с повишена концентрация на Аро В. Злокаествената същност на дислипидемията при ЗДТ2 не винаги се открива при рутинното изследване на липидите, защото LDL-C остава в нормални граници. Тя може да бъде по-добре охарактеризирана чрез HDL-C. Солидни доказателства показват, че дисбалансът между хепаталния импорт и експорт на липиди води до натрупване на масти в черния дроб (неалкохолна чернодробна стеатоза). Увеличеното навлизане на свободни мастни киселини (FFA) е за сметка на системния запас свободни мастни киселини и от *de novo* липогенезата в условията на инсулинова резистентност. Така концентрацията на масти в черния дроб и хепаталната инсулинова резистентност изглежда са водещи за свърхпродукцията на големи частици VLDL при пациенти със ЗДТ2.

Влошеният клирънс на VLDL частиците, свързан с повишена концентрация на Аро С, допринася до по-тежка хипертриглицеридемия. Този двоен метаболитен дефект допринася до хипертриглицеридемия при лица със ЗДТ2. Скорешни данни предполагат, че част от прекомерното доставяне на липиди в черния дроб при наличие на затлъстяване може да се дължи на лош адаптивен отговор на мастната тъкан по отношение съхраняване на циркулиращите свободни мастни киселини, което води до ектопично натрупване на масти и липотоксичността, което е в основата на дислипидемията при захарния диабет и инсулиновата резистентност.<sup>219</sup>

#### 6.4.2 Епидемиология

Обзорът Дейности в Европа, насочени към Вторична Превенция чрез Интервенция за Намаляване на Инциденти (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE III))<sup>220,221</sup> съобщава, че цялостното разпространение на високи ТГ и нисък HDL се е увеличило двойно в сравнение с данните от предходния EUROASPIRE II поради увеличаване на ЗДТ2 и затлъстяването. Обзор, осъществен върху 75 048 пациенти със ЗДТ2 от Националния Диабетен Регистър в Швеция (National Diabetes register in Sweden), съобщава, че 49% от пациентите не приемат липидно-понижаващи медикаменти. Петдесет и пет % от лекуваните са имали ТГ <1.7

mmol/L и около две трети са били с нормален HDL-C.<sup>222</sup> Данни от същия обзор са разкрили, че две трети от пациентите, получаващи липидно-понижаващи медикаменти, са постигнали LDL-C <2.5 mmol/L.<sup>223</sup> Въпреки това, над 70% от пациентите с анамнеза за сърдечно-съдови заболявания са имали LDL-C >1.8 mmol/L. За отбелязване е, че са били използвани умерени дози различни статини, което означава, че в лечението съществува празнина и че е необходимо да се премине към интензифициране на терапията.

#### Дислипидемия и съдов риск при захарен диабет тип 2

Голямо количество данни, получени от механистични, генетични и мащабни обсервационни проучвания и такива тип случай-контрола показват, че съществува причинна връзка между повишението на богати на ТГ частици и техните остатъци, ниския HDL-C и сърдечно-съдовия риск.<sup>224,225</sup> Данни от проучвания със статини подсилват позицията, че ниският HDL е независим маркер за сърдечно-съдов риск, дори и при пациенти, при които нивото на LDL-C не е повишено.<sup>226,227</sup> Резултатите от студиите Лечение с Fenofibrate и Намаляване на Инцидентите при Диабет (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) и ACCORD показва, че честотата на сърдечно-съдови инциденти е била значително по-висока при пациенти с дислипидемия (LDL-C 2.6 mmol/L (100 mg/dL), TG ≥2.3 mmol/L and HDL-C ≤0.88 mmol/L).<sup>228,229</sup> В проучването FIELD<sup>230</sup> изходните променливи, които най-добре прогнозираят сърдечно-съдови инциденти за период на проследяване от 5 години, са били липидните отношения (non-HDL/HDL-C и общ/HDL-C). Аро В – Аро А е свързано с прогнозата на сърдечно-съдовите заболявания, но това отношение не превъзхожда традиционните липидни отношения. От единичните изходни липидни и липопротеинни концентрации, HDL-C, Аро А, non-HDL-C и Аро В, самостоятелно прогнозираят сърдечно-съдовите инциденти, въпреки че Аро А и Аро В нямат по-висока стойност от HDL-C или non-HDL-C. Стойността на серумните ТГ за прогнозиране на сърдечно-съдови инциденти е намалена след корекция за HDL-C. Тези резултати са неочаквани, тъй като дислипидемията при захарния диабет представлява група от абнормно повишени Аро В и малки плътни LDL частици. Тези данни, обаче, са в пълно съгласие с резултатите от Колаборативно проучване на Новопопявящи се Рискови Фактори (Emerging Risk Factor Collaboration – ERFC),<sup>231</sup> базирано върху 68 изследвания, включващи 302 430 участници без анамнеза за сърдечно-съдови заболявания. В този анализ non-HDL-C и Аро В поотделно са имали сходна връзка с коронарната болест на сърцето, независимо от наличието на захарен диабет. В проучването ERFC се съобщава, че повишаването с едно стандартно отклонение на нивата на HDL-C (0.38 mmol/L или 15 mg/dL) е било свързано с 22% намаление на риска от коронарна болест на сърцето. Отношенията на риска за non-HDL и HDL-C са били сходни с тези, наблюдавани при Аро В и Аро А и non-HDL-C се е оказал най-доброто средство за оценка на риска, свързан с повишаването на богатите на ТГ протеини в клиничната практика. Приложението на Аро В и Аро В – Аро А също се препоръчват като маркер за сърдечно-съдовия риск при пациенти със ЗДТ2.

#### 6.4.3 Контрол на дислипидемията

Захарен диабет тип 2. Съществуват известни и потвърдени данни за механизма на действие и ефикасността на статиите при превенцията на сърдечно-съдови инциденти при пациенти със ЗДТ2.<sup>232</sup> Ползата от терапията със статини за понижаване на LDL-C и намаляването на сърдечно-съдовите



инциденти е показана в подгрупа анализи на големи контролирани рандомизирани проучвания.<sup>233</sup> В мета-анализ върху 14 рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 18 686 пациенти със захарен диабет, средната продължителност на периода на проследяване е била 4.3 години с общо настъпили 3247 големи съдови инциденти. Проучването съобщава за 9% намаление на общата смъртност и 21% намаление на големите съдови инциденти със сериозен изход за всеки намаляващ  $\text{mmol/L}$  от концентрацията на LDL-C (RR 0.79; 95% CI 0.72 – 0.87;  $P < 0.0001$ ), което е било сходно с това при пациентите без диабет. Величината на получените ползи е била свързана с абсолютното понижаване на LDL-C, което потвърждава положителната взаимовръзка между LDL-C и сърдечно-съдовия риск, наблюдавано при LDL-C над  $2.6 \text{ mmol/L}$ .<sup>234</sup>

Резултатите от първите мета-анализи на сърдечно-съдовите инциденти при интензивна спрямо умерена терапия със статини показват 16% намаление на риска от коронарна смърт или инфаркт на миокарда.<sup>235</sup> Данните от 10 рандомизирани контролирани проучвания върху 41 778 пациенти, проследени за 2.5 години, показват че интензивната дозировка на статини намалява комплексната крайна точка на коронарната артериална болест с 10% (95% CI 0.84 – 0.96;  $P < 0.0001$ ), но не намалява смъртността от сърдечно-съдови заболявания.<sup>232</sup> В подгрупа на пациенти с остър коронален синдром интензивната терапия със статини е намалила общата смъртност и смъртността от сърдечно-съдови заболявания. Интензивното понижаване на LDL-C със статини има благоприятен ефект върху прогресията на атеромите при пациенти със или без захарен диабет.<sup>236</sup>

Интензифицирано понижаване на LDL-C може да се постигне и с добавяне на Ezetimibe към статина, въпреки че все още липсват данни от рандомизирани контролирани проучвания относно влиянието на тази комбинация върху прогнозата на сърдечно-съдовите заболявания. В момента се провежда проучването: Подобро намаляване на Неблагоприятните Резултати: Международно Проучване върху Ефикасността на Vytonin (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT: ClinicalTrials.gov: NCT00202878). Анализ на групирани данни за безопасността, които сравняват профила на ефикасност и на безопасност на комбинираната терапия Ezetimibe/статин срещу монотерапията със статин при пациенти със и без захарен диабет ( $n = 21\ 794$ )<sup>237</sup> съобщава, че комбинираната терапия осигурява по-голям ефект върху главните липидни стойности. Проучването върху Сърдечната и Бъбречна Протекция (Study of Heart and Renal Protection (SHARP) съобщава за 17% намаление на главните атеросклеротични инциденти при хронично бъбречно заболяване, лекувано със Simvastatin плюс Ezetimibe спрямо плацебо.<sup>238</sup> В този контекст трябва да се подчертае, че въпреки че относителното намаляване на инцидентите изглежда сходно при пациентите със или без захарен диабет, абсолютният благоприятен ефект върху пациентите с диабет е по-голям поради техния утежнен рисков профил.

**Захарен диабет тип 1.** Анализът на проучването Cholesterol Treatment Trialists (CTT) е включил 1466 пациенти със ЗДТ1 на средна възраст 55 години, повечето от които са били с големи предишни сърдечно-съдови инциденти. Този анализ е показал намаление на риска от сърдечно-съдови инциденти (RR 0.79; 95% CI 0.62 – 1.01), сходно с това при пациенти със ЗДТ2 и със стойност на  $P = 1.0$  за интеракция, което потвърждава резултата въпреки граничната статистическа значимост в тази подгрупа.<sup>234</sup> Трябва да се отбележи, че липсват данни за ефикасността на терапията със статини

при по-млади пациенти със ЗДТ1. При лицата със ЗДТ1, терапия със статини трябва да се обсъди при всеки индивидуален случай за лица с висок сърдечно-съдов риск, без значение от концентрацията на LDL-C – например пациенти със ЗДТ1 и бъбречно увреждане.

**Първична превенция.** Колaborативното проучване върху Atorvastatin при Диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) е оценило ползите от статин при пациенти със ЗДТ2 и най-малко един от следните рискови фактори: хипертония, тютюнопушене, ретинопатия или албуминурия.<sup>239</sup> В проучването CARDS 2838 пациенти със ЗДТ2 са били рандомизирани на Atorvastatin  $10 \text{ mg/дневно}$  или на плацебо. Наблюдението е било прекратено преждевременно поради 37% намаляване (95% CI -52 до -17;  $P = 0.0001$ ) на първичната крайна точка (първ остър коронарен инцидент). Проучването върху Сърдечната Протекция (Heart Protection Study (HPS) е обхванало 2912 пациенти (основно със ЗДТ2) без предшестваща сърдечно-съдова болест. Simvastatin ( $40 \text{ mg/дневно}$ ) е намалил комплексната първична крайна точка с 33% ( $P = 0.0003$ ; 95% CI 17 – 46).<sup>240</sup> В Англо-Скандинавското Проучване върху Изхода от Сърдечни Инциденти (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)) в анализ на подгрупа от пациенти със захарен диабет без сърдечно-съдови заболявания,  $10 \text{ mg}$  Atorvastatin е намалил честотата на големи сърдечно-съдови инциденти с 23% (95% CI 0.61 – 0.98;  $P = 0.04$ ).<sup>241</sup>

**Безопасност на терапията със статини.** Съобщенията от големи рандомизирани контролирани проучвания са показали, че статините са безопасни и добре понасяни.<sup>242</sup> Честотата на странични ефекти, с изключение на симптоми от мускулите, са редки. При повечето случаи миопатията или рабдомиолизата са били в следствие от лекарствени взаимодействия с по-висока от стандартната доза статин.<sup>243</sup> Комбинацията между Gemfibrozil и статини трябва да се избягва поради фармакокинетични взаимодействия, но няма проблеми с безопасността при терапия с Fenofibrate и статини.<sup>228,229</sup>

Мета-анализ, включващ 91 140 участници, е показал, че терапията със статини е била свързана с риск от развитие на ЗДТ2 (OR 1.09; 95% CI 1.0 – 1.2;  $I^2 = 11\%$ ), който се увеличава с напредването на възрастта.<sup>244</sup> Тези данни означават поява на един случай на новооткрит ЗДТ2 при лечение на 255 пациента, в продължение на 4 години. За същия период статините биха предотвратили 5.4 сърдечно-съдови инциденти за всеки намаляващ  $\text{mmol/L}$  от концентрацията на LDL-C. Мета-анализ върху пет проучвания на статини съобщава, че рискът от поява на захарен диабет се увеличава при интензивно лечение (Atorvastatin или Simvastatin  $800 \text{ mg}$  дневно) (OR 1.12; 95% CI 1.04 – 1.22;  $I^2 = 0\%$ ), в сравнение с умерените дози (Simvastatin  $20 \text{ mg}$  или Pravastatin  $40 \text{ mg}$ ).<sup>245</sup> В групата на интензивно лечение са били наблюдавани два допълнителни случая на захарен диабет на 1000 пациента, докато броят на сърдечно-съдови инциденти е бил с 6.5 случая по-малко. В последно време Управлението за Храни и Лекарства на САЩ (Food and Drug Administration (FDA) of the USA) одобри промените в етикетирането относно повишените стойности на кръвна захар и  $\text{HbA}_{1c}$  за класа статини ([www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf)). FDA все още смята, че малкият риск от развитие на захарен диабет се превишава от редуцията на сърдечно-съдовите инциденти.<sup>245,246</sup> Допълнителна подкрепа за безопасността на статините идва от мета-анализ на 27 рандомизирани проучвания, които показват, че при лица с пет-годишен риск от големи съдови инциденти, рискът е спаднал с 10% за всеки намаляващ  $1 \text{ mmol/L}$  от концентрацията на LDL-C, като цяло е било по-

стигнато абсолютно намаление на риска от големи съдови инциденти до 11 за 1000 за пет години, без увеличаване на рака или смъртността по други пречени. Този благоприятен ефект значително надхвърля известните досега рискове от терапията със статини.<sup>247</sup>

**Остатъчен риск при лица на понижаваща LDL терапия.** Пациентите със ЗДТ2 с достигнати прицелни стойности на LDL-C остават с висок риск от сърдечно-съдови инциденти,<sup>224</sup> и този остатъчен риск е свързан с много фактори, включващи повишени богати на ТГ протеини, нисък HDL-холестерол и малки плътни LDL частици. Предполагало се е, че прицелван в повишени ТГ (>2.2 mmol/L) и/или нисък HDL-холестерол (<1.0 mmol/L) може да допринесе с допълнителни ползи. В проучването FIELD терапията с Fenofibrate не е намалила първичната крайна точка (свързана с коронарна артериална болест смъртност или нефатален инфаркт на миокарда), но общите сърдечно-съдови заболявания са били намалени от 14 до 12.5% (HR 0.9; 95% CI 0.80 – 0.99;  $P = 0.035$ ).<sup>228,248</sup> В проучването ACCORD 5518 пациенти са били рандомизирани на Fenofibrate плюс Simvastatin (20 – 40 mg дневно) или плацебо, без допълнителен ефект върху първичната крайна точка. В анализа на подгрупата на лица с ТГ >2.3 mmol/L (>204 mg/dL) и HDL-C <0.9 mmol/L (<34 mg/dL), сърдечно-съдовият риск е бил намален с 31% при групата на Fenofibrate плюс Simvastatin (за взаимодействие между пациенти с този липиден профил спрямо такива без него  $P = 0.06$ ).<sup>229</sup> Анализ на подгрупа от лица с дислипидемия (ТГ >2.3 mmol/L и HDL-холестерол <0.9 mmol/L) в проучването FIELD е показало 27% намаление на сърдечно-съдовия риск.<sup>228</sup> И в двете проучвания FIELD и ACCORD, терапията с Fenofibrate е била свързана със значително намаление на ТГ (22%), докато повишаването на HDL-C е останало под очакването (съответно +2% и +2.4%). Мета-анализите са потвърдили клиничните ползи от фибратите върху главните сърдечно-съдови инциденти, но не и върху сърдечно-съдовата смъртност.<sup>249,250</sup> Тези ефекти, изглежда, са свързани с подобрение на ТГ.<sup>250</sup>

**Стратегии за повишаване на високо-плътния липопротеин холестерол.** Нивата на HDL-холестерола са в обратна връзка със сърдечно-съдовата заболеваемост, което е показано в епидемиологични изследвания и в много проучвания върху статините.<sup>218</sup> Ниските нива на HDL-холестерол са свързани с повишени стойности на ТГ и се срещат често при пациенти с метаболически синдром и/или захарен диабет. Прицелните ниски стойности на HDL-холестерол с оглед превенция на сърдечно-съдовите инциденти не се подкрепят от доказателства. В две наскоро докладвани рандомизирани контролирани проучвания, инхибиторите на холестерилестер трансферазия протеин (CETP) Torcetrapib и Dalcetrapib,<sup>251,252</sup> не са успели да намалят сърдечно-съдовите инциденти, въпреки 30 – 40% увеличение на HDL-холестерола. Едно от обясненията за тези находки може да бъде свързано с абнормната функционална характеристика на HDL частиците. Ако това се окаже вярно, простото увеличаване на броя такива частици, без подобряване на тяхната функция, може да не промени сърдечно-съдовия риск.

Фармакологичните средства, с които може да се повиши HDL-холестерола при пациенти със захарен диабет, за момента са ограничени. В това отношение Fenofibrate е с известната ефикасност, докато Niacin (N-ER) притежава потенциални качества да повиши HDL-холестерола с 15 – 30%, и свързано с това повишаване на Apo A-1,<sup>224,253</sup> покрай намаляването на ТГ (до 35%), LDL-холестерол (около 20%) и Apo B

и липопротеин а (Lp a) (около 30%). Въпреки че проучването е показало благоприятен ефект върху ангиографските показатели и върху намаляването на площта на стената на каротидните артерии, оценена чрез Магнитен резонанс след едногодишна терапия,<sup>254</sup> две скорошни клинични проучвания не са потвърдили ползата на N-ER за сърдечно-съдова превенция. Проучването Атеротромботична интервенция при Метаболически Синдром с Нисък HDL/Високи триглицериди (Atherothrombotic Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)) не е показало допълнителен благоприятен ефект на N-ER при пациенти с метаболически синдром.<sup>255</sup> Във Второто Проучване върху Сърдечната Протекция при лечение на HDL за Намаляване на Съдовите Инциденти (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS-2 THRIVE)) 25 673 пациенти с вече установена съдова болест са били рандомизирани на плацебо или на N-ER/Laropirant на фона на терапия със статин или статин/Ezetimibe. Проучването е било спряно по-рано след среден период на проследяване от 3.9 години. През това време 15.0% от пациентите от контролната група и 14.5% от групата на N-ER/Laropirant са достигнали първичната крайна точка, комплекс от коронарна смърт или не фатален инфаркт на миокарда, инсулт или коронарна реваскуларизация. Нещо повече, налице е бил значим абсолютен допълнителен риск от 3.7% от усложнения на захарния диабет и значителен допълнителен риск от 1.8% от развитие на новопоявил се захарен диабет. В допълнение, лечението с N-ER е причинило 1.4% по-висок риск от инфекции и 0.7% по-висок риск от кървене, включително и повишен риск от хеморагичен инсулт.<sup>256</sup> На базата на тези резултати ЕМА е оттеглила пазарния лиценз на N-ER/Laropirant.

До тук промяната на начина на живот със спиране на тютюнопушенето, увеличената физическа активност, намаляването на телесното тегло и намаляването на консумацията на бързо резорбиращи се въглехидрати остава крайъгълен камък при терапията за повишаване на HDL.

При пациенти с високи ТГ (>5.4 mmol/L) препоръките за промяна на начина на живот (фокусирани върху намаляване на теглото и отказване от алкохола, ако употребата му е съществена) и подобреният гликемичен контрол са главните цели. Свързаните с ТГ рискове са острият панкреатит и полиневропатията. В групирани анализи на данните от рандомизирани проучвания употребата на статини е била свързана с по-нисък риск от панкреатит при пациенти с нормални или леко повишени нива на ТГ. Фибратите не играят протективна роля и дори могат да повишат риска.<sup>257</sup> Omega-3 масните киселини (2–4 g/дневно) могат да се използват за намаляване на ТГ при лица, при които те са били повишени.<sup>258</sup> Все пак засега няма доказателства, че тези хранителни добавки водят до сърдечно-съдови ползи при пациенти със захарен диабет.

#### 6.4.4 Празници в познанията

- Ролята на HDL частиците в регулацията на секрецията на Insulin от бета-клетките трябва да бъде изследвана допълнително.
- Ефикасността и безопасността на медикаментите, увеличаващи или подобряващи частиците на HDL-холестерол са неясни.
- Относителната роля на функцията на HDL и плазмената концентрация на HDL върху патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания трябва да бъде изяснено.

### 6.4.5 Препоръки за контрол на дислипидемията при пациенти с диабет

Дислипидемия при диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Терапия със статини се препоръчва при пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2 с много висок риск (ако се съчетава с доказана CVD, тежка CKD или един или повече фактори за CV риск и увреда на прицелни органи) с цел достигане на LDL-Cf <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или най-малко ≥50% намаление на LDL-C, ако другата цел не може да бъде достигната.	I	A	227, 234, 238
Терапията със статини се препоръчва при пациенти със ЗДТ2 и висок риск (без други рискови CV фактори и без увреда на прицелни органи) с цел достигане на LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL).	I	A	227, 234
Статините могат да бъдат обсъдени при пациенти със ЗДТ1 с висок сърдечно-съдов риск без значение от изходните концентрации на LDL-C	IIb	C	-
При пациенти с много висок риск може да бъде обсъдена вторична цел non-HDL-холестерол <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), а при пациенти с висок риск – <3.3 mmol/L (<130 mg/dL).	IIb	C	-
Преди започване на комбинирана терапия с включване на Ezetimibe трябва да се обмисли интензифициране на терапията със статини.	IIa	C	-
За предотвратяване на сърдечно-съдови инциденти не се препоръчва употребата на медикаменти, които повишават HDL – холестерол.	III	A	251, 252, 256

CV = сърдечно-съдов; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет; HDL-C = холестерол с високо плътен липопротеин; LDL-C = холестерол с ниско-плътен липопротеин; T1DM = захарен диабет тип 1, T2DM = захарен диабет тип 2.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи доказателствата.

