

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)



Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la *Sociedad Europea de Cardiología* (ESC) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Francesco Cosentino* (Moderador de la ESC) (Suecia), Peter J. Grant* (Moderador de la EASD) (Reino Unido), Victor Aboyans (Francia), Clifford J. Bailey[◇] (Reino Unido), Antonio Ceriello[◇] (Italia), Victoria Delgado (Países Bajos), Massimo Federici[◇] (Italia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Tina Birgitte Hansen (Dinamarca), Heikki V. Huikuri (Finlandia), Isabelle Johansson (Suecia), Peter Jüni (Canadá), Maddalena Lettino (Italia), Nikolaus Marx (Alemania), Linda G. Mellbin (Suecia), Carl J. Östgren (Suecia), Bianca Rocca (Italia), Marco Roffi (Suiza), Naveed Sattar[◇] (Reino Unido), Petar M. Seferović (Serbia), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Paul Valensi (Francia) y David C. Wheeler[◇] (Reino Unido)

Revisores del documento: Massimo Francesco Piepoli (coordinador de revisión de la ESC) (Italia), Kåre I. Birkeland (coordinador de revisión de la EASD) (Noruega)[◇], Stamatis Adamopoulos (Grecia), Ramzi Ajjan (Reino Unido), Angelo Avogaro (Italia), Colin Baigent (Reino Unido), Marianne Brodmann (Austria), Héctor Bueno (España), Claudio Ceconi (Italia), Ovidiu Chioncel (Rumanía), Andrew Coats (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Peter Collins (Reino Unido), Bernard Cosyns (Bélgica), Carlo Di Mario (Italia), Miles Fisher (Reino Unido)[◇], Donna Fitzsimons (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Dominique Hansen (Bélgica), Arno Hoes (Países Bajos), Richard I.G. Holt (Reino Unido)[◇], Philip Home (Reino Unido)[◇], Hugo A. Katus (Alemania), Kamlesh Khunti (Reino Unido), Michel Komajda (Francia), Ekaterini Lambrinou (Chipre), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Cecilia Linde (Suecia), Roberto Lorusso (Países Bajos), François Mach (Suiza), Christian Mueller (Suiza), Franz-Josef Neumann (Alemania), Frederik Persson (Dinamarca)[◇], Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Giuseppe M.C. Rosano (Italia/Reino Unido), Peter Rossing (Dinamarca)[◇], Lars Rydén (Suecia), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Rhian M. Touyz (Reino Unido), William Wijns (Irlanda), Matthias Wilhelm (Suiza) y Bryan Williams (Reino Unido)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.011>

* Autor para correspondencia: Francesco Cosentino, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital, Solna, 171 76 Estocolmo, Suecia. Tel.: +46 8 517 72 245. Fax: +46 8 34 49 64. Correo electrónico: francesco.cosentino@ki.se. Peter J. Grant. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, Reino Unido. Tel.: +44 44 113 343 7721. Correo electrónico: p.j.grant@leeds.ac.uk.

[◇] En representación de la EASD.

Las filiaciones de los autores/miembros del Grupo de Trabajo se listan en el [anexo](#).

La lista de miembros del Comité para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la ESC y de la EACTS y revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología se recoge en el [anexo](#).

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

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

Consejos: *Council on Cardiovascular Primary Care* y *Council on Hypertension*.

Grupos de Trabajo: Enfermedades Aórticas y Vasculares Periféricas, Cirugía Cardiovascular, Trombosis.

El contenido de esta guía de práctica clínica (GPC) de la ESC se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso del conocimiento científico y médico y la evidencia disponible hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© The European Society of Cardiology 2019. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de todos los expertos que han participado en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.024>