## 6.5. Функция на тромбоцитите

Активирането на тромбоцитите играе основна роля при започването и прогресирането на атеротромбозата.<sup>259</sup> При много групи пациенти със захарен диабет *ex vivo* са показани патологичните отклонения при агрегацията на тромбоцитите,<sup>260</sup> като е интерпретирана постпрандиалната и персистиращата хипергликемия като основна детерминанта на *in vivo* активиране на тромбоцитите в ранните и късни фази на естествено развитие на захарния диабет тип 2.<sup>261,262</sup>

### 6.5.1 Aspirin

Aspirin инхибира Thromboxane (TX) A<sub>2</sub>-зависимо активиране и агрегация на тромбоцитите чрез необратимо дезактивиране на тромбоцитната циклооксигеназа 1 (COX-1).<sup>263</sup> Не са били провеждани формални изследвания върху доза-зависимия и време-зависимия антитромбоцитен ефект при пациенти със ЗДТ2 и в момента Aspirin се препоръчва в доза 75 – 162 mg еднократно дневно, тоест в същата дозировка както при пациенти без захарен диабет.<sup>263,264</sup> Въпреки това, еднократното дневно приложение на Aspirin в ниска доза може да бъде свързано с непълно инхибиране на активността на тромбоцитната COX-1 и зависимата от TXA<sub>2</sub> тромбоцитна функция,<sup>265-267</sup> вероятно поради увеличаване кръговрат на тромбоцитите при захарен диабет.<sup>268</sup> Доказателства, подкрепящи това виждане, показват възможно благоприятния ефект от продължителната употреба на Aspirin два пъти дневно при пациенти със захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания.<sup>268,269</sup>

**Вторична превенция.** Първият колаборативен преглед върху антитромбоцитното лечение (Antiplatelet Trialists' Collaboration) е установил, че антитромбоцитната терапия (главно с Aspirin) е със сходна ефективност при пациенти с установено симптоматично сърдечно-съдово заболяване, без значение дали има наличен захарен диабет. Анализирани са били индивидуални данни за „сериозни съдови инциденти“ (нефатални инфаркти на миокарда, нефатални инсулти или съдова смърт) между около 4500 пациенти в рандомизираните проучвания и е било установено, че лечението с антитромбоцитни медикаменти води до пропорционалното им намаляване с около една четвърт.<sup>270</sup> Следователно няма видима причина за различно лечение на пациентите със захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания в сравнение с такива без диабет и ниската доза на Aspirin се препоръчва по еднакъв начин за активно лечение на исхемичните синдроми и на тяхната вторична превенция.<sup>263</sup>

**Първична превенция** Aspirin в ниски дози се препоръчва от няколко Северно американски организации за първична превенция на сърдечно-съдови инциденти при възрастни със захарен диабет.<sup>264,271</sup> Въпреки това, преките доказателства за неговата ефикасност и безопасност липсват или в най-добрия случай са противоречиви.<sup>272,273</sup> Така, в най-новите мета-анализи, които включват три проучвания, проведени специално върху пациенти със захарен диабет, и шест други проучвания, при които тези пациенти са представлявали подгрупа в рамките на голяма популация, Aspirin е бил свързан с несигнификантно 9% намаление на

риска от коронарни инциденти (RR 0.91; 95% CI 0.79 – 1.05) и несигнификантно намаляване на инсултите от 15% (RR 0.85; 95% CI 0.66 – 1.11).<sup>264</sup> Трябва да се подчертае, че общият брой пациенти със захарен диабет, включени в тези девет проучвания е бил 11 787 с 10 годишна екстраполирана честота на коронарни инциденти, с обхват от 2.5% до 33.5%. Тези резултати се интерпретират като предполагащи, че Aspirin води до скромно намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти, но ограниченото количество данни не дава възможност за прецизна оценка на ефективността. В съответствие с тази несигурност антитромбоцитната терапия с Aspirin при възрастни с нисък сърдечно-съдов риск не се препоръчва от Пета Съвместна Работна Група на Европейското Кардиологично Дружество и други Дружества за Сърдечно-съдова Превенция в Клиничната Практика (Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on CVD Prevention in Clinical Practice).<sup>89</sup>

**Отношението риск – полза при Aspirin.** На базата на данни от мета-анализ на шест проучвания върху превенцията Aspirin е бил свързан с 55% увеличение от екстракраниално кървене (най-често от стомашно-чревния тракт), както при лицата без (повечето) и със захарен диабет.<sup>274</sup> В смисъла на балансиране на възможните ползи и рискове от Aspirin при първичната превенция, тези резултати вероятно представляват най-добрия сценарий, като се изключат пациентите с увеличен риск от гастро-интестинално кървене и като се има предвид, че по-възрастните хора не са били достатъчно представени.<sup>274</sup> В същите анализи наличието на изходен захарен диабет е бил свързан с двукратно увеличени съдови инциденти, но и с 50% увеличен риск от големи екстракраниални кървения по време на периода на проследяване.<sup>274</sup>

Както Указанията на Ендокринологичното Дружество за Клинична Практика (Endocrine Society Clinical Practice Guidelin), така и Научните Становища на ADA/ANA/ACCF препоръчват употребата на Aspirin при възрастни със захарен диабет, когато 10-годишният риск от сърдечно-съдови инциденти е >10%.<sup>271,264</sup> Все пак малко внимание е било обърнато на риска от кървене при пациентите. Докато годишният риск от сърдечно-съдови инциденти може да варира до 10 пъти при захарния диабет,<sup>264</sup> годишният риск от кървене от горната част на стомашно-чревния тракт може да варира до 100 пъти в общата популация в зависимост от възрастта и анамнеза за язвена болест.<sup>263,275</sup>

### 6.5.2 Рецепторни блокери на P2Y12

Clopidogrel е необратим блокер на рецептора P2Y<sub>12</sub> на аденозин дифосфат (АДФ) и представлява доказана алтернатива за пациенти, които не понасят Aspirin или имат симптоматична периферно-съдова болест поради неговите широки показания, които са сходни с тези на Aspirin.<sup>276,277</sup> Нещо повече, Clopidogrel (75 mg еднократно дневно) упражнява допълнителен кардио-протективен ефект, когато е комбиниран с ниска доза Aspirin (75 – 160 mg еднократно дневно) при пациенти с остър коронарен синдром и такива, които са подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI).<sup>276</sup> Въпреки това от проучването Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) са получени данни, които показват, че Clopidogrel, добавен към Aspirin, може да има влошаващ ефект върху пациенти с напреднала нефропатия.<sup>278</sup> По-ефективни блокери на P2Y<sub>12</sub> се явяват Prasugrel и Ticagrelor, обратим P2Y<sub>12</sub> блокер.<sup>276</sup> В проучването TRITON-TIMI 38 Prasugrel (60 mg натоварваща доза, последвана от 10

mg дневно) е показал ясно превъзходство над Clopidogrel (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно) при превенцията на рецидивиращи исхемични инциденти след остър коронарен синдром; все пак в общата кохорта тази полза е била свързана и с повишен риск от Тромбоза при Миокарден Инфаркт е криел (TIMI) значимо кървене.<sup>279</sup> В подпроучването върху пациенти със захарен диабет е наблюдавано сходно намаление на рецидивиращите исхемични инциденти, но при кохортата на диабетици това не е било свързано с повече кървения.<sup>280</sup> Ticagrelor (180 mg натоварваща доза, последвана от 90 mg два пъти дневно), също е бил по-ефективен от Clopidogrel (300 – 600 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно) при намаляване на смъртността от сърдечно-съдови причини в продължение на 12 месеца в общата кохорта на пациенти след остър коронарен синдром<sup>281</sup> и е намалил исхемичните инциденти при пациенти с диабет, без да увеличи кървенето.<sup>282</sup> Важно е, че Ticagrelor се е оказал превъзхождащ Clopidogrel при острите коронарни синдроми при пациенти с бъбречна недостатъчност.<sup>283</sup> Засега няма убедителни данни за това дали Clopidogrel или по-новите медикаменти са по-ефективни при пациенти без бъбречна недостатъчност. За употребата на тези препарати при PCI виж Секция 7.2.

### 6.5.3 Празници в познатието

- Оптималното антиагрегантно лечение за първична превенция на сърдечно-съдови заболявания при пациенти със захарен диабет не е установено.

### 6.5.4 Препоръки за антиагрегантна терапия при пациенти със захарен диабет

Антиагрегантна терапия при пациенти с диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Антиагрегантна терапия с Aspirin при пациенти с DM и нисък сърдечно-съдов риск не се препоръчва	III	A	272–274
Антиагрегантна терапия за първична превенция може да се обсъжда на индивидуална база при пациенти при пациенти с DM и висок риск.	IIb	C	-
Aspirin в доза 75–160 mg/дневно се препоръчва за вторична превенция при DM.	I	A	270
Рецепторни блокери на P2Y <sub>12</sub> се препоръчват при пациенти с DM и ACS за 1 година при пациенти, претърпели PCI (продължителността зависи от типа на стента). При пациенти с PCI по повод ACS трябва да се предпочитат Prasugrel или Ticagrelor.	I	A	276, 277, 280, 282, 284
Clopidogrel се препоръчва като алтернативна антитромбоцитна терапия при непоносимост към Aspirin.	I	B	280, 285

ACS = остър коронарен синдром; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

<sup>a</sup>Клас на препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи доказателствата.



## 6.6. Многофакторни подходи

### 6.6.1 Принципи на мултифакториалния контрол

Пациенти с нарушения в глюкозния метаболизъм се нуждаят от ранна оценка на риска с оглед отдиференциране на съпътстващата патология и факторите, които утежняват сърдечно-съдовия риск. Това включва оценка на: (I) рисковите фактори (навици и начин на живот, включващи тютюнопушене, хипертония и дислипидемия); (II) микро- и макроваскуларни заболявания и вегетативна дисфункция (III) съпътстващи заболявания (сърдечна недостатъчност и аритмии); (IV) предизвикана от усилие миокардна исхемия при ВЕТ, стрес ехография или миокардна скintiграфия; (V) миокардна виталност и ЛК функция, оценени чрез Doppler ехокардиография и/или МРТ.<sup>286</sup> Достоверността на стрес ЕКГ теста, стрес-ефокардиографията или миокардната скintiграфия е от особено значение при установяване на исхемия при пациенти със захарен диабет. Като замъгляващи фактори могат да се явят високият праг на болката поради вегетативната дисфункция, многосъдовото засягане при коронарната болест, предшествващи отклонения в ЕКГ, периферната съдова болест и употребата на много медикаменти.

Общият риск за сърдечно-съдови усложнения е до голяма степен свързан със синергични взаимодействия между инсулиновата резистентност, дисфункцията на бета-клетките и последвалата от тях хипергликемия, към които се добавят и останалите сърдечно-съдови рискови фактори. В съответствие с това, успешната превенция на риска зависи от разбирането, установяването и контролът върху всички променливи рискови фактори, както може да се види в UKPDS.<sup>101</sup> Трябва да бъде отбелязано, че средствата за модифициране на риска следва да бъдат непрекъснато осъвременявани.<sup>287</sup> Допълнителна информация може да се получи в Секция 5.

Приложимостта на интензифицираното мултифакториално лечение на пациенти със ЗДТ2 в общата практика е било проучено в изследването Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION).<sup>288</sup> Честотата на поява на първия сърдечно-съдов инцидент е била 7.2% (13.5 на 1000 човеко-години) в групата на интензивно лечение и 8.5% (15.9 на 1000 човеко-години) в групата на рутинно лечение (HR 0.83; 95% CI 0.65 – 1.05), и честота на обща смъртност била съответно 6.2% (11.6 на 1000 човеко-години) и 6.7% (12.5 на 1000 човеко-години), (HR 0.91; 95% CI 0.69 – 1.21). Заключение е, че започването на ранно интензивно лечение при пациенти със ЗДТ2 е свързано с малко, но незначимо намаление на появата на сърдечно-съдови инциденти и смърт.<sup>26,289</sup> Като уговорка по отношение на проучването ADDITION се явява само леко подобрения контрол на важните сърдечно-съдове рискови фактори (HbA<sub>1c</sub>, концентрацията на холестерол и кръвното налягане) в групата на интензифицирано лечение. За разлика от това, стойността на мултифакториалното лечение при пациенти със захарен диабет и установена микроалбуминурия е била представена от проучването STENO 2, при което високоспециализирана и специално подбрана група от 160 участници е била рандомизирана или на интензивно целенасочено лечение или на конвенционална терапия. Целите на интензивно лекуваната група са били HbA<sub>1c</sub> <6.5%, общ холестерол <4.5 mmol/L (175 mg/dL) и артериално налягане <130/80 mm Hg. Всички пациенти в тази група са получавали блокери на РААС и ниски дози Aspirin. Въпреки че терапевтичните цели не винаги са били постигнати, общият контрол в групата на интензифицирано лечение е бил сравнително по-добър в сравнение с групата на рутинно лекуваните. Това

е довело до намаляване на микроваскуларните и макроваскуларните инциденти до около 50% след 7.8 години период на проследяване. Целта е била най-успешно постигната по отношение холестерола, вероятно поради решаващата роля на статините в цялостната превантивна стратегия.<sup>290,291</sup> От това следва, че целенасочената терапия се препоръчва и в двете групи. Те са били проследени в продължение на 13 години след рандомизирането. За същото време пациентите, първоначално включени в интензивно лекуваната група, са имали абсолютно намаление на смъртността от 20%, а HR по отношение смъртността, сравнено с конвенционално лекуваната група, е бил 0.54 (95% CI 0.3 – 0.9; P <0.02). Абсолютното намаление на риска от сърдечно-съдови инциденти е било 29%. В допълнение, налице е било съществено намаление на диабетната нефропатия (относителен риск 0.4; 95% CI 0.3 – 0.8; P <0.004) и на прогресията на ретинопатията (относителен риск 0.6; 95% CI 0.4 – 0.9; P = 0.01).<sup>156</sup> В здравно-икономически анализ, интензивното лечение се е оказало по-ефективно по отношение цената в сравнение с конвенционалната терапия. Тъй като увеличените разходи при интензивното лечение са свързани с цената на медикаментите и проведените консултации, това лечение би трябвало да доминира (цената и животоспасяването чрез употреба на генерични препарати).<sup>292</sup>

Данни от Европейското Изследване на Сърцето и Диабета (Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart) поддържат мултифакториалния подход като крайъгълен камък при лечението на пациентите. Сред 1425 пациенти с известен ЗДТ2 и коронарна артериална болест, 44% са получавали базирана на доказателства фармакологична терапия, определена като комбинация от Aspirin, бета-блокери, инхибитори на РААС и статини при липса на контраиндикации. Пациентите с тази лекарствена комбинация са имали съществено по-малка обща смъртност (3.5 спрямо 7.7%; P = 0.001) и по-малко комбинирани сърдечно-съдови инциденти (11.6 спрямо 14.7%; P = 0.05) след едногодишен период на проследяване, сравнено с пациенти, не получаващи такава лекарствена комбинация.<sup>213</sup> Коригираното HR за взаимодействието между захарния диабет и лечението е разкрило, че приложението на базираното на доказателство лечение на ЗДТ2 оказва независим протективен ефект (HR за смъртност: 0.4). Като пример за неадекватността на единичния лекарствен подход към намаление на честотата на сърдечно-съдови заболявания се явява проучване, при което са били рандомизирани 37 участници с наднормено тегло или затлъстяване и инсулинова резистентност, без развит захарен диабет. Те са получавали Fenofibrate, Rosiglitazone или калорийно бедна диета. Нито един от изпитваните терапевтични подходи не е успял да нормализира всичките или поне повечето от метаболитните нарушения (тегло, инсулинова чувствителност, ТГ, празмена глюкоза) при тези пациенти с повишен сърдечно-съдов риск.<sup>293</sup>

Терапевтичните цели са обобщени в Таблица 10.

### 6.6.2 Празници в познанието

- Плейотропните ефекти от понижаващите глюкозата терапии върху прогнозата на сърдечно-съдовите заболявания не са напълно разбрани.

**Таблица 10: Обобщени терапевтични цели за лечение на пациенти със захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс и коронарна артериална болест**

Артериално налягане (mmHg) при нефропатия	<140/85 систолично <130
Гликемичен контрол HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>a</sup>	Общо <7.0 (53 mmol/mol) На индивидуална основа <6.5–6.9% (48–52 mmol/mol)
Липиден профил mmol/l (mg/dL) LDL-холестерол	Пациенти с много висок риск под 1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или намален най-малко с 50% Пациенти с висок риск под 2.5 mmol/L (<100mg/dL)
Тромбоцитно стабилизиране	Пациенти със CVD и DM ASA 75–160 mg/дневно
Тютюнопушене пасивно тютюнопушене	Задължително прекратяване без
Физическа активност	Умерена до интензивна ≥150 min/седмично
Тегло	Целта е стабилизиране на теглото при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване и диабет чрез калориен баланс; намаляване на теглото при пациенти с НГТ с оглед предотвратяване на развитето на ЗДТ2
Диетични навици Прием на мазнини (% от енергията) Общо Наситени Мононенаситени мастни киселини Прием на фибри чрез храненето	<35% <10% >10% >40 g/дневно (или 20 g/1000 Kcal/дневно)

CVD = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет; HbA<sub>1c</sub> = гликиран хемоглобин; IGT = нарушен глюкозен толеранс; LDL = липопротеини с ниска плътност; DM = захарен диабет тип 2itus.

<sup>a</sup>Стандарт на Diabetes Control and Complication Trial.

### 6.6.3 Препоръки за контрол на мултифакториалния риск при диабет

Контрол на мултифакториалния риск при диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Стратификацията на риска трябва да се счита като част от оценката на пациенти с DM и IGT.	IIa	C	-
Оценката на сърдечно-съдовия риск се препоръчва при пациенти с DM и IGT като основа на мултифакториалния контрол.	I	B	156, 213
Терапевтичните цели, както са изброени в Таблица 10, трябва да бъдат обсъдени при пациенти с DM и IGT със CVD.	IIa	B	156, 213

CVD = сърдечно-съдови заболявания; DM = захарен диабет; HbA<sub>1c</sub> = гликиран хемоглобин A1c; IGT = нарушен глюкозен толеранс; LDL = липопротеин с ниска плътност; T2DM = захарен диабет тип 2.

<sup>a</sup>Стандарт на Diabetes Control and Complication Trial.

## 7. Лечение на стабилна и нестабилна коронарна артериална болест при пациенти с диабет

### 7.1. Оптимално медикаментозно лечение при пациенти с хронична коронарна артериална болест и диабет

Захарният диабет се свързва с по-лоша прогноза при пациенти с остра и стабилна коронарна болест.<sup>294-296</sup> Това е видно при пациенти с новооткрит захарен диабет и НГТ,<sup>297</sup> и въпреки че абсолютният риск е по-висок при мъжете, пропорционалното му увеличение е по-голямо при жените, при които кардиопротекцията изчезва при наличие на диабет. При всички пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) без анамнеза за отклонения в глюкозния метаболизъм трябва да оцени гликемичния статус с оглед стратификацията на риска. Повишени нива на HbA<sub>1c</sub> и на плазмената глюкоза на гладно може да постановят диагнозата захарен диабет,<sup>299</sup> но и нормалните стойности не изключват наличието на отклонения в метаболизма на глюкозата. Съответно и както е показано в Секция 3.3, най-подходящият метод за скрининг е оралния глюко-толерансен тест (ОГТТ), който не трябва да бъде осъществен по-рано от 4-5

дни след острия коронарен инцидент (остър инфаркт на миокарда или нестабилна ангина), за да се избягнат фалшиво положителни резултати.<sup>300,301</sup>

Болничната и дългосрочната смъртност след миокарден инфаркт е намаляла, но прогнозата е все още лоша за пациенти със захарен диабет. Причините са отчасти неизяснени, освен по-голямата честота на усложненията в комбинация с липсата на подходяща базирана на доказателства терапия.<sup>302,303</sup>

Тъй като много малко фармакологични проучвания са били директно насочени към пациентите със захарен диабет, информацията относно ефикасността на лечението често се основава на анализи върху подгрупите от вече съществуващите изследвания. Недостатък е фактът, че пациенти със захарен диабет изглеждат подходящи за проучване, но при тях диабетният фенотип не е добре определен. Нещо повече, пациенти със сърдечно-съдови заболявания често имат метаболитен синдром или недиагностициран захарен диабет. Имайки предвид тези ограничения, наличната информация предполага сходна ефикасност на контрола върху сърдечно-съдовия риск при пациенти със или без захарен диабет. Отчитайки по-високия риск от сърдечно-съдови инциденти, се оказва че абсолютната полза от контрола на рисковите фактори е сравнително по-голяма при пациентите със захарен диабет и броят на нуждаещите се от лечение за избягване на сърдечно-съдови инциденти сред тази популация е по-малък.<sup>213</sup>

### 7.1.1 Бета-адренергични блокери

Както е отбелязано в настоящите Европейски указания за пациенти с КАБ, бета-блокерите се препоръчват за целия спектър на КАБ с различни нива на препоръка и различни нива на доказателственост.<sup>304-308</sup> Бета-блокерите облекчават симптомите на миокардна исхемия (angina pectoris) при пациенти със стабилна КАБ и могат да доведат до благоприятни ефекти върху прогнозата, което се предполага от ретроспективни анализи на плацебо-контролирани проучвания.<sup>305</sup> Бета-блокерите са особено ефективни за подобряване на прогнозата при пациенти след преживян миокарден инфаркт и със захарен диабет, като намаляват вероятността за реинфаркт, внезапна смърт и камерни аритмии.<sup>309,310</sup> Бета-блокерите може да имат отрицателни метаболитни ефекти, като например увеличаване на инсулиновата резистентност и маскиране на хипогликемични епизоди, като изглежда съществува разлика между съдонеразширяващите бета-1антагонисти (Metoprolol и Atenolol) и бета-блокери със съдоразширяващи свойства ( $\beta$ /а-адреноблокери Carvedilol и Labetalol и  $\beta$ 1-блокертът с модулирана синтеза на NO, Nebivolol), за които се смята, че са с по-добър профил по отношение метаболизма на глюкозата.<sup>311</sup> Като цяло, положителните ефекти на бета-блокадата върху прогнозата превишават негативните ефекти върху метаболизма на глюкозата.

### 7.1.2 Блокери на ренин – ангиотензин – алдостерон системата

Лечението с АКЕИ или АРБ трябва да се започне по време на хоспитализацията за остър коронарен инцидент и да бъде продължено след това при пациенти със захарен диабет и левокамерна фракция на изтласкване <40%, хипертония или хронично бъбречно заболяване.<sup>304,306,307</sup> и да бъде обсъдено при пациенти с инфаркт на миокардна

със ST-елевация. При пациенти със захарен диабет и стабилна КАБ също се препоръчва терапия с АКЕИ.<sup>305</sup> Проучването Оценка на Превенцията на Сърдечните Инциденти (Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) е показало 25% намаление на инфаркта на миокарда, инсултите или сърдечно-съдовата смъртност при пациенти с вече известно съдово заболяване или захарен диабет, които са били рандомизирани на плацебо или Ramipril. Тази находка е била съвместима с тази при специфична група пациенти със захарен диабет.<sup>312</sup> Наблюдавана е била пропорционална сходна тенденция към благоприятен ефект в подгрупа от пациенти със захарен диабет в Европейско Проучване върху намаляването на сърдечните инциденти с Perindopril при стабилна КАБ (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA), в която са били включени пациенти с нисък сърдечно-съдов риск.<sup>313</sup> Проучването ONTARGET е сравнявало АКЕИ Ramipril и АРБ Telmisartan във високо-рискова група, подобно на тази в HOPE. При това сравнение се е оказало, че Telmisartan се е оказал еднакво ефикасен с Ramipril по отношение изхода – комплекс от смърт поради сърдечно-съдови причини, инфаркт на миокарда, инсулт или хоспитализации поради сърдечна недостатъчност. Комбинацията от двата медикамента е увеличила страничните ефекти, без да увеличи ползите.<sup>210</sup>

### 7.1.3 Липидо-понижаващи медикаменти

Благоприятният ефект на статините е твърдо установен при пациенти с КАБ и захарен диабет. Подробностите относно липидо-понижаващата терапия са показани в Секция 6.4.

### 7.1.4 Нитрати и блокери на калциевите канали

Липсват доказателства за влияние на нитратите върху прогнозата, но те могат да бъдат използвани за облекчаване на симптомите.<sup>304,306,307</sup> Блокерите на калциевите канали са ефикасни за облекчаване на симптомите на исхемия и Verapamil и Diltiazem могат да предотвратяват реинфарктите и смъртността.<sup>304-307</sup> Тези медикаменти могат да бъдат подходящи за дългосрочна употреба при пациенти без сърдечна недостатъчност като алтернатива на бета-блокерите или когато бета-блокерите са по-неподходящи, например при обструктивна белодробна болест. Комбинацията на тези медикаменти с бета-блокерите трябва да се избягва поради риска от брадикардия, антриовентрикуларни проводни нарушения или влошаване на ЛК функция. Като алтернатива може да се използва дихидропиридинов блокери на калциевите канали като Amlodipine, Felodipine или Nifedipine.

### 7.1.5 Ivabradine

Специфичният понижаващ сърдечната честота антиангинозен препарат Ivabradine инхибира  $I_f$  каналите – първично модулиране на спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел. Ivabradine е показан при лечението на хронична стабилна стенокардия при пациенти с КАБ и контраиндикации или непоносимост към бета-блокери или в комбинация с бета-блокери, когато пациентът има симптоми или когато сърдечната му честота е >70 у/мин., особено когато се съпътства и от ЛК дисфункция. Той може да се използва при подбрани пациенти с остър коронарен синдром без ST елевация в случаи на непоносимост към бета-блокерите или когато, въпреки максимално възможната дозировка на бета-бло-

кера, не е постигнат оптимален контрол на сърдечната честота.<sup>305,306</sup> Високата сърдечна честота е свързана с влошена прогноза при пациенти със захарен диабет DM<sup>314</sup> и Ivabradine се явява ефективен за предотвратяване на ангинозни пристъпи при такива пациенти без каквото и да е потенциално вредно влияние върху глюкозния метаболизъм.<sup>315</sup>

### 7.1.6 Антиагрегантни и антитромботични медикаменти (виж още Секции 6.5 и 7.2)

При вторичната превенция антиагрегантното лечение под формата на Aspirin в ниски дози (75 – 160 mg) или Clopidogrel (самостоятелно или в комбинация) намалява риска от инсулт, инфаркт на миокарда или съдова смърт, въпреки че благоприятните ефекти са по-малко изразени при пациенти със захарен диабет DM.<sup>316</sup> При пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация рецепторните инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa изглеждат са особено ефективни при пациенти със захарен диабет, но това не е било потвърдено при настоящото проучване Early-ACSI.<sup>317</sup>

Други антиагрегантни медикаменти като тиаенопиридините (Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel и Ticagrelor) намаляват риска от сърдечно-съдови инциденти, когато са добавени към Aspirin при пациенти с остър коронарен синдром.<sup>284,304,307</sup> Честотата на сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт намаляват от 11.4 до 9.3% (RR 0.80; 95% CI 0.72 – 0.90) като този ефект е продължителен при пациентите със захарен диабет.<sup>282</sup> В проучването Clopidogrel спрямо Aspirin при пациенти с Риск от Ишемични Инциденти (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), включващо пациенти с настоящ ишемичен инсулт или инфаркт на миокарда или установена периферна артериална болест, тези със захарен диабет са получили по-добра протекция от сериозни сърдечно-съдови инциденти от Clopidogrel, отколкото от Aspirin. Годишната честота на инциденти при пациентите със захарен диабет е била 15.6% при рандомизираните на Clopidogrel срещу 17.7% при тези на Aspirin, тоест абсолютното намаление на риска е било 2.1% ( $P = 0.042$ ), което отговаря на относително намаление на риска с 13% (RR 0.87; 95% CI 0.77 – 0.88) и с по-малко хеморагични усложнения. В клиничен аспект абсолютният благоприятен ефект на Clopidogrel е бил засилен при пациенти със захарен диабет поради общо по-големия брой инциденти.<sup>285</sup> В анализ на подгрупите на проучването TRITON пациентите със захарен диабет са проявили тенденция към по-голямо намаление на ишемичните инциденти при Prasugrel в сравнение с Clopidogrel, без това да е било свързано с увеличаване на големите хеморагии.<sup>280</sup> Важно е да се отбележи, че много проучвания не съобщават отделни данни за пациентите със захарен диабет и дадените за тях препоръки се базират на общите данни за пациенти със или без захарен диабет.<sup>318</sup>

### 7.1.7 Глюкозен контрол при остри коронарни синдроми

Повишените нива на плазмена глюкоза по време на остър коронарен синдром са свързани с по-лоша прогноза при пациентите със захарен диабет в сравнение с тези без диабет.<sup>319-323</sup> Хипергликемията може да е свързана с недиагностицирани до момента нарушения в глюкозния метаболизъм, но може и да се дължи на повишените от стреса катехоламинови нива, които водят до повишена концентрация на свободните мастни киселини, намалената секреция на ин-

сулин и повишена инсулинова резистентност и гликогенолиза,<sup>301</sup> с отрицателен ефект върху миокардния метаболизъм и функция (за подробности виж Секция 4). За подобряване на прогнозата при пациенти с остър коронарен синдром са проучени две стратегии.

**Метаболитна модулация** чрез вливане на глюкоза, инсулин и калий (GIK), без значение от наличието на захарен диабет или нивото на плазмената глюкоза, което се основава на презумпцията, че повишеното ниво на вътреклетъчния калий стабилизира кардиомиоцита и улеснява транспорта на глюкоза до клетките.<sup>324</sup> Други потенциално благоприятни ефекти са намалената бета-оксидация на свободните мастни киселини, подобреното използване на глюкозата за набавяне на енергия и подобрените ендотелна функция и фибринолиза.<sup>301</sup> Рандомизираните контролирани проучвания не са успели да демонстрират благоприятни ефекти върху смъртността и заболяемостта, както е показано от Kloner и Nesto.<sup>324</sup> Тази липса на ефект може би се дължи на повишената плазмена глюкоза вследствие инфузията на GIK. Проучването Незабавно Метаболитно Подобряване на Миокарда при Началното Оценяване и Лечение при Спешни Състояния (Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care (IMMEDIATE) е рандомизирало пациенти средно 90 минути след началото на предполагаем остър коронарен синдром за извънболнично приложение на GIK или плацебо и е показало намаление на комплексната крайна точка, включваща сърдечен арест и вътреболнична смъртност, но е било без ефект върху прогресията на острия коронарен синдром до остър инфаркт на миокарда в рамките на 24 часа.<sup>325</sup>

**Гликемичният контрол** е бил тестван в рандомизираните контролирани проучвания Диабет и Инфузии на Глюкоза и Insulin при Остър Инфаркт на Миокарда ('Diabetes and Insulin – Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction' (DIGAMI)<sup>326,327</sup> 1 и 2 и 'Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction' (HI-5).<sup>328</sup> В първото проучване DIGAMI са били рандомизирани 620 пациенти със захарен диабет и остър миокарден инфаркт на  $\geq 24$ -часова инфузия на инсулин и глюкоза, последвана от множествени дози на инсулин, или на рутинна хипогликемизираща терапия.<sup>326</sup> Смъртността след 3.4 години е била 33% в групата на Инсулин и 44% ( $P = 0.011$ ) в контролната група.<sup>329</sup> DIGAMI 2 неуспя да демонстрира прогностична полза. Най-правдоподобната причина за това несъответствие е, че в DIGAMI <sup>326,330</sup> HbA<sub>1c</sub> е намалял повече (1.5%) от изходно по-високо ниво при постъпването (9.1%), в сравнение с 0.5% от изходен 8.3% в DIGAMI 2.<sup>327</sup> В допълнение, употребата на бета-блокери, статини и реваскуларизацията са били по-екстензивни в проучването DIGAMI 2.

Разликите в нивата на глюкозата между контролната група и групата на Insulin в проучването HI-5 е била малка и не е била отбелязано намаление на смъртността сред пациентите, лекувани с Insulin.<sup>328</sup> Сборни данни от три проучвания са потвърдили, че инфузиите с инсулин и глюкоза не намаляват смъртността при липса на гликемичен контрол при пациентите с остър инфаркт на миокарда и захарен диабет (RR 1.07; 95% CI 0.85 – 1.36;  $P = 0.547$ ).<sup>331</sup> Тъй като нито DIGAMI 2, нито HI-5 са постигнали разлика в гликемичния контрол между интензивно лекуваните и контролните групи, остава отворен въпросът дали понижаването на глюкозата води до благоприятен ефект.



Проучването Сърце2D (Heart 2D) е сравнило ефекта на прандиалния (Insulin три пъти дневно преди хранене  $n = 557$ ) спрямо базалния гликемичен контрол (дълго действащ Insulin един или два пъти дневно;  $n = 558$ ) върху сърдечно-съдовите инциденти при пациенти със ЗДТ2. Прицелните нива на глюкозата са били 7.5 mmol/L (135 mg/dL) след нахранване и 6.7 mmol/L (121 mg/dL) на гладно. Групата на базална терапия е била с по-ниска стойност на глюкозата на гладно (7.0 спрямо 8.1 mmol/L;  $P < 0.001$ ), но сходна среднодневна стойност (7.7 спрямо 7.3 mmol/L;  $P = 0.233$ ) при сходни стойности на HbA<sub>1c</sub>. Проучването е било спряно след период на проследяване 963 дни поради липса на ефикасност.<sup>173</sup>

Проучвания върху няколко регистъра предполагат наличие на J- или U-видна взаимовръзка между плазмената глюкоза и прогнозата,<sup>320,322,323</sup> и се прави извод, че както хипогликемията, така и хипергликемията са с неблагоприятна прогноза. Компенсаторните механизми, предизвикани от хипогликемията, като увеличеното отделяне на катехоламини, могат да увеличат миокардната исхемия или да предизвикат аритмии.<sup>332,333</sup> Скоросни данни показват, че хипогликемичните епизоди могат да идентифицират пациенти с по-висок риск поради други причини (сърдечна недостатъчност, бъбречна дисфункция или недохранване) и че хипогликемията не се явява като независим рисков фактор, когато е коригирана за тях.<sup>334,335</sup>

Обоснованото заключение от проучването DIGAMI 1<sup>326,330</sup> е, че захарният диабет и острият инфаркт на миокарда се повлияват благоприятно от гликемичния контрол, когато гликемията е значителна ( $>10$  mmol/L или  $>180$  mg/dL). Приближение към нормогликемия с по-малко строги прицелни стойности при пациенти с тежки съпътстващи заболявания е оправдана цел, но точните прицелни стойности не са определени. Инфузията с Insulin е най-ефикасният начин за постигане на бърз гликемичен контрол. Дългосрочният контрол върху гликемията е представен в Секция 6.2

### 7.1.8 Празници в познанията

- Ролята и оптималното ниво на гликемичния контрол за прогнозата на пациенти с остър коронарен синдром трябва да се доуточни.
- Възможно ли е да се намали големината на инфаркта с много ранна инфузия на GIK след началото на симптомите на МИ?

## 7.1.9 Препоръки за лечение на пациенти със стабилна и нестабилна коронарна артериална болест и диабет

Лечение на пациенти със стабилна и нестабилна коронарна артериална болест и диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Препоръчва се пациентите със CVD да бъдат изследвани за нарушения в глюкозния метаболизъм.	I	A	294, 295
Приема се, че бета-блокери намаляват смъртността и заболеваемостта при пациенти с DM и ACS.	IIa	B	309, 310
ACE-I или ARBs са показани при пациенти с DM и CAD за намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти	I	A	210, 312, 313
Терапията със статини е показана при пациенти с DM и CAD за намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти.	I	A	227
Aspirin е показан при пациенти с DM и CAD за намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти.	I	A	274, 316
Тромбоцитен рецепторен инхибитор P2Y <sub>12</sub> се препоръчва при пациенти с DM и CAD като добавка към лечение с Aspirin.	I	A	280, 282, 284, 285, 304, 307
При пациенти с ACS трябва да се обмисли гликемичен контрол с инсулин при пациенти със значителна хипергликемия ( $>10$ mmol/L или $>180$ mg/dL) с адаптиране на прицелните стойности към възможните съпътстващи заболявания	IIa	C	-
Гликемичният контрол, който може да бъде осъществен с различни хипогликемизиращи медикаменти трябва да бъде разгледан при пациенти с DM и ACS.	IIa	B	326, 328, 330

ACE-I инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим; ACS = остър коронарен синдром; ADP = аденозин дифосфат; ARB = ангиотензинов рецепторен блокери; CAD = коронарна артериална болест; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

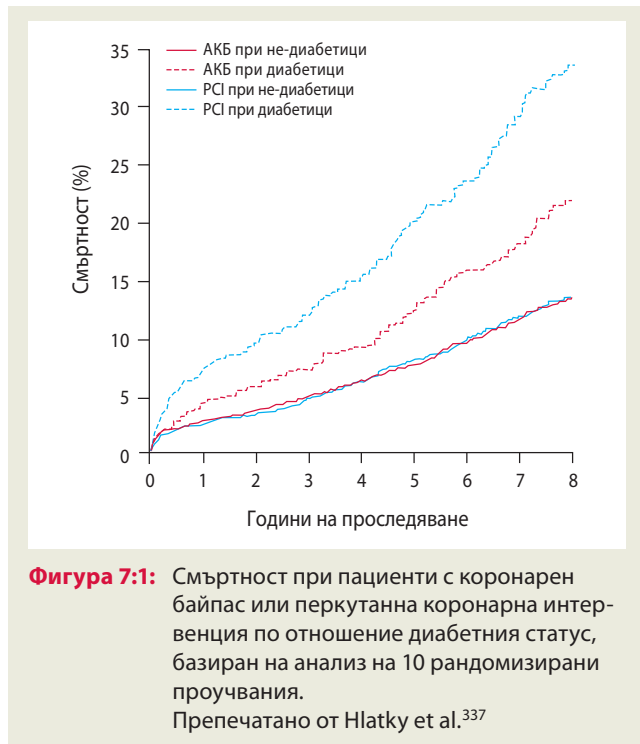
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи нивата на доказателственост.

## 7.2. Реваскуларизация

Четвърт от процедурите за миокардна реваскуларизация са осъществени при пациенти със захарен диабет. Реваскуларизацията при тези пациенти среща предизвикателството на по-разпространено атеросклеротично засягане на епи-

кардните съдове, по-голяма склонност към рестенози след PCI и оклузия на графта на v. saphena след аорто-коронарен байпас (АКБ) и непрекъсната прогресия на атеросклерозата, водеща до нови стенози.<sup>336</sup> Всичко това води до по-висок риск, включващ дългосрочната смъртност в сравнение с пациенти без захарен диабет, без значение на типа реваascularизация (Фигура 7).<sup>337</sup> Доказателствата за ефекта на миокардната реваascularизация при пациенти със захарен диабет са получени в изменящия се контекст на непрекъснатото развитие на PCI, АКБ и фармакологичното лечение, което затруднява адекватните сравнения.<sup>308,338</sup>



### 7.2.1 Миокардна реваascularизация при стабилна и нестабилна коронарна артериална болест

**Стабилна коронарна артериална болест.** Проучването Изследване върху реваascularизацията чрез Байпас и Ангиопластика при Захарен диабет (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D))<sup>339</sup> е направило рандомизирано сравняване на миокардната реваascularизация с АКБ или PCI спрямо оптимално медикаментозно лечение при пациенти със захарен диабет, които са били преценени като подходящи за една от двете интервенционални процедури. След като е била избрана най-подходящата интервенция, пациентите са били рандомизирани на оптимална медикаментозно лечение самостоятелно или в съчетание с реваascularизационна процедура. След пет години не са били отбелязани съществени разлики по отношение комбинираната крайна точка, включваща смърт, инфаркт на миокарда или инсулт между групата на медикаментозна терапия (12%) и тази с реваascularизация (12%). Големи странични сърдечни или мозъчно съдови инциденти са се срещали много по-рядко при АКБ (78% без инциденти) отколкото при самостоятелната медикаментозна терапия (70%,  $P = 0.01$ ), но не е имало разлика в преживяемостта (АКБ 86%; медикаментозна терапия 84%;  $P = 0.33$ ). При групата с

PCI, съставена от пациенти с по-лека КАБ в сравнение с тези на АКБ, не е имало значителна разлика в сравнение с групата на медикаментозно лечение по отношение големите сърдечни или мозъчно-съдови инциденти и преживяемостта. По време на последвалия период на проследяване 38% от пациентите на медикаментозно лечение са претърпели поне една реваascularизация поради наличие на симптоматика, докато от предварително реваascularизирани пациенти 20% са имали повторна процедура. Това показва, че първоначалната консервативна стратегия е спестила около 80% от интервенциите през следващите пет години. Като цяло, с изключение на някои по-специфични състояния като стеноза на лявата главна коронарна артерия  $\geq 50\%$ , стеноза на проксимална LAD или триклонова болест с нарушена ЛК функция, миокардната реваascularизация при пациенти със захарен диабет не подобрява преживяемостта в сравнение с медикаментозната терапия. Когато тези резултати се интерпретират в общата клинична практика, трябва да се има предвид фактът, че те са получени от подбрана популация пациенти. Не са били включвани пациенти, които са се нуждаели от незабавна реваascularизация или са имали болест на главната лява коронарна артерия или креатинин  $>2.0$  mg/dL ( $>177$  mmol/L),  $HbA_{1c} >13.0\%$ , сърдечна недостатъчност III – IV функционален клас или са претърпели PCI или АКБ в последните 12 месеца.

**Остри коронарни синдроми.** При проучвания върху лечение на остри коронарни синдроми без ST-елевация не са документирани взаимодействия между ефекта от миокардната реваascularизация и наличието на захарен диабет.<sup>340-342</sup> Ранната инвазивна стратегия е подобрила прогнозата на цялостната популация в тези проучвания,<sup>303,340,342</sup> като проучването проучването Лечение на Ангина с Aggrastat и определяне на Стойността на Инвазивна или Консервативна Стратегия – Тромболиза при Инфаркт на Миокарда (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TACTICS-TIMI 18)) е показало по-благоприятен ефект при пациенти със захарен диабет.<sup>342</sup> При пациенти с инфаркт на миокарда със ST-елевация сборен анализ на индивидуалните данни на пациентите ( $n = 6315$ ) от 19 рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи първичната PCI с фибринолиза, показват, че при пациенти със захарен диабет ( $n = 877$ ; 14%) лекувани чрез реперфузия, смъртността е била по-висока в сравнение с тази при пациенти без захарен диабет. Все пак, благоприятният ефект от първичната PCI, сравнен с този на фибринолизата, е бил сходен при пациентите със или без захарен диабет.<sup>343</sup> Пациентите със захарен диабет са имали значително по-забавено начало на реперфузионната терапия и по-дълъг период на миокардна исхемия, вероятно поради атипичните симптоми, които са довели и до по-късна реперфузия. Въпреки това намалението на 30-дневната смъртност при лекуваните с PCI е било най-изразено в тази група. Поради по-високия абсолютен риск, броят на нуждаещите се от лечение за спасяване на един живот за 30 дни е бил по-нисък при диабетичите (брой нуждаещи се от лечение 17; 95% CI 11–28) отколкото при пациентите без диабет (брой нуждаещи се от лечение 48; 95% CI 37–60). Анализ на подгрупата пациенти със захарен диабет, включени в проучването върху запушени артерии (Occluded Artery Trial (OAT)) е потвърдил, че, както и при пациентите без диабет, реваascularизацията на запушената свързана с инфаркта артерия, осъществена след 3–28 дни след инфаркта, не подобрява прогнозата.<sup>344</sup>

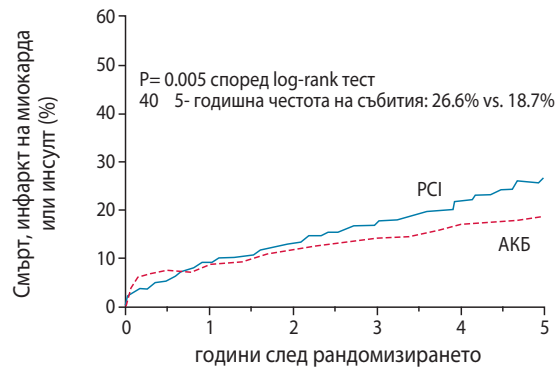
### 7.2.2 Вид на интервенцията: аорто-коронарен байпас спрямо перкутанна интервенция

Рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи АКБ с PCI, твърдо показват, че при пациенти със захарен диабет е налице по-висока честота на повторните реваскуларизации след PCI. Мета-анализ, основаващ се на индивидуалните данни от 10 рандомизирани контролирани проучвания (7812 пациенти) и сравняващи двата типа реваскуларизация, предполага ясно предимство на АКБ при пациенти със захарен диабет (Фигура 7:1).<sup>337</sup> Пет-годишната смъртност след PCI е била 20%, сравнена с 12% след АКБ (отношение на вероятностите 0.7; 95% CI 0.6 – 0.9), докато при пациенти без диабет не е установена разлика. В проучването Коронарна Артериална Реваскуларизация при Диабет (Coronary Artery Revascularization in Diabetes (CARDia))<sup>345</sup> е направено специфично сравнение на ефикасността и безопасността на PCI и АКБ при пациенти със захарен диабет. Въвеждането в практиката на излъчващите медикамент стентове (DES) е съвпаднало по време с периода на включване, което е довело до едновременна смесена употреба на метални стентове (BMS) (31%) и DES (69%). След една година не е имало съществена разлика по отношение смъртността, инфаркта на миокарда и инсултите и е имало съществено по-висока честота на повторни реваскуларизации в групата с PCI (2 спрямо. 12%,  $P < 0.001$ ). Заключениета от проучването са били затруднени от ограничената големина на групата, включена в проучването ( $n = 510$ ).