0300-8932/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

TABLA DE CONTENIDOS

1. PREÁMBULO.....	4	8.5.4. Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 ...	32
2. INTRODUCCIÓN.....	5	8.5.5. Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1	32
3. ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN LA EDICIÓN DE 2019?.....	6	8.5.6. Inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa	32
4. DIAGNÓSTICO DE DIABETES Y PREDIABETES.....	8	9. ARRITMIAS: FIBRILACIÓN AURICULAR, ARRITMIAS VENTRICULARES Y MUERTE SÚBITA CARDIACA	33
5. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES Y PREDIABETES	9	9.1. Fibrilación auricular	33
5.1. Diabetes, prediabetes y riesgo cardiovascular.....	9	9.1.1. Diabetes y riesgo de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular..	33
5.2. Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes	10	9.2. Arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca ...	33
5.3. Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con prediabetes	10	9.2.1. Latidos ventriculares prematuros y taquicardia supraventricular paroxística ..	33
5.4. Evaluación clínica del daño cardiovascular	10	9.2.2. Arritmias ventriculares	33
5.4.1. Biomarcadores.....	10	9.2.3. Muerte súbita cardíaca en la diabetes	33
5.4.2. Electrocardiografía.....	11	10. ENFERMEDAD AÓRTICA Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	34
5.4.3. Técnicas de imagen	11	10.1. Enfermedad aórtica.....	34
6. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES Y PREDIABETES	13	10.2. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores ..	34
6.1. Estilo de vida.....	13	10.2.1. Epidemiología e historia natural.....	34
6.1.1. Dieta.....	13	10.2.2. Cribado y diagnóstico	35
6.1.2. Actividad física.....	13	10.2.3. Tratamiento de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores en la diabetes..	35
6.1.3. Tabaquismo	14	10.3. Enfermedad arterial carotídea	36
6.2. Glucosa	14	11. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA DIABETES.....	37
6.2.1. Objetivos glucémicos.....	14	11.1. Abordaje y tratamiento.....	37
6.2.2. Fármacos hipoglucemiantes	15	11.1.1. Control glucémico	37
6.2.3. Consideraciones especiales	15	11.1.2. Nuevas estrategias de protección renal ...	38
6.3. Presión arterial	15	12. RECOMENDACIONES SOBRE LA ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE.....	39
6.3.1. Objetivos terapéuticos.....	16	12.1. Aspectos generales	39
6.3.2. Tratamiento de la reducción de la presión arterial	16	13. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO.....	40
6.4. Lípidos.....	17	14. ANEXO	43
6.4.1. Fármacos hipolipemiantes.....	17	BIBLIOGRAFÍA.....	44
6.5. Plaquetas.....	18		
6.5.1. Ácido acetilsalicílico	19		
6.6. Enfoques multifactoriales	19		
6.6.1. Principios del tratamiento multifactorial ..	19		
7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA.....	21		
7.1. Tratamiento médico	21		
7.1.1. Recomendaciones sobre el control glucémico estricto	21		
7.1.2. Fármacos hipoglucemiantes: estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular	22		
7.1.3. Tratamientos cardiovasculares específicos..	26		
7.2. Revascularización	27		
7.2.1. Revascularización percutánea coronaria frente a cirugía de revascularización coronaria	28		
7.2.2. Tratamientos farmacológicos complementarios	29		
8. INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES.....	30		
8.1. Implicaciones pronósticas de la diabetes mellitus en la insuficiencia cardíaca.....	30		
8.2. Mecanismos de la disfunción ventricular izquierda en la diabetes mellitus	31		
8.3. Fenotipos de disfunción ventricular izquierda en la diabetes mellitus.....	31		
8.4. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus.....	31		
8.4.1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la neprilisina ..	31		
8.4.2. Bloqueadores beta	31		
8.4.3. Ivabradina	31		
8.4.4. Digoxina.....	31		
8.4.5. Diuréticos.....	31		
8.4.6. Tratamiento con dispositivos y cirugía....	31		
8.5. Efectos del tratamiento reductor de glucosa en pacientes con insuficiencia cardíaca	31		
8.5.1. Metformina	31		
8.5.2. Sulfonilureas	32		
8.5.3. Tiazolidinedionas.....	32		
		Recomendaciones	
		Recomendaciones sobre el diagnóstico de trastornos del metabolismo de la glucosa.....	9
		Recomendaciones sobre el uso de pruebas de laboratorio, electrocardiográficas, y de imagen para la evaluación del riesgo CV en pacientes asintomáticos con diabetes y prediabetes	12
		Recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida para pacientes con diabetes y prediabetes.....	14
		Recomendaciones sobre el control glucémico en la diabetes	15
		Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes y prediabetes	16
		Recomendaciones sobre el control de la dislipemia con fármacos hipolipemiantes.....	18
		Recomendaciones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario en la prevención primaria de la diabetes.....	19
		Recomendaciones sobre el tratamiento multifactorial de la diabetes.....	20
		Recomendaciones sobre el tratamiento hipoglucemiante en la diabetes.....	26
		Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico	27
		Recomendaciones sobre revascularización coronaria en la diabetes..	29
		Recomendaciones sobre el tipo de revascularización para pacientes diabéticos con enfermedad coronaria estable, anatomía apta para ambos procedimientos y una predicción de la mortalidad quirúrgica baja.....	29
		Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus	32
		Recomendaciones para la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca en la diabetes tipo 2.....	32
		Recomendaciones sobre el tratamiento de arritmias en la diabetes.....	34
		Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad arterial periférica en la diabetes	37

Recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento de la ERC en la diabetes	38
Recomendaciones para los cuidados centrados en el paciente diabético	39

Lista de tablas

Tabla 1 Clases de recomendación	4
Tabla 2 Niveles de evidencia	5
Tabla 3 ¿Qué hay de nuevo en la edición de 2019?	6
Tabla 4 Nuevas recomendaciones de la guía de 2019.	7
Tabla 5 Conceptos revisados en la guía de 2019.	8
Tabla 6 Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus y la prediabetes según las recomendaciones de 2006/2011 de la Organización Mundial de la Salud y las recomendaciones de 2019 de la <i>American Diabetes Association</i>	9
Tabla 7 Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes.	10
Tabla 8 Revisión/aspectos generales de los ensayos aleatorizados. .	11
Tabla 9 Resumen de los objetivos terapéuticos en el tratamiento de pacientes con diabetes.	20
Tabla 10 Características de los pacientes en estudios sobre seguridad cardiovascular con fármacos hipoglucemiantes	23
Tabla 11 Fenotipos de insuficiencia cardíaca.	30
Tabla 12 Evaluación del riesgo de amputación: la clasificación Wifl	36
Tabla 13 Clasificación de la enfermedad renal crónica según la tasa de filtrado glomerular estimada y la albuminuria.	38

Lista de figuras

Figura 1 <i>Hazard ratio</i> de desenlaces vasculares en pacientes con o sin diabetes mellitus de base, según el análisis de 530.083 pacientes. .	10
Figura 2 <i>Hazard ratio</i> de enfermedad coronaria según categorías de concentraciones de glucosa plasmática en ayunas definidas clínicamente	24
Figura 3 Algoritmo para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad aterosclerótica o riesgo cardiovascular alto/muy alto	24
Figura 4 Recomendaciones para la revascularización coronaria. .	30
Figura 5 Búsqueda de enfermedad arterial de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos	35

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
 ACI: angiografía coronaria invasiva
 ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CAC: calcio coronario
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda
 DCI: desfibrilador cardioversor implantable
 DM: diabetes mellitus
 DM1: diabetes mellitus tipo 1
 DM2: diabetes mellitus tipo 2
 DPP4: dipeptidil peptidasa-4

EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*
 EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores
 EAP: enfermedad arterial periférica
 EAS: *European Atherosclerosis Society*
 EASD: *European Association for the Study of Diabetes*
 EC: enfermedad coronaria
 ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado
 ECG: electrocardiograma
 ECV: enfermedad cardiovascular
 EE: ecocardiografía de estrés
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FA: fibrilación auricular
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 FRCV: factores de riesgo cardiovascular
 GAA: glucosa alterada en ayunas
 GIMC: grosor íntima-media carotídeo
 GPA: glucosa plasmática en ayunas
 GPM: gammagrafía de perfusión miocárdica
 HR: *hazard ratio*
 IC: insuficiencia cardíaca
 IC95%: intervalo de confianza del 95%
 ICE: isquemia crítica de las extremidades
 IC-FEC: IC con fracción de eyección conservada
 IC-FEM: IC con fracción de eyección en rango medio
 IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
 ICP: IC percutánea (angioplastia)
 IDPB: índice dedo gordo del pie-brazo
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
 IG: intolerancia a la glucosa
 ITB: índice tobillo-brazo
 MACCE: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores
 MACE: eventos cardiovasculares mayores
 MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
 MI: arteria mamaria interna
 MIB: arteria mamaria interna bilateral
 NT-proBNP: segmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 PA: presión arterial
 PAD: presión arterial diastólica
 PAS: presión arterial sistólica
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
 SCA: síndrome coronario agudo
 SFA: *stent* farmacológico
 SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa
 SM: *stent* metálico
 SRRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TC: tomografía computarizada
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada
 TRC: terapia de resincronización cardíaca
 TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador implantable
 TV: taquicardia ventricular
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las GPC resumen y evalúan la evidencia disponible con el objetivo de prestar asistencia a los profesionales de la salud a la hora de proponer las mejores estrategias de tratamiento para un paciente particular, que sufre una enfermedad determinada. Las GPC y sus recomendaciones deberían facilitar la toma de decisiones de los profesionales de la salud en su práctica diaria. Sin embargo, las decisiones finales relativas a cada paciente deben tomarlas los profesionales de la salud responsables en consulta con el paciente y su tutor o representante legal, según corresponda.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y sus socios, como la *European Society for the Study of Diabetes* (EASD) además de otras sociedades y organizaciones, han publicado un gran número de GPC en los últimos años. Debido a su impacto en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para el desarrollo de las GPC de forma que la toma de decisiones sea transparente para el usuario. Las recomendaciones sobre la formulación y la publicación de las GPC de la ESC se pueden encontrar en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC en cualquier tema y se actualizan con regularidad.