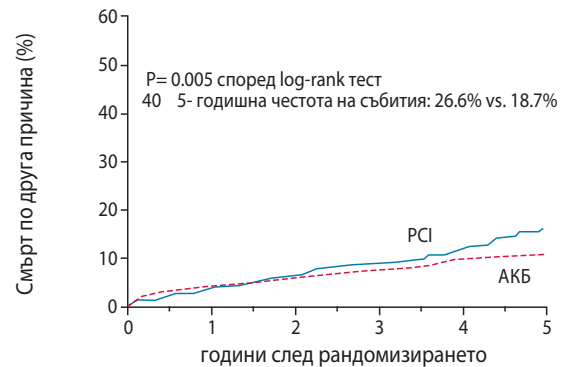
Литературните данни за сравнение между АКБ спрямо PCI са донякъде объркани от систематична грешка в регистрите, развитието на DES и липсата на проспективни рандомизирани контролирани проучвания с изключение на проучването Оценка на Бъдеща Реваскуларизация при пациенти със Захарен диабет (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM)). Това заключение произлиза от факта, че наличната информация трябва да бъде взета от анализи на подгрупи на проучвания, в които броят на пациенти със захарен диабет не е голям. Като последица от увеличаване брой повторни реваскуларизации, в проучването SYNTAX,<sup>346</sup> осъществено след въвеждането на DES (използвани са били стентове, излъчващи Paclitaxel), честотата на големи сърдечни или мозъчно-съдови инциденти след една година е бил два пъти по-голям в сравнение с АКБ. При специфицираните подгрупи със захарен диабет относителният риск от повторна реваскуларизация е бил осе по-голям (RR 3.2; 95% CI 1.8–5.7;  $P < 0.001$ ). При пациенти със захарен диабет и комплексни лезии, тоест висок скор според SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX), едногодишната смъртност е била по-висока в групата със стентове, излъчващи Paclitaxel (14% спрямо. 4%;  $P = 0.04$ ).<sup>347</sup> След пет годишен период на проследяване при сравнение между PCI и АКБ честотата на големи сърдечни и мозъчно-съдови инциденти (MACE) е била значително по-висока при пациенти със захарен диабет (PCI: 46.5% срещу АКБ: 29.0%;  $P < 0.001$ ), както и рискът от повторна реваскуларизация (PCI: 35.3% срещу АКБ: 14.6%;  $P < 0.001$ ). Не е имало разлика в комплекса обща смъртност/инсулт/миокарден инфаркт (PCI: 23.9% срещу АКБ: 19.1%;  $P = 0.26$ ). Подобни резултати са били наблюдавани – но с малко по-редки инциденти – сред пациентите без захарен диабет. Може да се направи извод, че въпреки че PCI е потенциална възможност за лечение при пациенти с по-леки анатомични лезии, АКБ би трябвало да

бъде средството на избор за реваскуларизация при пациенти с комплексни лезии, особено такива със съпътстващ захарен диабет.<sup>348</sup>

За разлика, анализът на пациенти със захарен диабет, включени в рандомизираното проучване и регистър Оценка на Ангина с Особено Тежка Оперативна Смъртност (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME)) в което са участвали пациенти с висок риск за АКБ (предишен АКБ, настоящ миокарден инфаркт, ЛК фракция изтласкване под 30% или лечение с интра-аортна балонна помпа), не е показал значима разлика между реваскуларизационните методи по отношение на три-годишната смъртност.<sup>349</sup> Данните, получени от настоящи регистри, подкрепят тезата за по-добра прогноза при пациенти със захарен диабет, лекувани с АКБ, в сравнение с DES, дори по отношение смъртността, за сметка на по-висока честота от инсулти.<sup>350</sup> В анализ на 86 244 пациенти на възраст  $\geq 65$  години, претърпели АКБ и 103 549 пациенти, претърпели PCI между 2004 и 2008 г., четиригодишната преживяемост е била значително по-висока при тези след оперативната реваскуларизация, като това повишение на преживяемостта е било най-голямо при лекуваните с Insulin диабетици.<sup>351</sup> Проучването Реваскуларизация на непротектирана стеноза на лява главна коронарна артерия: сравнение с перкутанна (Revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous (MAIN COMPARE)) е изследвало дългосрочната прогноза на 1474 пациенти с непротектирана стеноза на лявата главна коронарна артерия, лекувани чрез DES или АКБ. При групите с PCI и АКБ е била установена сходна честота на комплексните крайни точки: смърт, миокарден инфаркт с Q-зъбец и инсулт; и значително по-висока честота на повторни реваскуларизации при групата на DES. Анализът на подгрупа, сравняващ пациенти със ( $n = 507$ ; 34%) и без захарен диабет след корекцията за ко-променливите не е разкрил значителни разлики в прогнозата при наличие или отсъствие на захарен диабет.<sup>352</sup> При наблюдението проучване върху реални пациенти в Шведския Регистър на Коронарна Ангиография и Ангиопластика (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), обхващащо 94 384 поредни имплантации на стентове, PCI с използване на нови поколения DES е било свързано с 23% по-ниска честота на смъртните случаи в сравнение със старите DES.<sup>353</sup> Тези изводи са подкрепени от резултатите от мета-анализ върху 49 рандомизирани контролирани проучвания, включващи 50 844 пациенти и сравняващи различни медикамент-излъчващи стентове с метални стентове.<sup>354</sup> Проучването FREEDOM е рандомизирало 1900 пациенти – повечето с триклонова болест – на лечение с АКБ или с PCI с имплантиране на стентове, излъчващи Sirolimus или Paclitaxel. По-новите поколения стентова са били използвани след одобрението на FDA. На всички пациенти е било предписано препоръчаното за момента медикаментозно лечение за контрол на LDL-холестерола, систолното артериално налягане и HbA<sub>1c</sub>. Първичните резултати са отразявали комплекса крайни точки, включващ обща смъртност и нефатални инфаркти на миокарда или инсулти. След средно 3.8 години първичните крайни точки са настъпили по-често в групата на PCI ( $P = 0.005$ ), с пет-годишна честота 26.6% в сравнение с 18.7% в групата на АКБ. Ползата от АКБ идва от разликите както в инфаркта на миокарда ( $P < 0.001$ ), така и в смъртността ( $P = 0.049$ ; Фигура 7:2).

**А – Първичен изход**

Брой в	0	1	2	3	4	5
PCI	953	848	788	625	416	219
АКБ	947	814	758	613	422	221

**В – Смърт**

Брой в	0	1	2	3	4	5
PCI	953	897	845	685	466	243
АКБ	947	855	806	655	449	238

**Фигура 7:2:** Оценка на първичните крайни точки и смърт чрез криви на Kaplan-Meier. А: честота на комплексната крайна точка от смърт, инфаркт на миокарда или инсулт и В: обща смъртност, настъпила до петата година след рандомизирането. Стойностите на P са изчислени чрез log-rank тест на базата на всички данни от проследяването. Препечатано с разрешение от Farkouh *et al.*<sup>355</sup>.

Прави се заключени, че АКБ превъзхожда PCI при пациенти със захарен диабет и напреднала КАБ. Абсолютните разлики в първичните крайни точки между PCI и АКБ са били сходни при пациенти с нисък, среден и висок скор по SYNTAX. Като се има предвид голямото разнообразие на включените пациенти проучването, FREEDOM е отразило общата реална световна практика. Допълнителни анализи са показали, че АКБ е по-евтината стратегия в сравнение с PCI.<sup>355,356</sup> Може да се заключи, че преди избора на типа интервенция е задължителен разговорът с пациента, при който трябва да му бъде обяснена ползата от АКБ хирургията по отношение смъртността.<sup>308</sup>

### 7.2.3 Специфични аспекти на перкутанната и оперативната реваскуларизация при захарен диабет

Проучването DIABETES е показало 75% намаление на реваскуларизацията при пациенти със захарен диабет, лекувани със стентове, излъчващи Sirolimus (7%), спрямо метални стенове (BMS) (31%).<sup>357</sup> Това е било допълнително подкрепено от мета-анализ на 35 проучвания, сравняващи DES с BMS,<sup>358</sup> който е показал сходна ефективност на стентовете, излъчващи Sirolimus и Paclitaxel (отношение на вероятности 0.29 за Sirolimus; 0.38 for Paclitaxel), като двойната антиагрегантна терапия след имплантирането на DES е продължила >6 месеца. Рискът от смърт при стентовете, излъчващи Sirolimus е бил над два пъти над този, свързан с BMS, както е било показано при осем проучвания, включващи двойна антиагрегантна терапия в продължение на по-малко от шест месеца. Обратно, в 27 проучвания с двойна антиагрегантна терапия за повече от шест месеца не е било установено увеличение на риска, свързано с приложение на DES. Анализ на данните от Националните Динамични Регистри на Института за Сърце, Бели дробове и Кръв (National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry) е показал, че в сравнение с BMS, DES са били свързани с по-малко повторни реваску-

ларизации при лекуваните с Insulin и без Insulin пациенти с диабет.<sup>359</sup> Накрая, втора генерация излъчващи Everolimus стентове не са превъзхождали стентовете, излъчващи Paclitaxel, по отношение на прицелните лезии в продължение на едногодишен период на проследяване, докато при пациенти със захарен диабет излъчващите Zotarolimus стентове са били по-малко ефективни от стентовете, излъчващи Sirolimus.<sup>360,361</sup>

Антиагрегантната терапия при пациенти със захарен диабет, претърпели коронарна реваскуларизация по повод стабилна стенокардия или остри коронарни синдроми не се различава от тази при пациенти без диабет.<sup>317,362,363</sup> Първоначални проучвания върху инхибиторите на гликопротеин IIb/IIIa са показали взаимовръзка със захарния диабет, но това не е било потвърдено от наскоро проведеното проучване Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT 2), осъществено след навлизането в практиката на Clopidogrel.<sup>364</sup> Prasugrel е по-ефикасен от Clopidogrel за намаляване на крайните точки сърдечно-съдова смърт и инфаркт на миокарда или инсулт без допълнителни рискове от големи кръвоизливи. Подобно на това Ticagrelor, сравнен с Clopidogrel в проучването PLATElet inhibition and patient Out-comes (PLATO), е намалил исхемичните инциденти при пациенти с остър коронарен синдром без значение от наличието или липсата на захарен диабет, без увеличение на големите хеморагии.<sup>280,282</sup>

Пациенти със захарен диабет, които претърпяват АКБ, обикновено имат тежка КАБ и при тях се налага поставяне на много графтове. Липсват рандомизирани доказателства относно употребата на един спрямо два вътрешни торакални артериални графтове (ITA) при болни със захарен диабет. Въпреки че обсервационни данни предполагат, че използването на двустранни ITA графтове подобрява прогнозата без да наруши стерналната стабилност, тяхната употреба е все още дискусативна поради повече инфекции на оперативните рани и медиастинити при пациентите със захарен диабет<sup>365</sup>



Скоросен мета-анализ е показал, че поставянето на ИТА графове чрез скелетонизация (без сателитни вени и фасции) намалява риска от инфектирани гръдни рани особено при пациенти със захарен диабет подложени на двустранен графт от ИТА,<sup>366</sup> въпреки че в тази насока не са провеждани рандомизирани проучвания. Едноцентрово нерандомизирано проучване, сравняващо АКБ с двустранен графт от ИТА и PCI при пациенти със захарен диабет, е съобщило за подобрена прогноза (липса на ангина или на повторна интервенция или на комплексни големи сърдечни инциденти) при групата с оперативна интервенция, но не и за подобрена преживяемост в продължение на шест години (86% за АКБ и 81% за PCI).<sup>367</sup> Накрая, повече от 50% от пациентите с умерен към лош гликемичен контрол след сърдечна операция, не са имали предоперативно диагностициран захарен диабет.<sup>368</sup> Това може да доведе до неадекватен предоперативен гликемичен контрол, което се явява предиктор за вътреболнична смъртност и заболяемост.

#### 7.2.4 Миокардна реваскуларизация и хипогликемизиращи терапии

Въпреки че хипогликемизиращите медикаменти могат да повлияят както безопасността на коронарната ангиография, така и ранната и късната прогноза на реваскуларизацията чрез PCI или АКБ, само няколко проучвания са разглеждали взаимодействието им с миокардната реваскуларизация при захарен диабет.

Плазменият полуживот на Metformin е 6.2 часа. Няма адекватна научна подкрепа на често срещаното спиране на Metformin 24 до 48 часа преди ангиография или PCI поради риск от лактацидоза, последвано от възстановяване на лечението 48 часа по-късно. По-скорошните препоръки са по-малко ограничителни.<sup>308</sup> По-добрият подход е не спирането на лечението с Metformin при всички пациенти, а внимателното проследяване на бъбречната функция за 48 часа след процедурата и в случай на влошаването ѝ да се преустанови приемането на медикамента до възстановяването на изходните нива.

Обсервационни данни съобщават за безпокойство относно употребата на сулфониурейни препарати при пациенти, лекувани с първична PCI по повод остър инфаркт на миокарда; те обаче не са били потвърдени от post hoc анализ на проучването DIGAMI-2, въпреки че броят на пациенти претърпели първична PCI в това проучване е бил нисък.<sup>369</sup> Аритмиите и исхемичните усложнения са били също по-редки при пациенти, приемали Gliclazide/Glimepiride.<sup>370</sup> Тиазолидиндионите са може би свързани с по-ниска честота на рестенозите след PCI с BMS,<sup>371</sup> но увеличават риска от сърдечна недостатъчност поради задръжка на течности от бъбрека. (виж също Секция 6.2.6).

Нито едно проучване не е доказало, че приложението на Insulin или GIK подобрява прогнозата след PCI при миокарден инфаркт със ST елевация. Обсервационни данни при пациенти, претърпели АКБ, предполагат, че чрез продължителната интравенозна инфузия с Insulin може да се постигне умерено строг гликемичен контрол (6.6 – 9.9 mmol/L или 120 – 180 mg/dL), което е независим предиктор за по-ниска смъртност и големи усложнения в сравнение с такива, наблюдавани при по-строг (<6.6 mmol/L или <120 mg/dL) или по-слаб (>9.9 mmol/L или >180 mg/dL) гликемичен контрол.<sup>372</sup> В проучването BARI 2D прогнозата е била сходна при пациенти, лекувани с повишаване на чувствителността към Insulin и такива, които са получавали Insulin за контролиране на кръвната глюкоза. В групата с АКБ назначаването на Insulin е било свързано с повече сърдечно-съдови инциденти в сравнение с медикаментите, повишаващи чувствителността към Insulin.<sup>339,373</sup>

#### 7.2.5 Празници в познанието

- Оптималният подход за лечение с Metformin при пациенти, които подлежат на PCI, е несигурен.
- Ролята на и оптималното ниво на гликемичния контрол за прогнозата по време и след миокардна реваскуларизация трябва да бъде допълнително установено.

#### 7.2.6. Препоръки за коронарна реваскуларизация при пациенти със захарен диабет

Коронарна реваскуларизация при пациенти с диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Оптималното медикаментозно лечение трябва да бъде обсъдено при пациенти със стабилна КАБ и диабет	IIa	B	339
АКБ се препоръчва при пациенти с диабет и многоклонова или комплексна (SYNTAX скор >22) КАБ за подобряване на преживяемостта и предотвратяване на големите сърдечно-съдови инциденти.	I	A	337, 339, 346, 350, 355, 374
При необходимост от реваскуларизация PCI за контрол върху симптомите може да бъде обсъдена като алтернатива на АКБ при пациенти със захарен диабет при по-неусложнена КАБ (SYNTAX скор ≤22) .	IIb	B	347, 349, 350
Първична PCI се препоръчва пред фибринолизата при пациенти със захарен диабет и инфаркт на миокарда със ST елевация, ако осъществяването ѝ е възможно във времевите ограничения.	I	B	343
При пациенти със захарен диабет, подложени на PCI, DES се препоръчва вместо BMS за намаляване на риска при реваскуларизация на прицелната артерия.	I	A	351, 352
При пациенти, приемащи Metformin, бъбречната функция трябва да бъде внимателно мониторирана след коронарната ангиография.	I	C	-
Ако бъбречната функция се влоши при пациенти, приемащи Metformin и претърпели коронарна ангиография /PCI, се препоръчва спирането на медикамента за 48 часа или до възстановяването на бъбречната функция до изходните стойности.	I	C	-

BMS = метален стент; CABG = аорто-коронарен байпас (АКБ); CAD = коронарна артериална болест (КАБ); DES = излъчващ медикамент стент; DM = захарен диабет; LAD = лява предна десцендираща коронарна артерия; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт със ST елевация.

<sup>a</sup>Клас на препоръките; <sup>b</sup>Ниво на доказателственост; <sup>c</sup>Референции, подкрепящи доказателствата.

## 8. Сърдечна недостатъчност и диабет

Сърдечната недостатъчност и ЗДТ2 често се срещат съвместно, като всяко от двете заболявания влияе върху другото. Разпространението на рисковите фактори за сърдечна недостатъчност се срещат често при пациентите със захарен диабет, като най-съществени са КАБ и артериалната хипертония. В допълнение, нарушената гликемия сама по себе си има неблагоприятен ефект върху миокарда. Това е довело до обособяването на отделна клинична единица, наречена диабетна кардиомиопатия, при която ранна проява е диастолната дисфункция. Анализ на 987 пациенти със сърдечна недостатъчност и съхранена ЛК фракция, включени в проучването Digitalis Investigation Group (DIG),<sup>375</sup> е показал, че ЗДТ2 е бил свързан със значително повишен риск от развитието на сърдечна недостатъчност като страничен резултат. Клиничният подход към кардиомиопатията включва ехокардиографска оценка на ЛК диастолна дисфункция, която може да се влоши по време на физическо натоварване.<sup>376</sup> Инсулиновата резистентност, която характеризира синдрома на сърдечна недостатъчност независимо от етиологията, вероятно се явява като важен фактор покрай повишения риск от развитие на захарен диабет при пациентите със сърдечна недостатъчност. Въпреки убедителните данни, свързващи сърдечната недостатъчност и захарния диабет, оптималното лечение на тези съществуващи едновременно заболявания все още не е напълно базирано на доказателства поради липсата на клинични проучвания, насочени към тези пациенти.

### 8.1. Разпространение и честота на сърдечната недостатъчност при захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип 2 при сърдечна недостатъчност

**Разпространение и честота на сърдечната недостатъчност при захарен диабет.** Разпространението на сърдечната недостатъчност в общото население е 1 – 4% и 0.3 – 0.5% от пациентите имат едновременно сърдечна недостатъчност и ЗДТ2. Проучвания върху пациенти със сърдечна недостатъчност показват разпространение на ЗДТ2 при 12–30% от тях, като това нараства с възрастта.<sup>377,378</sup> ЗДТ2 е главен независим рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност. В проучването Framingham относителният риск за сърдечна недостатъчност при пациенти със ЗДТ2 (възраст 45 – 74 години) е бил удвоен за мъжете и е бил до шест пъти по-висок при жените.<sup>379</sup> Високата честота на сърдечна недостатъчност при пациенти със ЗДТ2 е била потвърдена и в Националния Обзор на Здравни и Хранителни Изследвания (National Health and Nutrition Examination Survey), който е установил ЗДТ2 като независим рисков фактор за развитие на сърдечна честота с отношение на риска от 1.85 (95% CI 1.51 – 2.28) при ЗДТ2, сравнен с пациенти без диабет.<sup>380</sup> Voonman-de Winter et al.<sup>381</sup>, които са проучили 581 холандски пациенти със ЗДТ2 (на възраст >60 години), съобщават, че 28% (95% CI 24 – 31%) са имали предварително неразпозната сърдечна недостатъчност; 5% са имали подтисната ЛК фракция изтласкване и 23% са били със

съхранена ЛК фракция изтласкване. Разпространението се повишава рязко с напредване на възрастта, като сърдечната недостатъчност със запазена ЛК фракция изтласкване е била по-често срещана при жените в сравнение с мъжете. Левокамерна дисфункция е била диагностицирана при 26% (95% CI 22 – 29%), а 25% (95% CI 22 – 29%) са били с диастолна дисфункция. Това подчертава важността на търсенето на клинични симптоми на подтисната миокардна функция при пациентите със ЗДТ2.

Няколко клинични величини представляват независими фактори за развитие на сърдечна недостатъчност при ЗДТ2, включващи високият HbA<sub>1c</sub>, увеличен индекс на телесна маса, съпътстваща КАБ, ретинопатия, нефропатия и употреба на Insulin. Също така в по-скорошни проучвания бъбречните заболявания в терминален стадий, нефропатията, протеинурията, албуминурията, ретинопатията и продължителността на ЗДТ2 са свързани със сърдечната недостатъчност и нейната прогресия.<sup>382</sup>

**Разпространеност и честота на захарния диабет при сърдечна недостатъчност.** Разпространеността на захарния диабет сред общото население е 6 – 8%, но както е показано от McDonald et al., е по-висока при хора със симптоматична сърдечна недостатъчност (12 – 30%), увеличаваща се до 40% от хоспитализираните пациенти.<sup>1,383</sup> Все пак, болните със сърдечна недостатъчност са по-възрастни в сравнение с цялата популация. Трябва да се отбележи, че в проучванията върху сърдечната недостатъчност разпространеността на захарния диабет е била по-ниска, което показва, че са били селектирани по-млади и по-малко боледуващи пациенти. Информацията относно честотата на захарен диабет при сърдечна недостатъчност е оскъдна, но появата на захарен диабет сред по-възрастни италианци за период от три години е била 29% в сравнение с 18% при контролни групи без сърдечна недостатъчност.<sup>384</sup> Когато в проучването Reykjavik study ( $n = 7060$ ) пациенти с две и повече визити са били проследявани повече от 30 години, захарният диабет и сърдечната недостатъчност не са се предсказвали взаимно, въпреки че глюкозата на гладно и индексът на телесна маса са били съществени рискови фактори едновременно за нарушения в глюкозния метаболизъм и за сърдечна недостатъчност.<sup>385</sup>

**Диабетна кардиомиопатия.** Продължителната хипергликемия може, дори и при липса на други рискови фактори като КАБ, клапна патология или хипертония, да въздейства върху миокардната тъкан и да увеличи риска от дисфункция. Намалването на ЛК къмплаянс – ранен симптом на диабетната кардиомиопатия – може да се установи рано в развитието на захарния диабет.<sup>386</sup> Честото едновременно наличие на артериална хипертония и захарен диабет затруднява определянето на самостоятелния принос на нарушения глюкозен метаболизъм за диастолната дисфункция. Патогенетичният механизъм включва натрупване на продукти от напреднало гликиране, образуване на колаген и интерстициална фиброза, които водят до влошена калциева хомеостаза и влошено сигнализиране за Insulin (Виж Секция 4 за допълнителни подробности и референции). Тези промени увеличават миокардната неразтегливост и намаляват къмплаянс му.<sup>387,388</sup> В съответствие с препоръките на ESC, ЛК диастолна дисфункция се определя чрез количествена оценка на ЛК диастолни качества с конвенционалните Doppler параметри на трансмитралния кръвоток и изобразяване на митралния пръстен с тъканен Doppler. Влошаването на диастолната функция е свързано

прогресиращо увеличаване на налягането на ЛК пълнене, което от своя страна влияе върху трансмитрална кръвоток.<sup>389</sup> Твърди се, но не е потвърдено чрез лонгитудинални проучвания, че след появата си миокардната дисфункция може да прогресира по време-зависим модел и да премине в систолна дисфункция с всички класически белези на сърдечната недостатъчност. Поради честото съвместно съществуване на захарен диабет, артериална хипертония и КАБ все още се спори дали миокардната дисфункция се стартира от нарушенията в метаболизма на глюкозата или от синергичното действие на трите фактора. От клинична гледна точка предотвратяването на ЛК систолна дисфункция и последващата сърдечна недостатъчност се фокусира върху фармакологичното лечение на всички съпътстващи заболявания. Това може да обясни защо педантичното понижаване на артериалното налягане се явява особено ефикасно при пациенти със захарен диабет.

## 8.2. Захарен диабет и сърдечна недостатъчност: заболяемост и смъртност

Сърдечната недостатъчност е главната причина за хоспитализиране на пациенти със ЗДТ2 в проучването Артериална хипертония, Микроалбуминурия или Протеинурия, Сърдечно-съдови Инциденти и Ramipril (Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril (DIABHYCAR), което изследва хоспитализациите при пациенти със ЗДТ2 и албуминурия.<sup>382</sup> Обратно, ЗДТ2 увеличава риска от хоспитализации при пациенти със сърдечна недостатъчност в проучването Beta blocker STroke trial (BEST)<sup>390</sup> (RR 1.16; 95% CI 1.02 – 1.32;  $P = 0.027$ ). В проучването Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF),<sup>391</sup> пациенти със сърдечна недостатъчност и ЗДТ2 са имали едногодишна честота на хоспитализации от 31% в сравнение с 24% при пациенти без захарен диабет.

В проучването DIABHYCAR комбинацията между сърдечна недостатъчност и ЗДТ2 е довела до 12 пъти по-висока годишна смъртност в сравнение с пациенти със ЗДТ2 без сърдечна недостатъчност (36% спрямо 3%).<sup>382</sup> Проучванията BEST и Изследвания върху Левокамерна Дисфункция (Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) съобщават, че ЗДТ2 е независим предиктор за смъртност, най-вече при сърдечна недостатъчност вследствие исхемична болест на сърцето.<sup>390,392</sup> Също така, проучванията Датски Изследвания и Аритмии при Dofetilide (Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide (DIAMOND) и Candesartan при Оценка на Сърдечната Недостатъчност и Намаляване на Смъртността и Заболеваемостта (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) заключават, че захарният диабет е независим предиктор за смъртността без значение от етиологията.<sup>393,394</sup>

## 8.3. Фармакологично лечение на сърдечната недостатъчност при захарен диабет тип 2

Три неврохормонални антагонисти – АКЕИ или АРБ, бета-блокери и антагонисти на минералкортикоидните рецептори (MPA) – съставляват важните фармакологични средства за

лечението на пациенти със систолна сърдечна недостатъчност, включително и тези със захарен диабет. Те обикновено се комбинират с диуретик за облекчаване на застоя и могат да бъдат допълнени от Ivabradine.<sup>389</sup>

**Ангиотензин конвертиращ ензимни инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери.** АКЕИ са показани при ЗДТ2 и сърдечна недостатъчност, тъй като те подобряват симптоматиката и намаляват смъртността. Проучването SOLVD, използващо Enalapril, е показало значимо намаление на смъртността при захарен диабет и сърдечна недостатъчност.<sup>392</sup> Намалението на риска от смърт при групи на високи спрямо ниски дози Lisinopril е било 14% при диабетици и 6% при не-диабетици в проучването Оценка на Лечението с Lisinopril и Преживяемост (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS)).<sup>395</sup> В мета-анализ отношението на риска за смърт е било същото при групите, третирани съответно с АКЕИ и плацебо за пациенти със ЗДТ2 ( $n = 2398$ ) и без ЗДТ2 ( $n = 10\ 188$ ).<sup>396</sup>

Анализ на подгрупи от клинични проучвания показват, че благоприятните ефекти на АРБ са еднакви с тези на АКЕИ.<sup>397-400</sup> Следователно, АРБ могат да се използват като алтернатива на АКЕИ в случаи на непоносимост към последните. АКЕИ и АРБ не трябва да се комбинират при пациенти с ЛК фракция изтласкване под 40%, които са със симптоми, въпреки оптималната терапия с АКЕИ и бета-блокери. Според указанията на ESC за сърдечна недостатъчност от 2012 г. на такива пациенти трябва да се даде MPA (виж по-долу), които водят до по-голямо намаление в заболяемостта и смъртността в сравнение с добавяне на АРБ.<sup>389</sup>

Когато АКЕИ и АРБ се прилагат при пациенти със захарен диабет е задължително проследяването на бъбречната функция и нивото на калия, защото често се появява нефропатия.

**Бета-блокери.** В допълнение към АКЕИ (или АРБ в случай на непоносимост), бета-блокери трябва да се назначават при пациенти с ЛК фракция изтласкване  $\leq 40\%$ . Например анализ на подгрупа към проучването MERIT-HF показва, че бета-блокерите намаляват смъртността и хоспитализациите и подобряват симптоматиката без съществена разлика между пациентите със ЗДТ2 и такива без диабет.<sup>391</sup> В допълнение, два мета-анализа върху големи проучвания върху сърдечна недостатъчност показват, че отношението на риска по отношение смъртността при пациенти със захарен диабет, получаващи бета-блокери, е значително подобрена (0.84 срещу 0.72).<sup>396,401</sup> Бета-блокерите също намаляват хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност, както при пациенти със захарен диабет, така и без диабет.<sup>390,391,402,403</sup> Въпреки това, пациенти със ЗДТ2 по-рядко се изписват от болница с назначена терапия с бета-блокери (OR 0.72; 95% CI 0.55 – 0.94) в сравнение с пациенти без диабет. Препоръчват се следните бета-блокери при сърдечна недостатъчност и ЗДТ2: Metoprolol succinate в бавно отделяща се форма (MERIT-HF), Bisoprolol [Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II)] и Carvedilol [Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) и Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)].<sup>402,403,405,406</sup>

*Нежелани ефекти на бета-блокерите при захарен диабет и сърдечна недостатъчност:*

- Хипогликемия. Налице са доказателства, които показват, че бета-блокерите при захарен диабет променят контра-регулаторните отговори към хипогликемията с намалени тремор и палпитации, но с увеличено потене.<sup>407</sup> Продължителни епизоди на хипогликемия са описани при кардио-неселективните бета-блокери

(Propranolol), но не и при бета-1-селективните препарати или при Carvedilol.<sup>408,409</sup> По-възрастни пациенти със захарен диабет, лекувани с Insulin ( $n = 13\,559$ ), без сърдечна недостатъчност са подложени на повишен риск от тежки хипогликемии при терапия с неселективни бета-блокери (RR 2.16; 95% CI 1.15–4.02), но не и при лечение с бета-1-селективни препарати (RR 0.86; 95% CI 0.36–1.33).<sup>410</sup>

- b) Отрицателни метаболитни ефекти. При пациенти с артериална хипертония без сърдечна недостатъчност различните бета-блокери могат да упражняват разнообразни ефекти върху гликемичните показатели, намалявайки чувствителността към Insulin и увеличавайки риска от развитие на ЗДТ2.<sup>410</sup> Изразените клинични благоприятни ефекти на бета-блокерите при пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност надхвърлят риска от хипогликемия или дислипидемия или от понижена чувствителност към Insulin.

**Минералкортикоидни рацепторни антагонисти (MPA).** MPA са показани в малки дози за намаляване на риска от хоспитализации или преждевременна смърт при всички пациенти с персистиращи симптоми [New York Heart Association (NYHA) функционален клас II – IV] и с ЛК фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ , въпреки терапията с АКЕИ (или АРБ в случаи на непоносимост) и бета-блокери.<sup>411</sup> Благоприятният ефект на Spironolactone<sup>412</sup> и Eplerenone<sup>413</sup> върху смъртността не показва различия при пациенти със или без ЗДТ2 и налична сърдечна недостатъчност. Проследяването на бъбречната функция е задължително при пациенти със захарен диабет поради увеличаване на риска от развитие на нефропатия.

**Диуретици.** Ефектът на диуретиците върху смъртността и забелеваемостта не е проучен, но тези медикаменти са полезни за облекчаване на задуха и отоците при сърдечна недостатъчност с обременяване от течност, независимо от фракцията на изтласкване. Предпочитат се бримковите диуретици, а не тиазидните, защото последните могат да провокират хипергликемия.

**Ivabradine.** В мащабно рандомизирано, двойно сляпо и плацебо-контролирано проучване, включващо 6558 пациенти със сърдечна недостатъчност в синусов ритъм и сърдечна честота  $\geq 70$  у/мин. (3241 на Ivabradine; 30% със ЗДТ2), Ivabradine е показал значимо намаляване на комплексната крайна точка относно сърдечно-съдова смъртност и хоспитализации по повод влошена сърдечна недостатъчност. Благоприятните ефекти са били сходни при пациенти със или без захарен диабет.<sup>414</sup>

## 8.4. Нефармакологично лечение на сърдечната недостатъчност при захарен диабет

**Сърдечна ресинхронизираща терапия и имплантируеми кардиовертери-дефибрилатори.** Сърдечната ресинхронизираща терапия е препоръчана в Указанията за лечение на сърдечната недостатъчност и е доказано, че намалява смъртността при пациенти с функционален клас III – IV по NYHA и ЛК фракция изтласкване  $\leq 35\%$  въпреки оптималното медикаментозно лечение, в синусов ритъм и удължен QRS интервал ( $\geq 120 - 130$  ms).<sup>415</sup> Въпреки липсата на анализ на подгрупите, няма основания да се мисли, че

ще има различие в ефекта от ресинхронизиращата терапия при пациенти със или без захарен диабет. Също така не е отчетен допълнителен благоприятен ефект от имплантируемите кардиовертер-дефибрилатори при пациенти със ЗДТ2 и сърдечна недостатъчност спрямо пациенти без захарен диабет.<sup>416</sup>

**Сърдечната трансплантация** е възприет начин за лечение на терминална сърдечна недостатъчност. Наличието на захарен диабет не е противопоказание, но трябва да се спазват строгите критерии за селекция. По-високата вероятност за мозъчно-съдови заболявания, понижена бъбречна функция и увеличен риск от инфекции трябва да бъдат съобразени и те могат да се окажат контраиндикации за сърдечната трансплантация в по-голям процент при пациенти с диабет в сравнение с такива без.<sup>417</sup> Захарният диабет е независим рисков фактор за намалената 10-годишна преживяемост в мащабно регистрационно проучване върху пациенти ( $n = 22\,385$ ) с трансплантации между 1987 и 1999.<sup>418</sup>

## 8.5. Хипогликемизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност

Влиянето на разнообразните хипогликемизиращи медикаменти, използвани при пациентите със ЗДТ2 със сърдечна недостатъчност, е било систематично изследвано от Gitt et al.<sup>419</sup> Те са отбелязали, че единствените проучвани в рандомизирани контролирани изследвания препарати са били тиазолидинедионите, докато доказателствата относно другите лекарства са се базирали върху анализи на подгрупи от мащабни проучвания върху систолната сърдечна недостатъчност, обсервационни изследвания или регистри.

Употребата на **Metformin**, препоръчаното средство на пръв избор за понижаване на нивото на глюкозата, преди се е смятала за противопоказана при пациенти със сърдечна недостатъчност поради риска от лактацидоза. Въпреки това е съобщено, че препаратът намалява смъртността, общата хоспитализация и е свързан с по-малко странични ефекти,<sup>420,421</sup> като повишената честота на лактацидоза не е била потвърдена от проучване на Masoudi et al., които показват, че 2.3% от пациентите на Metformin са развили метаболитна ацидоза в сравнение с 2.6% от тези, нелекувани с Metformin.<sup>422</sup> В гнездово контролирано проучване, включващо пациенти с новооткрита сърдечна недостатъчност и захарен диабет, които са приемали или не са приемали хипогликемизиращи препарати, употребата на Metformin [коририрано OR 0.65 (0.48–0.87)] или на Metformin с или без други медикаменти [OR 0.72 (0.59–0.90)] е била свързана с по-ниска смъртност, докато другите хипогликемизиращи средства или Insulin са били неутрални.<sup>423</sup>

Препоръките за употреба на **сулфанилурейните** препарати при сърдечна недостатъчност се базират на обсервационни данни. Не е открита взаимовръзка между сулфанилурейните препарати и смъртността от сърдечна недостатъчност в проучването UKPDS,<sup>152</sup> но при голям брой пациенти, ( $n = 12\,272$ ) в база данните на Saskatchewan Health, смъртността (52% спрямо 33%) и хоспитализациите (85% спрямо 77%) са били по-високи сред пациентите, лекувани със сулфанилурейни медикаменти в сравнение с тези на Metformin при среден период на проследяване 2.5 години.<sup>424</sup> Подобни разлики, показващи недостатъците на сул-



фанилуричните препарати, не са били потвърдени от проучване на Medicare beneficiaries, като е заключено, че няма връзка между това лечение (HR 0.99; 95% CI 0.91 – 1.08) или Insulin (HR 0.96; 95% CI 0.88 – 1.05) и смъртността.<sup>422</sup>

Активиращите PPAR $\gamma$  **тиазолидинедиони** предизвикват задръжка на Натрий и увеличават плазмения обем. Ретенцията на течности може да провокира или да влоши сърдечната недостатъчност и да увеличи броя на хоспитализациите.<sup>175,425,426</sup> В обзора на Gitt *et al.*,<sup>419</sup> се твърди, че тиазолидинедионите не трябва да се използват поради увеличена честота на инциденти при пациенти със ЗДТ2 и установена сърдечна недостатъчност, както и на новопоявила се сърдечна недостатъчност. В съответствие с това този клас хипогликемизиращи препарати не трябва да се ползва при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Липсва достатъчно информация относно влиянието на **аналозите на GLP-1 или инхибиторите на DPP-4** при пациенти със сърдечна недостатъчност, въпреки че клиничните експерименти и ранните наблюдения показват благоприятни ефекти върху функцията на миокарда.<sup>427</sup>

По отношение употребата на **Insulin**, ретроспективно кохортно проучване върху 16 417 пациенти със захарен диабет и първична диагноза сърдечна недостатъчност не е установило връзка между ползването на Insulin и смъртността (HR 0.96; 95% CI 0.88 – 1.05), в сравнение с няколко други класове хипогликемизиращи препарати.<sup>422</sup> В проучването ORIGIN пациенти с висок сърдечно-съдов риск плюс НГГ, НГТ или ЗДТ2 са получавали Insulin glargine или Стандартно лечение, което главно е включвало терапия с Metformin и сулфанилурични препарати. По време на период на проследяване от 6.2 години не е била установена разлика в хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност.<sup>168</sup>

## 8.6. Празници в познанието

- Влиянието на хипогликемизиращите медикаменти, включващи Metformin, аналози на GLP-1 и инхибитори на DPP-IV върху превенцията на сърдечната недостатъчност е неизвестно.

## 8.7. Препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при диабет

Лечение на сърдечна недостатъчност при диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
ACE-I се препоръчват като допълнение към бета-блокери при пациенти със систолна сърдечна недостатъчност и T2DM за намаляване на смъртността и хоспитализациите.	I	A	391, 394–396
При пациенти със систолна сърдечна недостатъчност и T2DM, които не понасят ACE-I поради странични ефекти, ARB могат да се използват като алтернатива на ACE-I.	I	A	397–399
Бета-блокери се препоръчват като допълнение към ACE-I (или ARB, ако има непоносимост към ACE-I) при всички пациенти със систолна сърдечна недостатъчност и T2DM за намаляване на смъртността и хоспитализациите.	I	A	391, 401–403, 405, 406
MRA се препоръчват при всички пациенти с персистиращи симптоми (клас по NYHA II–IV) и LVEF $\leq$ 35% независимо от лечението с ACE-I (или ARB ако има непоносимост към ACE-I) и бета-блокери за намаляване на риска от хоспитализации поради сърдечна недостатъчност или преждевременна смърт.	I	A	411–413
Добавяне на Ivabradine към ACE-I, бета-блокери и MRA може да се обсъжда при пациенти в синусов ритъм с T2DM и със сърдечна недостатъчност и LVEF <40%, които имат персистиращи симптоми (клас по NYHA II–IV) и сърдечна честота >70 уд./мин, независимо от оптималната толерирана доза бета-блокери в допълнение към ACE (или ARB) и MRA.	IIb	B	414, 428
Тиазолидинедионите не трябва да се използват при пациенти със сърдечна недостатъчност и T2DM, защото задръжката на течности може да влоши или да провокира сърдечна недостатъчност.	III	B	175, 425, 426

ACE-I = инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB = ангиотензинов рецепторен блокери; LVEF = левокамерна фракция изтласкване; MRA = антагонист на минералкортикоид; NYHA = New York Heart Association; T2DM = захарен диабет тип 2.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи доказателствата.

## 9. Аритмия: предсърдно мъждене и внезапна сърдечна смърт

### 9.1. Захарен диабет и предсърдно мъждене

При хората с предсърдно мъждене (AF) има значително по-висок риск от инсулт и имат два пъти по-високо ниво на смъртност от CVD отколкото тези в синусов ритъм.<sup>429,430</sup> Захарният диабет се среща често при пациенти с предсърдно мъждене (AF). Териториални изследвания показват наличието на DM при 13% от пациентите с AF.<sup>431</sup> DM и AF имат общи продроми, като хипертония, атеросклероза и затлъстяване; въпреки това независимата роля на DM като рисков фактор за AF не е установена.

Дългосрочното проучване на Манитоба оценява характерната за възрастта честота на предсърдно мъждене (AF) при 3983 мъже.<sup>432</sup> Захарният диабет (DM) е значимо свързан с AF с относителен риск от 1,82 в едновариантен анализ. Въпреки това, в множествен модел връзката с DM е незначителна, което предполага, че повишеният риск може да се отнася за исхемична болест на сърцето, хипертония или сърдечна недостатъчност. В проучването Framingham Heart<sup>433</sup> DM е значимо свързан с AF при двата пола, дори и след корекция за възрастта и други рискови фактори (или 1,4 за мъжете и 1.6 за жените). При разработването на оценка на риска за AF, проучването Framingham Heart не включва DM като значителен предиктор на AF.<sup>434</sup> В друго скорошно проучване, Nicholas в съавт., отчете, че DM е независим предиктор на AF само при жените.<sup>435</sup>

Скорошно мултицентрово изследване включващо 11 140 пациента със захарен диабет потвърди, че AF е относително често в T2DM и демонстрира, че когато T2DM и AF съществуват едновременно, има значително по-висок риск от смъртност по всички причини, сърдечно-съдова смърт, инсулт и сърдечна недостатъчност.<sup>436</sup> Тези констатации показват, че AF идентифицира пациенти с DM, които е вероятно да получат по-големи ползи от активното управление на всички сърдечно-съдови рискови фактори. Тъй като AF е асимптоматично или само леко симптоматично в значителна част от пациентите (около 30%), скрининг за AF може да се препоръча в избрани групи пациенти с T2DM с всякакво подозрение за пароксизмално или постоянно AF чрез палпация на пулса, рутинна 12-канална електрокардиограма (ЕКГ), или Холтер запис.