La ESC lleva a cabo un número de registros que son esenciales para la evaluación, el diagnóstico, el uso de recursos y la adherencia a las GPC. Estos registros tienen como objetivo ofrecer una mejor comprensión de la práctica médica en Europa y el resto del mundo a base de recolectar datos durante la práctica clínica habitual.

Las GPC se desarrollan junto con material formativo derivado que aborda las necesidades culturales y profesionales de los cardiólogos y los profesionales con quienes colaboran. La recolección de estos datos observacionales de alta calidad en lapsos apropiados tras el lanzamiento de las GPC de la ESC contribuirá a la evaluación de su nivel de implementación, tomando como puntos de referencia prioritarios los criterios de valoración esenciales definidos en las GPC de la ESC y los *Education Committees* y los Grupos de Trabajo al mando.

Los miembros de este grupo de trabajo fueron seleccionados por la ESC y la EACTS en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento, incluyendo los subgrupos de especialidad de la ESC. Los expertos de este campo seleccionados, procedentes de ambas sociedades, llevaron a cabo una revisión exhaustiva de la

evidencia publicada para el tratamiento de una enfermedad concreta de acuerdo con la política del *Committee for Practice Guidelines* (CPG) de la ESC. Se llevó a cabo una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, como se indica en la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#).

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) y la EACTS (<http://www.eacts.org>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que pudieran considerarse conflicto de intereses se notificaron a la ESC/EACTS y se actualizaron. El informe del grupo de trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC/EACTS y se desarrolló sin ninguna participación de la industria ([tablas 3-5](#)).

El CPG de la ESC supervisa y coordina la preparación de las nuevas GPC, así como su aprobación. Este comité, con colaboración con el equipo de expertos externos, somete las GPC de la ESC a una revisión exhaustiva. Tras realizar las revisiones pertinentes, todos los miembros del Grupo de Trabajo aprueban las GPC y el comité de elaboración está al cargo de la aprobación del documento para su publicación en *European Heart Journal*. Las GPC se han desarrollado tras una cuidadosa evaluación del conocimiento científico y médico y la evidencia disponible hasta el momento.

La tarea de desarrollar las GPC de la ESC también incluye la creación de herramientas educativas y la implementación de las recomendaciones a través de programas, entre los que se incluye la versión de bolsillo de las GPC, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave para un público no especialista y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones están resumidas y, para obtener información más detallada, el usuario siempre debe acceder al texto completo de las GPC, que está disponible gratuitamente en la página web de la ESC y alojado en la página web del *European Heart Journal*. Los programas de implementación son necesarios porque se ha comprobado que la aplicación de recomendaciones clínicas puede favorecer el resultado de las enfermedades.

Se anima a los profesionales de la salud a considerar de forma plena las GPC durante el ejercicio profesional según su criterio clínico, así como en la determinación y la implantación de estrategias preventivas, diagnósticas o terapéuticas. Sin embargo,

Tabla 1
Clases de recomendación

Clases de recomendación

	Definición	Denominación propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda o está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general de un determinado tratamiento o procedimiento que no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opiniones de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2019

las GPC no invalidan de ninguna manera la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar las decisiones apropiadas y precisas teniendo en consideración el estado de salud de cada paciente, en consulta con este o con su tutor o representante legal cuando se apropiado o necesario. También es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