#### **Диабет и риска от инсулт при предсърдно мъждене.**

Две скорошни обзорни статии разглеждат научно-експериментални доказателства за рисковите фактори за инсулт при AF и заключват, че предходен инсулт/TIA/тромбоемболия възрастта, хипертонията, DM и структурни сърдечни заболявания са важни рискови фактори.<sup>437,438</sup>

**Диабет и схеми за стратификация на риска от инсулт.** Най-простата схема е индексът на риск CHADS<sub>2</sub> [сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст, DM, инсулт (удвоен)]. Насоките на Ръководството на Европейското дружество по кардиология (ESC) за 2010 г. за поведение при AF, актуализирани през 2012 г., предложиха нова схема. Използването на „нисък“, „среден“ и „висок“ риск е отново подчертано, признавайки, че рискът е континуум.<sup>439,440</sup> Новата схема се изразява с акроним CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [сърдечна

недостатъчност, хипертония, възраст  $\geq 75$  (удвоен), DM, инсулт (удвоен)-съдова болест, 65-74 годишна възраст и полова категория (жени)]. Тя се основава на система от точки, в която две точки са обозначени за анамнеза за инсулт или TIA, или възраст  $\geq 75$  години и една точка за други променливи. Сърдечната недостатъчност се определя или като клинична сърдечна недостатъчност или LV систолна дисфункция (EF, 40%) и съдово заболяване като история на MI, комплексна аортна плака, или периферна артериална болест (PAD).

**Антитромботична терапия при пациенти с диабет.** Мета-анализ на 16 РКП при 9874 пациенти е извършен за характеризирани на ефикасността на антикоагуланти и антитромботични средства за предотвратяване на инсулт при AF.<sup>441</sup> Оралната антикоагулация е ефективна за първична и вторична превенция на инсулт при проучвания, включващи 2900 пациенти, с общо намаление от 62% на относителния риск (95% CI 48-72). Абсолютното намаление на риска е 2,7% годишно за първична превенция, и 8,4% годишно за вторична превенция. Големите екстракраниални кръвоизливи се увеличават с 0,3% годишно при антикоагулантна терапия. Аспиринът намалява риска от инсулт едва 22% с (95% CI 2-38), с намаляване на абсолютния риск с 1,5% на година за първична превенция и с 2.5% годишно за вторична превенция. В пет проучвания при 2837 пациенти, сравняващи антикоагулантна терапия с антиагреганти, варфаринът е по-ефективен от аспирин, с RRR 36% (95% CI 14-52). Тези отговори са наблюдавани както при перманентното, така и при пароксизмалното предсърдно мъждене (AF).

С подкрепата на резултатите от няколко проучвания и обновеното през 2010 г. и през 2012 г. Ръководство на ESC за лечение на AF,<sup>439,440</sup> орален антикоагулант с антагонисти на витамин К (VKAs) – или един от новите орални антикоагуланти (NOAC; за повече подробности виж по-долу) – се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене. Изборът на антитромботична терапия трябва да се основава на абсолютния риск от инсулт/тромбоемболия и кървене и нетната клинична полза за даден пациент. Само аспирин не се препоръчва за превенция на тромбоемболични заболявания при пациенти с DM и AF, но при пациенти, които нямат възможност или не желаят да използват VKAs или NOAC, комбинацията от аспирин и клопидогрел може да се използва.<sup>442</sup> VKA или NOAC могат да се използват, ако има един или повече рискови фактори за инсулт, при условие че няма противопоказания след внимателна оценка на риска – съотношението на ползите и оценката на ценностите и предпочитания на пациента.<sup>439, 440</sup> Може да се заключи, че VKA или NOAC трябва да се използват при всички пациенти с AF и DM, освен ако няма противопоказания и ако пациентът е съгласен да го използва. При лечение с VKA, международно нормализирано отношение (INR) от 2.0-3.0 е оптималният диапазон за превенция на инсулт и системна емболия при пациенти с DM. По-нисък терапевтичен прозорец на INR (1.8-2.5) е предложен за възрастните хора, но това не се основава на доказателства.

При ACTIVE W варфаринът превъзхожда клопидогрела плюс аспирин (RRR 0.40; 95% CI 18-56), без разлика в нивата на кървене.<sup>442</sup> При ACTIVE A се установи, че големи съдови събития са намалени при пациенти, приемащи аспирин плюс клопидогрел, в сравнение с монотерапия с аспирин (RR 0.89; 95% CI 0.81 – 0.98;  $P = 0.01$ ).<sup>443</sup> Така, аспирин-плюс-клопидогрел терапия може да се счита като временна мярка, ако VKA е неподходяща, но не като алтернатива при пациенти с висок риск от кървене. Комбинации от VKA с антитромботична терапия не предлагат допълнителни благоприятни ефекти

върху исхемичния инсулт или съдови инциденти и водят до повече случаи на кървене,<sup>439</sup> и те трябва да се избягват.

Разработени са два нови класа антикоагуланти: орални директни инхибитори на тромбина (напр. дабигатран етексилат) и орални инхибитори на фактор Ха (напр. ривароксабан, аписабан, едоксидан, бетриксабан). В рандомизираното изследване за оценяване на дългосрочна антикоагулантна терапия с дабигатран етексилат (RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy)<sup>444</sup> 110 мг дабигатран два пъти дневно е не по-лош в сравнение с VKA за превенцията на инсулт и системна емболия, с по-ниски нива на основното кървене. Дабигатран 150 мг два пъти на ден се свързва с по-ниски нива на инсулт и системен емболизъм с подобна честота на големи кръвоизливи, в сравнение с терапия с VKA. Изследването Аписабан срещу ацетилсалицилова киселина за превенцията от инсулт (AVERROES) бе преустановено в ранен стадий, поради ясни доказателства за намаляване на инсулта и системния емболизъм с аписабан 5 мг два пъти дневно, в сравнение с аспирин 81-324 мг веднъж дневно.<sup>445</sup> Едно скорошно проучване „Аписабан за намаляване на инсулта и другите тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене“ (ARISTOTLE), сравняващо варфарин с аписабан при пациенти с предсърдно мъждене със средна CHADS<sub>2</sub> стойност от 2.1, показва, че 5 мг аписабан два пъти дневно превъзхожда варфарин в превенцията от инсулт или системен емболизъм, предизвиква по-малко кървене и води до по-ниска смъртност.<sup>446</sup> Двадесет и четири процента от пациентите са имали DM. Проучването „Ривароксабан веднъж дневно, перорален директен инхибитор на фактор Ха в сравнение с витамин К-антагонисти за превенция от инсулт и емболия, проучване при предсърдно мъждене“ (‘Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation’) (ROCKET), сравняващо варфарина с ривароксабана показва неинфериорност на ривароксабан над варфарин в предотвратяване на инсулт или системен емболизъм или масивно кървене между пациенти с AF с относително висок CHADS<sub>2</sub> резултат (средна стойност 3.5).<sup>447</sup> Тези нови лекарства имат потенциал да се използват като алтернатива на варфарина, особено при пациенти с непоносимост към или неподходящи за VKAs. В анализ на предварително определени подгрупи в проучването ROCKET, пациентите с DM имали ниво на превенция, подобно на общите популации на проучването.

Оценката на риска от кървене трябва да извърши преди започване на антикоагулантна терапия. Чрез използване на реална кохорта от 3978 европейски пациенти с предсърдно мъждене от проучването Heart Survey, беше разработен нов прост скор за кървене, известен като „Хипертония, Нарушения на бъбречната/чернодробна функция (1 точка всяко), инсулт, анамнеза за кървене или предразположение за такова, лабилно INR, напреднала възраст (>65), лекарства/алкохол едновременно (1 точка за всяка една)“ (HAS-BLED),<sup>448</sup> който включва хипертония, абнормална бъбречна/чернодробна функция, инсулт, анамнеза за кървене или предразположение, лабилно международно нормализирано съотношение, по-възраст (>65 години), лекарства/алкохол като рискови фактори за кървене. Резултат  $\geq 3$  показва висок риск и е необходима известна предпазливост и редовен преглед на пациентите след началото на антитромботичната терапия.

## 9.2. Внезапна сърдечна смърт

**Клиничните проучвания на внезапна сърдечна смърт при захарен диабет.** Внезапната сърдечна смърт представлява приблизително 50% от всички сърдечно-съдови смъртни случаи. По-голямата част са причинени от камерна тахикардия, често провокирана от остър коронарен синдром (ACS), която може да се появи без анамнеза за сърдечно заболяване или във връзка със структурно сърдечно заболяване.<sup>449,450</sup> Публикуваните епидемиологични проучвания в обща популация показват, че хората с DM са с по-висок риск от внезапна сърдечна смърт. В проучването от Framingham DM е свързан с повишен риск от внезапна сърдечна смърт при всички възрасти (почти четири пъти) и е значително по-висок при жените, отколкото при мъжете.<sup>451</sup> Според изследването Nurses' Health Study<sup>452</sup>, в което са включени 121 701 жени на възраст между 30-55 години, проследени в продължение на 22 години, внезапната сърдечна смърт е настъпила като първи признак на сърдечно-съдови заболявания в 69% от случаите. DM е силен рисков фактор, свързан с три пъти по-висок риск от внезапна смърт, докато хипертонията е свързана с 2,5 пъти, а затлъстяването с 1,6 пъти по-висок риск. DM увеличава RR за внезапна сърдечна смърт в различни етнически групи.<sup>453-455</sup> Един скорошен доклад от ARIC демонстрира, че големината на относителното нарастване на риска, свързано с DM, е подобна при внезапната сърдечна смърт и не-внезапна сърдечна смърт. В това проучване DM намалява разликата между половите в абсолютен риск от внезапна сърдечна смърт.<sup>456</sup>

DM увеличава сърдечно-съдовата смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност и при преживелите MI. В анализ на програмата CHARM DM е независим предиктор за смъртност – включително внезапна сърдечна смърт – при пациенти със сърдечна недостатъчност, независимо от ФИ.<sup>457</sup> При 3276 постинфарктни пациенти от Германия и Финландия, честотата на внезапна сърдечна смърт е по-висока в групата с T2DM с HR 3.8 (95 % CI 2.4-5.8;  $P < 0.001$ ).<sup>458</sup> Честотата на внезапна сърдечна смърт при постинфарктните пациенти с DM и LVEF >0,35% е била равна на тази на пациентите без DM с EF  $\leq 35\%$ . Честотата на внезапна сърдечна смърт е значително увеличена сред DM пациенти с EF <35%, което подкрепя идеята, че имплантируем кардиовертер дефибрилатор трябва да се използва профилактично при всички симптоматични (NYHA клас II – IV) DM пациенти с LVEF <35%, освен ако не е противопоказано. При пациенти с T2DM със застойна сърдечна недостатъчност или след MI трябва да се измерва левокамерна фракция на изтласкване (LVEF), за да се идентифицират кандидатите за терапия с профилактичен имплантируем кардиовертер дефибрилатор. По същия начин, вторична профилактика с имплантируеми кардиовертер дефибрилатор е показана при пациенти с DM, преживели камерно мъждене или продължителна камерна тахикардия, както се препоръчва в Ръководството.<sup>459</sup> Всички пациенти, претърпели инфаркт със сърдечна недостатъчност, трябва да бъдат лекувани и с бета-блокери, които са добре познати медикаменти и които намаляват риска от внезапна сърдечна смърт.<sup>449,450</sup>

**Патофизиология на внезапна сърдечна смърт при захарен диабет.** Причините за повишената уязвимост на електролитния субстрат при DM са неясни и е вероятно да са следствие на няколко съпътстващи фактори: (I) остра коронарна оклузия и наличието и степента на КАБ; (II) миокардна

фиброза, която води до нарушено пълнене на лявата камера (диастолна дисфункция) и систолна сърдечна недостатъчност; (III) микросъдово заболяване и DM нефропатия; (IV) DM автономна невропатия; (V) аномалии в електролитното разпространение в миокарда, което се отразява на ЕКГ в ре-поларизационни и де-поларизационни аномалии и (VI) обструктивната сънна апнея.<sup>459-466</sup> Експериментално индуцирана хипогликемия също може да предизвика промени в сърдечните електро-физиологични свойства. *Синдромът „Внезапна смърт в леглото“* ('Dead in bed' syndrome) е термин, използван за описване на неочакваната смърт на млади хора с T1DM, по време на сън, което предполага, че хипогликемията може да доведе до внезапна сърдечна смърт при DM.<sup>467</sup>

Jouven в съвт.,<sup>455</sup> изучават относителния риск RR за внезапна сърдечна смърт в групи пациенти с различни степени на дисгликемия и показват, че по-високи стойности на гликемията водят до по-висок риск. След корекция за възрастта, тютюнопушенето, систолното артериално налягане, сърдечно-съдови заболявания и глюкозопонижаващото лечение, дори пациенти с граничен DM, определен като гликемия не на гладно между 7.7 и 11.1 ммол/л (140 и 200 мг/дл), са имали повишен риск от внезапна сърдечна смърт (OR 1.24 в сравнение с пациенти с нормогликемия). Наличието на микроваскуларно заболяване, определено като ретинопатия или протеинурия и при жените, увеличава риска във всички групи. Това проучване подчертава, че непоносимостта към глюкоза изглежда е непрекъсната променлива, пряко свързана с риска от внезапна сърдечна смърт, вместо да подкрепя предишния възглед за риска, свързан с определен праг на непоносимост към глюкозата. Това отговаря на настоящата концепция, че сърдечно-съдовият риск се увеличава под сегашния праг за DM при нива на глюкозата, които са считани за сравнително нормални.

Изследването Framingham<sup>468</sup> демонстрира при голяма общност от хора, че след коригиране за различни показатели, индексите за намалена вариабилност на сърдечната честота са били повлияни от плазмената глюкоза. Хипергликемията, дори лека, може да е свързана с по-ниска вариабилност на сърдечната честота.<sup>469</sup> Подобни резултати бяха отчетени в проучването ARIC<sup>470</sup>, което показва, че дори пациенти с предиабет имат аномалии на автономната сърдечна функция и във вариабилността на сърдечната честота. Тези изследвания още повече утвърждават, че нивото на глюкоза трябва да се разглежда като непрекъсната променлива, която влияе на автономния контрол на сърцето. За съжаление, тези изследвания не са били планирани да отговорят на въпроса дали намалената вариабилност на сърдечна честота при DM е независим предиктор за внезапна сърдечна смърт. Едно скорошно проучване показва, че измерването на автономните маркери, като турбуленция на сърдечната честота и капацитета за намаляването ѝ от 24 ч. Холтер ЕКГ записи, прогнозира настъпването на сърдечна смърт и внезапна сърдечна смърт при T2DM пациенти с неотдавнашен инфаркт на миокарда.<sup>471</sup>

Сърдечно-съдова автономна невропатия е значително свързана с последващата смъртност при хора с DM в мета-анализ на 15 изследвания.<sup>472</sup> Изследването за невропатията в Rochester е било предвидено да определи рисковите фактори за внезапна сърдечна смърт, както и ролята на автономна невропатия при DM сред 462 пациенти с DM, в продължение на 15 години.<sup>473</sup> Тези данни предполагат, че бъбречната дисфункция и атеросклеротична болест на сърцето са най-ва-

жните детерминанти на риска от внезапна сърдечна смърт, докато нито автономната невропатия, нито QTc са независими предиктори. Това изследване не включва вариабилността на сърдечната честота или други рискови променливи сред параметрите, въведени в многофакторния анализ. За разлика от това, резултатите от проучването на MONICA/KORA показват, че QTc е независим предиктор за внезапна смърт, свързан с трикратно увеличение при пациенти с DM и двукратно увеличение на тези без DM.<sup>474</sup> Измерванията на вариабилността на сърдечната честота и QTc могат да се окажат ценни като предиктори на внезапна сърдечна смърт при пациенти с DM, но доказателства в подкрепа на това като обща препоръка все още липсват.

Въз основа на наличните данни, изглежда, че всички нива на непоносимост към глюкоза са свързани с прогресивно развитие на различни аномалии, които въздействат неблагоприятно върху оцеляването и предразположеността към внезапна сърдечна смърт. Идентифицирането на независими предиктори на внезапна сърдечна смърт при DM не е напреднало до етап, в който е възможно да се разработи схема за определяне на риска за превенция.

**Заключения.** Внезапна сърдечна смърт е основна причина за смъртност при DM пациенти. Въпреки че има някои рискови фактори за внезапна сърдечна смърт, които могат да бъдат конкретно свързани с DM, като микросъдово заболяване и автономна невропатия, фокусът трябва да бъде върху първичната превенция от DM, атеросклероза и CAD, и вторична превенция от сърдечно-съдови последици от тези общи условия.

### 9.3. Празници в познанието

- Липсва информация за дългосрочното въздействие на гликемичния контрол върху интервала QTc.
- Каква е ролята на хипогликемията и други предиктори за внезапната смърт?



## 9.4. Препоръки за лечението на аритмиите при пациенти със захарен диабет

Управление на аритмии при пациенти със захарен диабет			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Скрининг за AF, тъй като се среща често при пациенти с DM и увеличава заболяемост и смъртност.	IIa	C	-
Перорална антикоагулация с VKAs или NOAC (напр. дабигатран, ривароксабан или апиксабан) се препоръчва при пациенти със захарен диабет и предсърдно мъждане (пароксизмално и перманентно), ако не е противопоказана.	I	A	439, 440, 442, 443, 445-447
Оценка на риска от кървене (т.е. HAS-BLED резултат), когато се предписва антитромботична терапия при пациенти с AF и DM.	IIa	C	-
Скрининг за рискови фактори за внезапна сърдечна смърт при пациенти с DM.	IIa	C	-
Препоръчват се имплантируеми кардиовертер дефибрилатори за пациенти с DM и исхемична кардиомиопатия с LVEF <35%, и тези, преживели камерно мъждане или продължителна камерна тахикардия.	I	A	459
Бетаблокерите се препоръчват за пациенти със захарен диабет със сърдечна недостатъчност и след остър инфаркт на миокарда, за да се предотврати внезапната сърдечна смърт.	I	A	391, 401-403, 405, 406, 449, 450

AF = предсърдно мъждане; DM = захарен диабет; EF фракция на изтласкване; LV = лява камера; NOAC = нови орални антикоагуланти; VKA = антагонист на витамин K.

<sup>a</sup>Клас на препоръка.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни източници в подкрепа на доказателствеността.

## 10. Периферна артериална и мозъчно-съдова болести

Определението за периферна артериална болест (PAD), използвано в текущите Препоръки на ESC, включва атеросклеротични лезии в извънкраниалните сънна и вертебрални артерия, артерии на долни и горни крайници, мезентериалните и бъбречни артерии.<sup>475</sup> Същото определение ще бъде използвано в настоящия документ. Въпреки че аневризмата

**Таблица 11: Анамнеза, свързана с периферната артериална болест<sup>475</sup>**

- Семейната история за CVD.
- Симптоми, предполагащи ангина.
- Всяко нарушение при ходене, например умора, болки, спазми или болка с локализация в хълбока, бедрото, прасеца или крака, особено когато симптомите са с бързо облекчение при покой.
- Всяка болка в покой, локализирана в долната част на краката или ходилата, и нейното асоцииране с изправена или легнала позиция.
- Всякакви трудно зарастващи рани на крайниците.
- Болка с напрежение в горните крайници, особено ако е свързана с поява на замаяност или световъртеж.
- Всякакви транзиторни неврологични симптоми.
- История на възникнала внезапно хипертония, резистентна хипертония (което може да произтече от стеноза на бъбречната артерия) или бъбречна недостатъчност.
- Необичайни болки в корема или болки в корема след хранене, особено ако са свързани с хранене и със загуба на тегло.
- Ерекtilна дисфункция.

CVD – сърдечносъдова болест

на коремната аортна е често срещана при пациенти с DM, тя не е включена в настоящото определение за PAD. Нещо повече, диагнозата и поведението при аневризма на коремната аортна се извършва независимо от наличието или отсъствието на DM.

### 10.1. Заболяване на периферна артерия

Захарният диабет е рисков фактор за развитието на атеросклероза във всяка съдова локализация, но особено за артериална болест на долните крайници (LEAD), за която увеличава риска от два до четири пъти, и за болест на каротидната артерия. При LEAD, пушенето на цигари, DM и хипертония са важни рискови фактори. Въпреки че асоциацията на DM с LEAD е противоречива при многожествен анализ, се оказва, че продължителността и тежестта на DM имат особено значимо влияние върху риска от гангрена и язва.<sup>476, 477</sup> В популационни изследвания, наличието на стеноза на каротидната артерия се свързва с DM и други класически рискови фактори, независимо от възрастта.<sup>478-480</sup> DM присъства в значителна част от пациентите с мултифокална атеросклероза, които са с по-лоша прогноза в сравнение с тези, които имат една единствена локализация на болестта.<sup>481, 482</sup> Пациенти с DM трябва да бъдат подложени на задълбочен скрининг за наличие на PAD на различни съдови зони. Анамнезата и медицинския преглед (Таблицы 11 и 12) са крайъгълните камъни на диагностиката и трябва да включват преглед на различните съдови зони и техните специфични симптоми,<sup>475</sup> въпреки че много пациенти остават асимптомни. Допълнителното диагностично оценяване и лечението трябва да се

прилагат в съответствие с Ръководството на ESC за PAD.<sup>475</sup> Накратко, при всички пациенти с DM трябва да се извършва ежегодно клиничен скрининг за откриване на PAD и да се насърчават за полезни промени в начина на живот.<sup>483</sup> Всички пациенти с PAD трябва да получават адекватно понижаване на липидите, антихипертензивно и антитромбоцитно лечение,<sup>125,274,484,485</sup> с оптимален гликемичен контрол.<sup>154,291,486</sup>

## 10.2. Заболяване на артериите на долните крайници

Запушвания в съдовете са често разположени дистално при пациенти с DM и типични лезии се появяват в поплитеалната артерия или в съдовете на долната част на крака. В една кохорта от 6880 пациенти над 65 години, един от пет пациенти е имал LEAD, макар само 10% да са били симптоматични.<sup>487</sup> Честотата и разпространението на LEAD се увеличава с възрастта и продължителността на DM. Националното проучване за здравето и пълноценното хранене (NHANES II) определи амплитудите на пулса при възрастни и намалена или липсваща пулсация на артерията дорзалис педис е установена при 16% от възрастните с DM на възраст 35-54 години и при 24% от хората на възраст 55-74 години.<sup>488</sup> Много възрастни пациенти вече имат LEAD в момента на диагностициране на DM. Прогресия на LEAD може да доведе до образуване на язви на стъпалото, гангрена и ампутация на крайната част на засегнатият крайник. DM е причина за приблизително 50% от всички не-травматични ампутации в Съединените щати и втора ампутация също е често срещана. Смъртността се

увеличава при пациенти с LEAD и три-годишната преживяемост след ампутация е по-малко от 50%.<sup>485</sup> Ранна диагноза на LEAD при пациенти с DM е важна за предотвратяване на прогресията на LEAD, както и за предсказване на цялостния сърдечно-съдов риск.

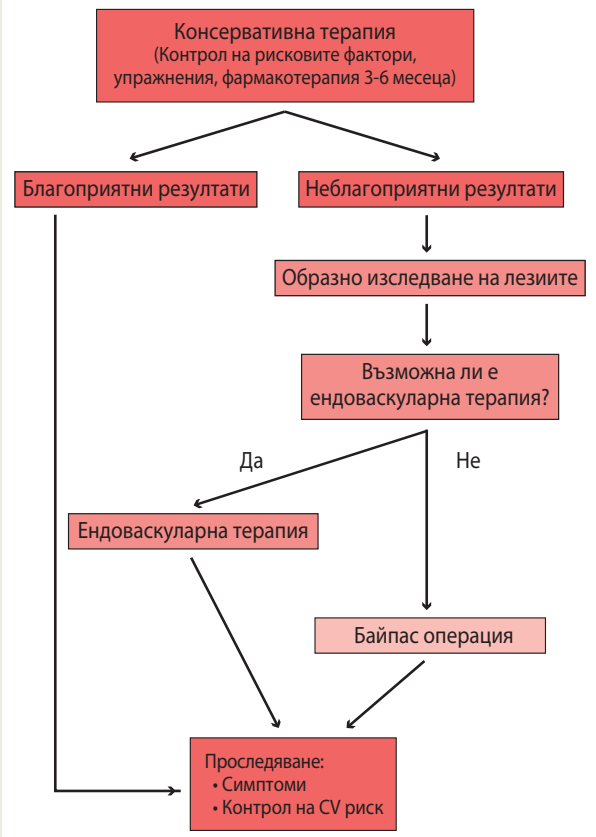
**Диагноза.** Симптоми, предполагащи клаудикация, са нарушено придвижване, например умора, болки, спазми или болка с локализация в задните части, бедрото, прасеца или ходилото, особено когато симптомите се облекчават бързо при покой. Палпация на пулса и визуална проверка на краката са от съществено значение. Зачервяване на краката във висящо положение, бледност, когато краката са повдигнати, забавена хиперемия, когато кракът е спуснат, липса на растеж на космите и дистрофия на ноктите на краката, са признаци на исхемия на крайниците. Обективен измерител за LEAD е ABI, изчислено като се раздели систолното артериално налягане на задната тибиялна артерия или дорзалис педис с брахиалното систолно артериално налягане. Индекс <0.9 е показателен за LEAD, особено при наличието на симптоми или клинични данни, като шумове или отсъстващи пулсации. ABI <0.8 показва PAD, независимо от симптомите. Чувствителността на ABI измерването може да се увеличи след упражнение. ABI след упражнение може да идентифицира значителна LEAD, дори при хора с нормален ABI при почивка.<sup>489</sup> ABI >1.40 показва слабо свиваеми съдове в резултат

**Таблица 12: Медицински преглед за периферно артериално заболяване<sup>475</sup>**

- Измерване на артериалното налягане на двете ръце и установяване на асиметрия между двете ръце.
- Преслушване и палпиране на сънната артерия и шийните области.
- Палпиране на пулса на горните крайници и, ако е необходимо, извършване на теста на Алън. Ръцете трябва да бъдат проверени внимателно.
- Преслушване и палпация на корема на различни нива, включително хълбока и илиачните зони.
- Преслушване на бедрените артерии.
- Палпация на бедрените, поплитеалните, дорзалис педис, и задните тибиялни артерии.
- Преглед на краката за цвят, температура, целостта на кожата. Отбелязване наличие на язви.
- Допълнителни констатации, предполагащи LEAD, включително загуба на косми на прасеца и промени на кожата, трябва да се отбележат.
- ABI, изчислено чрез разделяне на систолното артериално налягане на нивата на тибията и дорзалис педис с брахиалното налягане. Индекс <0.9 предполага LEAD.

ABI = глезен-брахиален индекс; LEAD = артериална болест на долните крайници.

### Поведение при интермитентна клаудикация



**Фигура 8:** Алгоритъм за лечение на интермитентна клаудикация (от Tendera в съавт.<sup>475</sup> с разрешение). CV = сърдечно-съдов.

на твърди артериалните стени (медиална калциноза), което може да попречи на правилното изчисление на налягането в артерията, дори и при тежка исхемия на крайниците.

**Първичната и вторична превенция** на LEAD при пациенти с DM се състои в промени в начина на живот (справяне със затлъстяването, тютюнопушенето и липсата на физически упражнения) и контрол на рисковите фактори, включително хипергликемия, хиперлипидемия и хипертония.

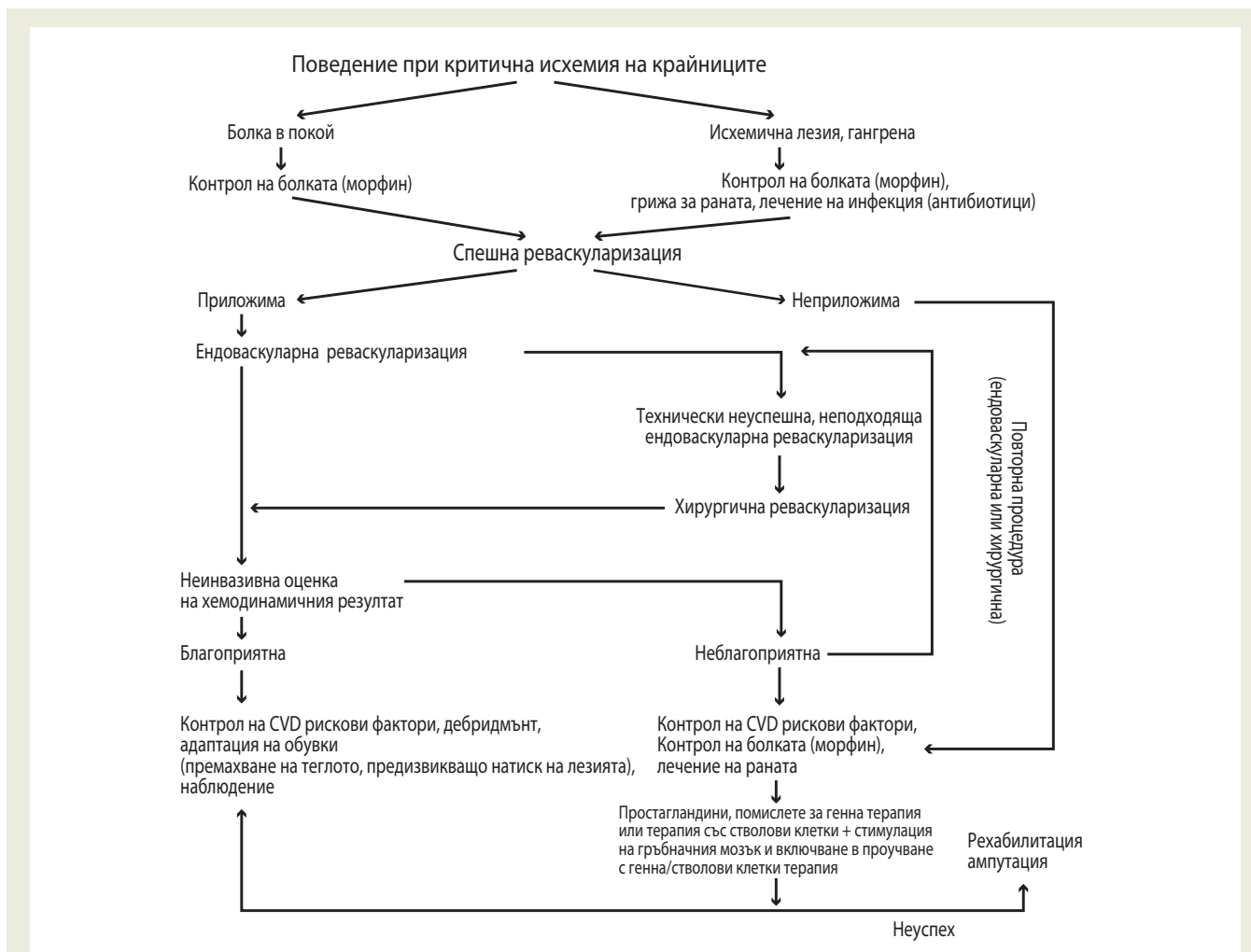
**Лечение.** В систематичен преглед на рандомизирани клинични проучвания (RCTs) на програми за двигателна активност при симптоматично клаудикация, контролираната терапия с упражнения е ефективна за повишаване времето на ходене, в сравнение със стандартната грижа.<sup>490</sup> Комбинираната терапия, включително лекарства и упражнения се използва често. Въпреки че няколко лекарства, като цилостазол, нафтидрофурил и пентоксифилин, увеличават разстоянието при ходене при пациенти с интермитентна клаудикация, тяхната роля остава неясна. В допълнение, доказано е, че лечението със статини е от полза за увеличаване на пешеходно разстояние при пациенти с PAD.<sup>475,491</sup> Ако консервативната терапия не е успешна, трябва да се обмисли реваascularизация. В случай на инвалидизиращо клаудикация с виновни стенози, разположени в аорта/илиачна артерия, реваascularизацията

трябва да бъде първия избор, заедно с повлияване на рисковите фактори.<sup>475</sup> Алгоритъм за лечението на интермитентна клаудикация е показан на *Фигура 8*.

**Критичната исхемия на крайниците** (CLI) се определя от наличието на исхемична болка в покой и исхемични лезии или гангрена, дължащи се на артериална оклузивна болест, която е хронична и се различават от острата исхемия на крайника. Един алгоритъм за управление на CLI е представен на *Фигура 9*.

Важно е, че бета блокерите не са противопоказани при болни с LEAD и DM. Мета-анализ на 11 РКП намира, че бета-блокерите не повлияват неблагоприятно способността за ходене или симптомите на интермитентно клаудикация при болни с лека до умерена PAD.<sup>492</sup> След 32-месечно проследяване на 490 болни с PAD и предходен МИ, бета-блокерите водят до значимо и независимо намаление с 53% на нови коронарни инциденти.<sup>493</sup>

Комплекното поведение изисква мултидисциплинарен подход за контрол на рисковите фактори за атеросклероза, осигуряване на реваascularизация, където е възможно, оптимизиране на грижите за раните, носене на подходящи обувки, лечение на инфекциите и рехабилитация.<sup>475</sup> Крайъгълният камък в лечението е артериалната реконструкция



**Фигура 9:** Алгоритъм за управление на критична исхемия на крайниците (от Tendera в съвт.<sup>475</sup> с разрешение). CVD = сърдечно-съдови заболявания.

и спасяването на крайника, което трябва да се прилага без забавяне при всички болни с критична исхемия на крайника (CLI) и когато това е технически възможно. Скрининг за – или оценка за – коронарно или мозъчно-съдово заболяване не трябва да забавя лечението на болните с CLI, ако са клинично стабилни. Базисно лекарствено лечение, включващо антиагреганти и статини, трябва да се започне според правилата, посочени другаде в този документ.<sup>475,494,495</sup>

Изборът на стратегия за ревакуларизация зависи предимно от анатомията на артериалната лезия. Резултатите от ендоваскуларното възстановяване на илиачната артерия при DM са докладвани като подобни на или по-лоши от тези при хора без DM, а дългосрочната проходимост е лоша.<sup>496</sup> Нивата на дългосрочната проходимост на вътресъдови интервенции в областта на тибиялния перонеал са ниски при пациенти с или без DM, но може да е достатъчно в краткосрочен план, за да улесни лечението на язвите на крака.<sup>496</sup>

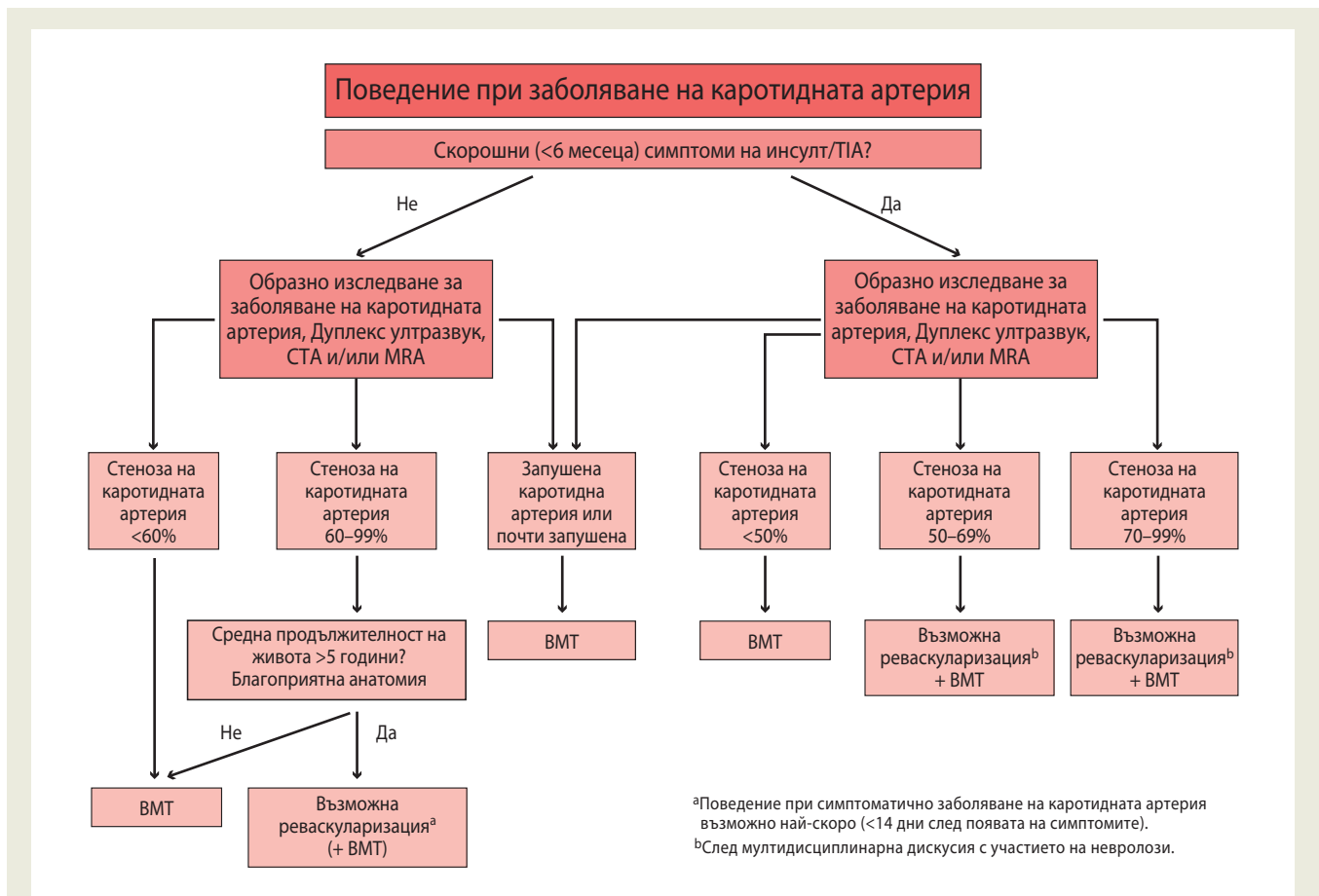
**Диабетното стъпало** е специфична клинична единица, която може да включва невропатия, травма, артериално заболяване, инфекция и възпаление, често в комбинация. Сериозните последици са язва, гангрена и високи нива на ампутация. Обикновено при пациенти с DM, LEAD е дифузна и особено тежка в дисталните съдове. Когато има съмнение за артериално заболяване, се предписва клинично изследване на пулсации с измерване на ABI, за да се оцени исхеми-

ята. Когато, поради силно калцирана артериалната стена, ABI е неубедителен, натиск на пръстите на крака, дистален Доплер анализ на формата на вълната, или транскутанно изследване на кислорода може да оцени състоянието на артерията. Когато исхемията е налице, трябва да се извърши образно изследване, за да се планира ревакуларизация, която трябва да се приложи по същите критерии, както за CLI. Важно е да има пряк кръвоток към крака, за да се подобри зарастването на язвите. Достатъчна ампутация е необходима, за да се постигне адекватна перфузия, която, в комбинация с ревакуларизацията, ще задържи исхемичния, възпалителен и инфекциозен процес.

Последващите действия трябва да включват образование на пациента, спиране на тютюнопушенето, предпазни обувки, периодична грижа за краката и реконструктивна операция на стъпалото, ако е необходима. Въздействието на рисковите фактори, включващо гликемичен контрол, и наблюдение на ревакуларизацията са задължителни.<sup>497</sup>

### 10.3. Заболяване на каротидната артерия

Мозъчно-съдова болест е една от водещите причини за заболяемост и смъртност в Европа. DM е независим рисков фактор за исхемичен инсулт с честота 2.5-3.5 пъти по-висока



<sup>a</sup>Поведение при симптоматично заболяване на каротидната артерия възможно най-скоро (<14 дни след появата на симптомите).  
<sup>b</sup>След мултидисциплинарна дискусия с участието на невролози.

**Фигура 10:** Алгоритъм за управление на заболяване на екстракраниална каротидна артерия (от Tendera в съавт.,<sup>475</sup> с позволение). BMT = най-добра медицинска терапия; СТА = компютърна томографска ангиография; МРА = магнитно-резонантна ангиография; ТИА = преходна исхемична атака.



от хората без DM.<sup>498,499</sup> В този документ дискусията за инсулта и превенцията от преходната исхемична атака (ТИА) ще бъде ограничена до аспектите, свързани със заболяването на каротидна артерия. Следва да се отбележи, че само около 20% от всички исхемични инсулти могат да бъдат причинно свързани със стенозата на каротидна артерия.<sup>500</sup> Въпреки че присъствието на DM увеличава вероятността от заболяване на сънната артерия, неговото присъствие не променя общия диагностичен и терапевтичен подход.

**Диагноза.** Каротидни шумове са често срещани при пациенти със стеноза на каротидната артерия, въпреки че много от тях остават асимптоматични, независимо от тежестта на лезиите. Въпреки че спектърът на симптоми е широк, само тези, които са претърпели инсулт или ТИА в рамките на последните шест месеца, се считат за симптоматични.<sup>501,502</sup> В тази група от пациенти вероятността от повторен инсулт или ТИА е висока<sup>503</sup>, затова спешно образно изследване на мозъка и супрааортните съдове е задължително при пациенти с ТИА или инсулт. Дуплекс ехография, компютърна томография и ангиография, магнитен резонанс са показани за оценка на стенозата на каротидната артерия.

**Лечение.** Лечението зависи от симптомите, тежестта на лезията, прогнозата за 5-годишната преживяемост и изхода от реваascularизационни процедури. Алгоритъм за управление е показан на *Фигура 10*.

Докато каротидната ендартеректомия изглежда има предимство пред консервативното лечение при пациенти със симптоматично заболяване на каротидна артерия, ролята на реваascularизацията при асимптоматични пациенти остава по-малко ясна.<sup>475</sup> Необходимо е да се подчертае, че повечето данни при пациенти без симптоми са били събрани преди статините и антитромбоцитните агенти да станат стандартна терапия. От друга страна, резултатите от ендартеректомия и от каротидно стентирание се подобряват с течение на времето и ролята на реваascularизацията в тази група трябва да се преоцени.

#### 10.4. Празници в познанията

- В сравнение с аспирин и клопидогрела, ефикасността на новите антитромбоцитни лекарства при пациенти с DM и PAD не е много ясна.
- Налице е необходимост за сравнения на ендоваскуларна и хирургически интервенции в различни подгрупи на пациенти с DM и едновременно заболяване на каротидната артерия и заболяване на долните крайници.

### 10.5. Препоръки за поведение при заболяване на периферна артерия при диабетици

Управление на заболяване на периферната артерия при диабетици			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Препоръчва се пациенти с DM да се подлагат на ежегоден скрининг за установяване на PAD и измерване на ABI за откриване на LEAD.	I	C	-
Препоръчва се на пациенти-пушачи с PAD и диабет да спрат тютюнопушенето	I	B	483
Препоръчва се пациенти с PAD и DM да намалят LDL-C до <1.8 mmol/L (<70mg/dL) или до ≥50%, когато целевото ниво не може да бъде достигнато	I	A	125
Препоръчва се на пациенти с PAD и DM да се контролира артериалното налягане до <140/85 mm Hg.	I	C	-
Антитромбоцитна терапия се препоръчва при всички пациенти със симптоматична PAD и DM без противопоказания за това.	I	A	274

AF = предсърдно мъждене; DM = захарен диабет; LDL-C = нископлътностен липопротеин холестерол; LEAD = артериална болест на долните крайници; PAD = заболяване на периферната артерия.

<sup>a</sup>Клас на препоръка.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни източници в подкрепа на доказателствеността.

## 11. Микроваскуларна болест на очите и бъбреците

Захарният диабет е важен рисков фактор за бъбречните и сърдечно-съдови изходи и бъбречното увреждане – под формата на повишено отделяне на албумин в урината и/или нарушена гломерулна филтрация (GFR) – и сам по себе си е независим предиктор за сърдечно-съдовите изходи.<sup>161,504,505</sup> Отделянето на албумин в урината и загубата на индекса на гломерулна филтрация (GFR) са до известна степен благоприятно модифицирани от интервенции, които понижават кръвната глюкоза и артериалното налягане.