Esta es la tercera serie de GPC producidas por la ESC en colaboración con la EASD diseñadas para ofrecer orientación sobre el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM). Las últimas GPC sobre este tema se publicaron en el *European Heart Journal* en 2013. Aunque el tiempo transcurrido entre la preparación de las anteriores GPC y el presente documento ha sido relativamente corto, se trata de un período en el que se ha observado un incremento sin precedentes en la evidencia de base disponible para que los profesionales de la salud consulten en su práctica diaria. Este intervalo de tiempo se ha caracterizado por la presentación y la publicación de un número de ensayos de seguridad cardiovascular (CV) para el tratamiento de la DM tipo 2 (DM2), cuyos resultados deben ser tanto emocionantes como desconcertantes para el observador casual. Emocionantes porque, mientras que todos los ensayos recientes han informado de seguridad CV, muchos de ellos también han descrito por primera vez evidencia clara de beneficios CV. Y desconcertantes porque estos ensayos siguen informando sobre efectos secundarios que complican el proceso de toma de decisiones. Uno de nuestros objetivos es guiar al lector a través de este importante volumen de datos.

Por lo demás y a escala global, poco ha cambiado. La prevalencia de DM en el mundo sigue aumentando y llega al 10% de la población en países como China e India, que ahora están adoptando estilos de vida occidentales. En 2017 se estimó que unos 60 millones de europeos adultos sufrían DM2 (la mitad de ellos sin diagnosticar) y las consecuencias de esta enfermedad para la salud CV, tanto de quien la sufre como de sus descendientes,

constituyen nuevos retos de salud pública que las instituciones intentan abordar en todo el mundo.

Las grandes cifras descritas han llevado a la predicción de que más de 600 millones de personas contraerían DM2 en el mundo entero para el año 2045, una cifra que se vería igualada aproximadamente por la prediabetes¹. Estas cifras plantean serias dudas a las economías en desarrollo, donde las personas que apoyan el crecimiento económico tienen mayor probabilidad de sufrir DM2 y morir de ECV prematura. La concienciación acerca de problemas específicos asociados con la edad de aparición de la enfermedad, el sexo y la raza, en particular los efectos de la DM2 en las mujeres (incluyendo epigenética y la influencia de enfermedades no contagiosas *in utero*) se mantienen como los problemas de mayor importancia, aunque todavía hay mucho trabajo por hacer. Por último, las consecuencias de la edad avanzada y las comorbilidades subrayan la necesidad de tratar el riesgo de manera individualizada, empoderando al paciente para que asuma un papel más activo en el tratamiento de su enfermedad.

El énfasis de estas GPC es ofrecer información sobre el estado actual de la prevención y el tratamiento de los efectos de la DM en el corazón y la vasculatura. Nuestro objetivo es centrarnos en la nueva información disponible en los últimos 5–6 años y desarrollar un documento más corto y conciso. La necesidad de un análisis más específico sobre ciertos temas que se debaten en esta GPC puede satisfacerse consultando la gran variedad de GPC especializadas de organizaciones tales como la ESC y la *American Diabetes Association* (ADA).

Ha sido todo un privilegio para nosotros haber recibido la confianza y la oportunidad de guiar el desarrollo de estas GPC y trabajar con reconocidos expertos en este campo. Queremos también extender nuestro agradecimiento a todos los miembros del Grupo de Trabajo, que nos ofrecieron su tiempo y su conocimiento experto de forma gratuita, también a los evaluadores, que contribuyeron de manera importante al manuscrito final y a los comités de la ESC y la EASD que supervisaron este proyecto. Por último, queremos dar las gracias al equipo de las GPC en la *European Heart House*, en particular a Verónica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despress y Laetitia Flouret, por su apoyo para que este proyecto marchase sin contratiempos.

Francesco Cosentino y Peter J. Grant

3. ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN LA EDICIÓN DE 2019?

Tabla 3

¿Qué hay de nuevo en la edición de 2019?

Cambios en las recomendaciones	
2013	2019
Objetivos de PA	
Objetivo de PA < 140/85 mmHg para todos	Se recomiendan objetivos de PA individualizados Reducción de PAS a 130 mmHg y, si se tolera bien, < 130 pero no < 120 mmHg Para pacientes mayores de 65 años, el objetivo de PAS es el intervalo 130-139 mmHg PAD < 80 pero no < 70 mmHg
	Reducción de PAS durante el tratamiento a <130 mmHg para pacientes con alto riesgo de eventos cerebrovasculares o nefropatía diabética
Objetivos lipídicos	
En DM con alto riesgo CV, se recomienda un objetivo de cLDL < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) En DM de muy alto riesgo CV, se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)	Para pacientes con DM2 y riesgo CV moderado, se recomienda un objetivo de cLDL <2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) Para pacientes con DM2 y riesgo CV alto, se recomienda un objetivo de cLDL <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) Para pacientes con DM2 y riesgo CV muy alto, se recomienda un objetivo de cLDL <1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) y una reducción del cLDL de al menos el 50%
Tratamientos antiagregantes	
El ácido acetilsalicílico no se recomienda en la DM con bajo riesgo de ECV en pacientes con DM de alto/muy alto riesgo en ausencia de contraindicaciones	Se debe considerar el ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) en la prevención primaria en pacientes con DM con riesgo alto/muy alto siempre que no existan contraindicaciones claras.
	El ácido acetilsalicílico no se recomienda en la prevención primaria de la DM con riesgo CV moderado
Tratamientos hipoglucemiantes	
La metformina debe considerarse como tratamiento de primera línea para pacientes con DM	La metformina debe considerarse para pacientes con sobrepeso, DM2 sin ECV y con un riesgo CV moderado
Revascularización	
Se recomienda un SFA en lugar de SM en la DM	Se recomiendan las mismas técnicas para pacientes con y sin DM (véase la GPC de la ESC/EACTS sobre revascularización miocárdica)
Se puede considerar el ICP como una alternativa a la CABG para pacientes con DM y una EC de menor complejidad (puntuación SYNTAX ≤ 22)	EC de 1 o 2 vasos, no en la DA proximal
	CABG ICP
	EC de 1 o 2 vasos, DA proximal
	CABG ICP
	EC de 3 vasos, complejidad baja
	CABG ICP
Se recomienda la CABG en EC compleja (puntuación SYNTAX > 22)	EC en el tronco común izquierdo (TCI), complejidad baja
	CABG ICP
	EC de 3 vasos, complejidad media o alta
	CABG ICP
	EC en el TCI, complejidad intermedia
	CABG ICP
	Complejidad alta
	CABG ICP
Tratamiento de las arritmias	
Anticoagulantes orales en la FA (paroxística o persistente)	
Se recomienda dar preferencia a los NACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán).	Se recomienda dar preferencia a los NACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán).

Ia

IIa

IIb

III

AVK: antagonistas de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia); NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SFA: *stent farmacoactivo*; SM: *stent metálico*; SYNTAX: *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery*.

Tabla 4

Nuevas recomendaciones de la guía de 2019

Evaluación del riesgo CV
Se recomienda ECG en reposo para pacientes con DM e hipertensión o sospecha de ECV
Se debe considerar la ecografía carotídea o femoral en la detección de placas o como modificador del riesgo CV
Se puede considerar el cribado de EC con angiografía coronaria por TC y pruebas funcionales
La puntuación de CAC se puede considerar un modificador del riesgo
El ITB se puede considerar un modificador del riesgo
No se recomienda la determinación del grosor íntima-media carotídeo con ecografía para la evaluación del riesgo CV
Prevención de ECV
Se recomienda una modificación en el estilo de vida para retrasar/prevenir la conversión de la prediabetes en DM2
Control glucémico
Debe considerarse el uso de técnicas de autocontrol de la glucosa plasmática para facilitar el control glucémico óptimo en la DM2
Se recomienda evitar las hipoglucemias
Tratamiento de la PA
Se recomiendan modificaciones en el estilo de vida en la hipertensión
Se recomiendan bloqueadores del SRAA en lugar de bloqueadores beta/diuréticos para el control de la PA en la prediabetes
Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con la combinación de un bloqueador del SRAA con un bloqueador de los canales del calcio o un diurético tiazídico o similar a las tiazidas
Debe considerarse la monitorización domiciliar de la PA
Debe considerarse la MAPA de 24 h para la evaluación de la PA y el ajuste del tratamiento antihipertensivo
Dislipemia
Se recomienda un inhibidor de la PCSK9 para pacientes en muy alto riesgo, con cLDL persistente a pesar de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas en combinación con ezetimiba, o pacientes con intolerancia a las estatinas
Se pueden las estatinas para pacientes asintomáticos con DM1 y mayores de 30 años
No se recomiendan las estatinas para mujeres en edad fértil
Tratamientos antiagregantes y antitrombóticos
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones para pacientes con ácido acetilsalicílico en monoterapia, TAPD o monoterapia anticoagulante que presenten un riesgo alto de hemorragia gastrointestinal
Se debe considerar prolongar el TAPD más allá de 12 meses durante menos de 3 años para pacientes con DM de muy alto riesgo que hayan tolerado el TAPD sin ninguna complicación hemorrágica
Tratamientos hipoglucemiantes
Se recomiendan empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina para pacientes con DM2 y ECV o con riesgo CV alto/muy alto para reducir eventos CV
Se recomienda empagliflozina para pacientes con DM2 para reducir el riesgo de muerte
Se recomiendan liraglutida, semaglutida o dulaglutida para pacientes con DM2 y ECV o riesgo CV alto/muy alto para reducir eventos CV
Se recomienda liraglutida para pacientes con DM2 y ECV o riesgo CV alto/muy alto para reducir el riesgo de muerte
No se recomienda la saxagliptina para pacientes con DM2 y un riesgo alto de IC
Revascularización
Se recomiendan las mismas técnicas de revascularización para pacientes con y sin DM
Tratamiento de la IC en DM
Se recomienda el tratamiento con dispositivos: DCI, TRC y TRC-D
Se recomienda el sacubitrilo-valsartán (SAC/VAL) en lugar de IECA para IC-Fer y DM que permanece asintomática a pesar del tratamiento con IECA, bloqueadores beta y ARM
Se recomienda la CABG en la IC-Fer y DM y EC de 2 y 3 vasos
Se debe considerar la ivabradina para pacientes con IC y DM en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca en reposo ≥ 70 lpm si siguen sintomáticos a pesar del tratamiento para la IC
No se recomienda el aliskireno (inhibidor directo de la renina) para pacientes con IC-Fer y DM
Tratamiento de la DM para reducir el riesgo de IC
Se recomiendan los inhibidores de la SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización por IC
Se debe considerar la metformina para pacientes con DM e IC si la TFGe es > 30 ml/min/1,73 m ²
Se pueden considerar los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la DPP4 (sitagliptina y lingaliptina), ya que tienen un efecto neutro en el riesgo de IC
Se puede considerar el tratamiento con insulina en la IC

Tabla 4 (Continuación)

Nuevas recomendaciones de la guía de 2019

No se recomienda el inhibidor de la DPP4 saxagliptina para la IC
No se recomiendan las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) para la IC
Tratamiento de las arritmias
Se debe considerar el diagnóstico de cardiopatía estructural en pacientes con DM y extrasístole ventricular
Se deben evitar las hipoglucemias, ya que pueden desencadenar arritmias
Diagnóstico y tratamiento de la EAP
Se puede considerar una dosis baja de rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día y ácido acetilsalicílico 100 mg 1 vez al día para pacientes con DM y EAEI sintomática
Tratamiento de la ERC
Se recomiendan los inhibidores de la SGLT2 para reducir el avance de la nefropatía diabética

Ia	Ila	Ilb	III
----	-----	-----	-----

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CAC: calcio coronario; CV: cardiovascular; DCI: desfibrilador-cardioversor implantable; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP4: dipeptidil peptidasa-4; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ITB: índice tobillo-brazo; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; lpm: latidos por minuto; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TC: tomografía computarizada; TFG: tasa de filtrado glomerular; TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador implantable; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Tabla 5

Conceptos revisados en la guía de 2019

Evaluación del riesgo en DM y prediabetes
Clasificación del riesgo CV (de moderado a muy alto) adaptado al contexto de la DM desde la GPC de la ESC de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (véase la sección 5.2)
Estilo de vida
El consumo moderado de alcohol no debería fomentarse como una forma de protección contra la ECV
Control de la PA
Actualmente existen recomendaciones específicas sobre los objetivos de PA
Tratamientos hipoglucemiantes (un cambio en el paradigma tras recientes estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular)
Por primera vez, hay evidencia de varios estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular que confirman los beneficios de los inhibidores de la SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con ECV o con riesgo CV alto/muy alto
Revascularización
Las recomendaciones se han ampliado siguiendo la inclusión de varios ECCA, y la elección entre CABG e ICP depende de la complejidad de la EC
IC
Se han actualizado las recomendaciones de tratamiento de acuerdo con los resultados positivos de varios estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular
EAP
Existen nuevas evidencias sobre los métodos diagnósticos y su tratamiento