Ретинопатията е най-често срещаното микросъдово усложнение при DM. Въпреки че честотата е снижена постепенно след изпълнението на схеми на интензивно лечение, застрашаващата зрението пролиферативна ретинопатия засяга 50% от хората с T1DM, а 29% от лицата с T2DM развиват застрашаващ зрението макулен оток.<sup>506-508</sup> Бързо прогресиращата ретинопатия е признак на повишен сърдечно-съдов риск, а комбинацията от ретинопатия и нефропатия предсказва по-висока сърдечно-съдова заболеваемост и

смъртност. При T2DM, напредналата ретинопатия повишава повече от два пъти риска от сърдечно-съдови изходи.<sup>509</sup>

## 11.1. Патофизиология на микроваскуларните заболявания

Бъбречните невропатични и очните микросъдови усложнения имат някои общи патофизиологични механизми, които също засягат макроваскуларния ендотел. Хроничната хипергликемия предизвиква биохимични нарушения, причинявайки гликиране на протеина и свръхпроизводството на ROS, което води до увреждане на кръвоносни съдове и съответно активиране на тъканно-специфични системи на растеж/възстановяване.<sup>510</sup> Фенотипните характеристики на микросъдовите усложнения при DM са прогресивна съдова оклузия и повишена съдова пропускливост. В ретината прогресивната съдова оклузия насярчава нетипичната активна неоваскуларизация, причинявайки пролиферативна ретинопатия като напреднало усложнение. На всеки етап от прогресивната регресия на съдовете (vasoregression), повишената съдова пропускливост причинява удебеляване на ретината, което е клинично значимо, когато засяга централната макула.

В бъбреците ендотелната дисфункция и повишената съдова пропускливост са клинично представени от микроалбуминурия, а васкуларната оклузия съответства на прогресивното влошаване на бъбречната функция, измерено от GFR.

## 11.2. Лечение и лечебни цели

**Интервенция в начина на живот.** Няма проучвания, доказващи, че сами по себе си интервенциите в начина на живот имат ефект върху предотвратяването на нефропатия, невропатия или ретинопатия.

**Гликемичният контрол.** (виж точка 6.2.1) Като първична интервенция, стриктният гликемичен контрол предотвратява микросъдовите и сърдечно-съдовите изходи с дългосрочен благоприятен ефект, както при T1DM, така и при T2DM.<sup>151,152,154,155</sup> За вторична превенция, стриктният гликемичен контрол предотвратява развитието на бъбречно увреждане и в двете групи.<sup>160,511</sup>

**Ретинопатия.** Препоръчваният таргет за HbA<sub>1c</sub> за T1DM и T2DM е 7% (<53 ммол/мол).<sup>152,512-514</sup> Отвъд определена степен на увреждане на ретината, еугликемията вече не е от полза срещу прогресирането на ретинопатията. При T1DM тази степен на увреждане е точно определена (т.е. умерена непролиферативна диабетна ретинопатия), докато при T2DM точката, от която няма връщане назад, е неизвестна.<sup>515</sup> При T1DM, преходното влошаване на ретинопатията поради повторно навлизане в еугликемия (т.е. интензифицирано инсулиново лечение след продължителен период на недостатъчен глюкозен контрол) се компенсира от наличието на дългосрочна полза от добрия гликемичен контрол.<sup>515</sup> За разлика от това, при T2DM подобно влошаване не е последователна характеристика на подобрен гликемичен контрол. Прогресиращата ретинопатия има нужда от многофакторно лечение.<sup>156</sup> За повече подробности, виж раздел 7.1

**Артериално налягане – нефропатия.** Като основна интервенция, интензивният контрол на артериалното наля-

гане с помощта на RAAS блокери предотвратява появата на микроалбуминурия при T2DM,<sup>191,193</sup> но не и при T1DM.<sup>516-518</sup> Като вторична интервенция интензивният контрол на артериалното налягане с помощта на ACE-I за блокиране на RAAS забавя прогресията на бъбречното заболяване при T1DM и намалява случаите на терминална бъбречна недостатъчност.<sup>519,520</sup> Едновременното намаление на сърдечно-съдовите инциденти не се проявява при тези млади пациенти, въпреки че се очакваше, като се има предвид бъбречните ефекти на ACE-I. При T2DM, високи дози рамиприл предотвратяват бъбречни и сърдечно-съдови инциденти.<sup>521</sup> ARBs намаляват прогресията от микроалбуминурия до протеинурия и предотвратяват бъбречни инциденти, но не и сърдечно-съдовата смърт.<sup>522,523</sup> Препоръчваният в момента таргет на артериалното налягане е <140/85 mm Hg, а при пациенти с хипертония и нефропатия с изявена протеинурия се препоръчва дори по-ниско SBP (<130 mm Hg), ако се понася от пациента (виж още раздел 6.3.3).<sup>523</sup>

**Артериално налягане – ретинопатия.** Контролът на артериалното налягане има благоприятен ефект върху развитието на ретинопатията. Препоръчителният праг е <140/85 mm Hg<sup>191,524</sup>, въпреки че други съпътстващи заболявания, като нефропатия, могат да изискват по-интензивен контрол на артериалното налягане (систолично <130 mm Hg). Понижаването на артериалното налягане до този таргет не се отразява неблагоприятно на ретинопатията. Проучванията Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) са изследвали ефекти на понижаване на артериалното налягане с кандесартан върху развитието и прогресирането на ретинопатията. Имало е незначителна тенденция към забавяне на прогресията на ретинопатията, както при T2DM, така и при T2DM.<sup>524,525</sup>

**Липидопонижаваща и антитромбоцитна терапия – нефропатия.** Няма данни интервенциите върху кръвните липиди и тромбоцитната агрегация да промят бъбречно заболяване при DM. Фибратите и PPAR $\alpha$  агонистите могат да намалят бъбречната функция.<sup>526</sup> В проучването FIELD фенофибратът намалява албуминурията и забавя очакваната загуба на скоростта на гломерулната филтрация (eGFR) на повече от 5 години, въпреки че първоначално и обратимо увеличава плазмения креатинин при T2DM.<sup>527</sup>

Наскоро лечение със статин-плюс-езитимиб осигури сърдечно-съдова защита при хора с намалена бъбречна функция, включително тези със DM.<sup>238</sup>

**Липидопонижаваща и антитромбоцитна терапия – ретинопатия.** Няма ясни таргетни нива на липиди (холестерол, триглицериди) за предотвратяване или забавяне на ретинопатията. При T2DM проучването FIELD отчете, че фенофибратът е свързан с намаляване на изискването за лазерна терапия, въпреки че този ефект изглежда е независим от ефектите върху нивата на липидите. Проучването ACCORD тества изхода на липидното намаляване, използвайки комбинацията статини и фенофибрат, върху прогресията на ретинопатията. Прогресията се определя като увеличаване с три стъпала на нивото на ретинопатия според скалата за тежестта от проучването Early Treatment of Diabetic Retinopathy, изчислено с фотография на фундус от изходното ниво, към крайната точка на четиригодишното проучване или предварително определени лечебни процедури (фотокоагулация или витректомия). OR за намаляване на прогресията на ретинопатията с липидно лечение е 0.60 (95 % CI 0.42 – 0.86;  $P < 0.0056$ ). След 4 години темповете на прогресия на ретинопатията са били 7,3% с интензивно гликемично

лечение срещу 10.4% със стандартна терапия (коригиран OR 0.67; 95% CI 0.51 – 0.87 ;  $P = 0,003$ ).<sup>513</sup>

Пациенти с T2DM изискват антиагреганти за вторична превенция на CVD. Няма специфично противопоказание срещу използването на аспирин или други антитромботични средства, тъй като те не увеличават честотата на интравитреалните кръвоизливи.<sup>528</sup> При дози за вторична превенция на CVD има малка вероятност аспирият да подобри ретинопатичните изходи. Лечението с еритропоетин при пациенти с диабетно-бъбречно заболяване изисква внимателно проследяване на прогресията на ретинопатията и за сърдечно-съдовия риск.<sup>528,529</sup>

**Застрашаваща зрението ретинопатия.** Тежка непролиферативна или пролиферативна ретинопатия или всякакво ниво на свързана с DM макулна едема веднага трябва да се насочат към опитен офталмолог. Застрашаваща зрението пролиферативна ретинопатия и макулна едема се лекуват с лазерна фотокоагулация.<sup>528,530</sup> В определени случаи на тежка непролиферативна свързана с DM ретинопатия, лазерна фотокоагулация може да се приложи. При определени случаи на макулна едема със субфовеална едема и нарушено зрение <20/40 може да има полза от интравитреално приложение на ранибизумаб, инхибитор на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF). В четири рандомизирани контролирани проучвания [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) and Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RISE)], една до две години на лечение с ранибизумаб е било по-ефективно, отколкото плацебо (sham) или фокална/мрежова лазерна терапия за подобряване на най-добре коригираната зрителна острота и намаляване на централната ретинална дебелина при пациенти с увреждане на зрението, свързано с диабетна макулна едема.<sup>531-533</sup>

### 11.3. Празници в настоящите познания

- Балансът между ползата за микросъдовия риск, свързан със затагане на гликемичния контрол и риска от нежелани CV изходи, не е изяснен.

## 11.4. Препоръки за поведение при микроваскуларни заболявания при диабетици

Поведение при микроваскуларни заболявания при диабетици			
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Скрининг за наличие на ретинопатия на годишна база при пациенти с T2DM.	Ia	B	530
Многофакторна терапия се препоръчва, когато ретинопатията напредва бързо.	I	B	156
HbA <sub>1c</sub> <7% и артериално налягане <140/85 mm Hg се препоръчват за първична превенция на ретинопатия свързана с DM.	I	A	152, 161, 191, 512-514, 524
Понижаване на липидите за намаляване на развитието на ретинопатията, нуждата от лазерно лечение, и нуждата от витректомия.	Ia	B	513
Препоръчително е пролиферативната DM ретинопатия да се лекува с панретинална лазерна фотокоагулация.	I	A	530
Грид-лазерна фотокоагулация при клинично значима макулна едема.	Ia	B	532
Интравитреално анти-васкуларна ендотелна растежно факторна терапия, при пациенти с увреждане на зрението и клинично значима макулна едема, включващ фовеята.	Ia	B	531, 532

BP = артериално налягане; DM = захарен диабет; HbA<sub>1c</sub> = гликиран хемоглобин A<sub>1c</sub>; T2DM = тип 2 захарен диабет.

<sup>a</sup>Клас на препоръка.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни източници в подкрепа на доказателствеността.

## 12. Пациент-центрирано лечение

### 12.1. Основни аспекти

Значението на многофакторната оценка на риска и управлението на начина на живот, включително диета и упражнения, в превенцията и лечението на DM и CVD, бе подчертано в предходните раздели. Въпреки това, подкрепата на пациентите в постигането и поддържането на промени в начина на живот на индивидуална основа, като се използват определени терапевтични цели и стратегии, продължава да бъде значително предизвикателство. Интензивният подход, използван успешно в клинични изпитвания за предотвратяване и лечение на DM и CVD, е трудно да се повтори на практика. След като интензивната интервенция приключи, положителните промени в начина на живот и рисковите фактори могат да спрат, въпреки че спомагателни сесии на интервали могат да поддържат ефектите.<sup>65</sup>

Ефективни стратегии за подпомагане на пациенти в постигането на положителни промени в начина на живот и подобряване на самостоятелно управление се препоръчват. Пациент-центрираното лечение е подход, който улеснява споделения контрол и вземането на решения между пациент и осигуряващ медицинската грижа; то набляга на фокуса върху цялостната личност и нейните преживявания на заболяването в рамките на социалния контекст, а не като отделна болест или органи и системи, и развива терапевтичен съюз между пациент и осигуряващ медицинската грижа.<sup>534</sup> Пациент-центрираното лечение насърчава многофакторния подход, работещ в рамките на контекста на приоритетите и целите на пациентите, и дава възможност промените в начина на живот и лечението да бъдат адаптирани и изпълнени в рамките на културните вярвания и поведения. Осигуряващите медицинската грижа следва да вземат под внимание възрастта, етническите и половите различия при наличие на DM и CVD, включително и в начина на живот, разпространение и представяне на болестта, начина на приемане на лечението и резултатите.

Разбирането на перспективите и приоритетите на пациента позволява на осигурителите и пациентите да разработват съвместно реалистични и приемливи цели и програми за промяна на поведението и самостоятелно управление. Систематичен преглед на Cochrane Collaboration на 11 клинични проучвания ( $n = 1532$ ) заключават, че групово ( $\geq 6$  участници) пациент-центрирано образование води до клинично значими, значителни подобрения в гликемичния контрол, познание за DM, концентрации на триглицериди, кръвно налягане, намаляване на медикаменти и самоуправление за 12-14 месеца. Ползи за 2-4 години, включително намалена ретинопатия свързана с DM, са очевидни, когато групови класове са осигурени на годишна основа.<sup>535</sup> Когнитивни поведенчески стратегии, включително за решаване на проблеми, целеполагане, собствен мониторинг, постоянна подкрепа и обратна връзка/положително подкрепа в индивидуални или групови сесии са ефективни при улесняването на промяната в поведението, особено когато се използват няколко стратегии.<sup>536-538</sup> Въпреки това, според един систематичен преглед на проучванията за увеличаване на физическата активност, позитивният ефект на тези стратегии е краткосрочен (шест месеца), след което намалява,<sup>538</sup> това може просто да посочи необходимостта от последващи периодични сесии, които да започват от шестия месец. Подобни пациент-центрирани образователни стратегии, заедно с опростяването на режимите на дозиране и увеличаване на удобството, могат да бъдат ефективни за подобряване на придържането към лекарствата.<sup>539-541</sup> Има необходимост от още изследвания по отношение на най-ефективните комбинации от стратегии и продължителността, интензивността и времето на сесиите.

При пациенти с по-голямо нежелание и съпротива към поведенческите промени, мотивационното интервюиране е пациент-центрирано консултиране с цел работа чрез амбивалентност и насърчаване създаването на дневен ред спрямо пациента. Мотивационното интервюиране е ефективно за подпомагане на пациентите да намалят индекса на телесната маса и систолното артериално налягане и повишаване на физическата активност и консумацията на плодове и зеленчуци.<sup>542</sup> Мотивационните техники на интервюиране често са адаптирани и включени в рамките на програмите за превенция.<sup>537</sup>

Многостранните стратегии са най-ефективни, когато са доставени чрез мултидисциплинарни екипи. The International Diabetes Federation, Diabetes Roundtable и Global Partnership for Effective Diabetes Management са застъпници за мулти-

дисциплинарните екипи при лечението на DM,<sup>543</sup> и такива екипи са съществени компоненти от успешните програми за управление на заболявания за CVD.<sup>544</sup> Мултидисциплинарни програми, водени от медицинска сестра, включително управлението на случай от медицинска сестра, са били ефективни в подобряването на множество сърдечно-съдови рискови фактори и придържане при пациенти със CVD и DM в рамките на първичното и вторичното превантивно лечение.<sup>536,537,545,546</sup>

Пациент-центрираното лечение набляга на личността, нейните преживявания, приоритети и цели в управлението на различни условия, както и партньорството между доставчиците и пациентите. Когато този подход се използва от мултидисциплинарен екип с умения в когнитивните поведенчески стратегии, ще има по-голям успех в подкрепата на пациенти за постигане на промени в начина на живот и ефективно самостоятелно управление на техните условия. Важно е също така да се спомене, че единични или ограничени интервенции или сесии за промяна на поведението не са достатъчни, за да поддържат промените в начина на живот и че текущите подкрепящи и периодични сесии ще бъдат необходими за една устойчива промяна.

## 12.2. Празници в познанието

- Ефектите на пациент-центрираните интервенции във връзка с изходните мерки, включително микро и макро-васкуларни усложнения, не са известни.

## 12.3. Препоръки относно пациент-центрираното лечение при захарен диабет

Пациент-центрирано лечение при захарен диабет			
Препоръки	Класа	Нивоб	Реф.с
Пациент-центрираното лечение се препоръчва, за да се улесни споделеното управление и вземането на решения в контекста на приоритетите и целите на пациентите.	I	C	-
Пациент-центрираните когнитивни поведенчески стратегии се препоръчват, за да се помогне на пациентите да постигнат промени в начина на живот и да практикуват самостоятелно управление.	I	B	536-538, 544
Пациент-центрираните когнитивни поведенчески стратегии, съчетани с опростяване на режимите на дозиране, за подобряване на придържането към медикаментите.	IIa	B	539-541
Мултидисциплинарни екипи и програми, ръководени от медицинска сестра, за подпомагане на промяната в начина на живот и самостоятелно управление.	IIa	B	536, 537, 544, 545

<sup>a</sup>Клас на препоръка.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Литературни източници в подкрепа на доказателствеността.





Текстът на CME „2013 Ръководство на диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания“ е акредитиран от Европейския съвет за акредитации по кардиология (EBCAS). EBCAS работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация за продължаващо медицинско образование (EACCME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (UEMS). В съответствие с ръководството EBCAS/EACCME всички автори, участващи в тази програма, са оповестили всички потенциални конфликти на интереси, които могат да причинят отклонения в доклада. Организационният комитет носи отговорност, че всички потенциални конфликти на интереси, свързани с програмата, са декларирани пред участниците, преди дейностите на CME. Въпроси към CME за този доклад са на разположение на адрес: European Heart Journal [www.oxforde-learning.com/eurheartj](http://www.oxforde-learning.com/eurheartj) и Европейското дружество по кардиология <http://www.escardio.org/guidelines>

## 13. Библиография

- International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>
- 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](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf)
- 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](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf)
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
- 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.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S64–71.
- World Health Organization (WHO). Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html)
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62–69.
- Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, CosFX, 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.
- 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.
- Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:114–117.
- 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.
- 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;343:1383–1385.
- Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006;23:857–866.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3–19.
- 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.
- 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.
- Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 2008;179:229–234.
- 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.
- Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61–69.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A(1c). *J Intern Med* 2011.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725–731.
- Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86–97.
- 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.
- 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, Ludwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschöppe D, Spitzer SG, Stumpf J, Lohmann T, Schnell O. Oral glucose tolerance test and HbA(1c) 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, Pyörala 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. KhawKT, 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. *J Clin Epidemiol* 2004;**57**:590–596.
49. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RBSr., 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, Ronnema T, Pyörala 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. *Phys Sportsmed* 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, Djordjevic 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, Herbergh 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, Herbergh 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, 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. *Horm Metab Res* 2010;**42** Suppl 1:S37–55.
61. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö 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 long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;**371**:1783–1789.
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-Kiukkaanniemi 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, Christopherson 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 Y, 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, Kaur 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, Schächter 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 Z, 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, Mocharlar 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, Pellicci 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. *J Biol Chem* 2003;**278**:44230–44237.
87. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, 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, Svanne 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 Borrax 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? *Eur J Cardiovasc 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: Collaborative 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. Protosaltis 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, Rashkova 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 pro-brain 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 E, 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, Wyllie-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, Patricia 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 Engl 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 Engl 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, HuG, 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, Monnikhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012:1–11.
  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, Patten N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;**19**:1005–1033.
  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, GhaliWA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;**298**:2654–2664.
  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, CushmanWC, 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, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2560–2572.
  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 meta-regression 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, Sverre-Hyllen 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, Rosenberger YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl 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 Engl 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 glycaemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;**32**:381–386.
  174. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battistoni C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycaemia. *Diabetes Care* 2011;**34**:1511–1513.
  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, Scherthaner 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. *Lancet* 2005;**366**:1279–1289.
  176. Salpeter S, Greyber E, Pasternak S, 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, Jensen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of 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, Scherthaner 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 glycaemic 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 1 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, Ronnema T, Pyoral 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, Lobaich 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, Ekblom T, Dahlöf 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, Dahlöf 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 Co-amlozide 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, Iamathi 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 diabetics, 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, Dahlöf 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, Dahlöf 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 pressure-lowering 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, Dahlöf 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, Brusagan 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 diabetics. *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, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl 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. Reboli 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. *Eur Heart J* 2013;**34**:2159–2219.
  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, Descamps 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, Bhalra 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, Wolksi K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:255–262.
  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, Krairitichai 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, Sleight 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, Dahloh B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Oestergren 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;**217** Suppl 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, Forde 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, Amarencu 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 Engl 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, Mundt H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl 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, Cunningham C, Kylintreas 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](http://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. *N Engl J 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. Di Chiara 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, Iacuiti 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**:600–606e1.
  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 S, 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. Arandomised, 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 [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009;**103**:1359–1363.
  279. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzillo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G,



- Gibson CM, Antman EM. 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 Eng 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, Djaber R, Schuijff JD, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ, Bax JJ. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:9–47.
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 Eng J Med* 2003;348:383–393.
292. Gaede P, Valentini 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/KORA Myocardial 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. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
305. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buzzman P, Camici PG, Crea F, DeBacker 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, Neyens 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, Pirelet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schaliq 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. *Curr Med Res 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 in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng 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 eptifibatid 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, Sertus 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, Frascione 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, Sertus 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, Venkitchalam 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, DeLuca 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, Barriere 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 Engl 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, Venetianos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestrictive 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, Souttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schlij 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, Thyssen P, Kruse 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, Betti 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 Thorac Surg* 2013;**95**:862–869.
367. Locker C, Mohr R, Lev-Ran O, Uretzky G, Frimerman A, Shaham Y, Shapiro 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 nondiabetic 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, Ramirez 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 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, Cacciari 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 J Echocardiogr* 2009;**10**:165–193.
389. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca G, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kohler L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevick PK, Rutten FH, Schwitler 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. Vermees 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 CHARMlow-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 clinical trials. *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, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, 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, Voza 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, Vost, 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, Mohacs 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, Mohacs 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, Tschöpe 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. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;**33**:1213–1218.
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, Böhm 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 LH, 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, Lokieff J, Medvedowsky JL, Seboun 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, Lanus-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 Engl 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 Engl 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-Gluzza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;**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, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;**26**:2142–2147.
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 Atherosclerosis 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. *Heart Rhythm* 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, Corral 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<sup>+</sup> channel remodeling. *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, Rimbau 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 J, Plouin JF, Ribichini F, Ricco JB, Rulope 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, Bonna 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 atherosclerotic 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., Liao 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 Endovasc 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). *Am J Prev 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. *Cochrane Database Syst Rev* 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 (ABC/2) 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. *J Am Soc 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 J Med* 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, Wiczorek Kirk D. Effects of high dose aloglitazar 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, Feysi 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**:226–239.
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. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;**4**:CD003267.
535. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for selfmanagement 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 Serv Res* 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.

Превод: Агенция Три А

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД







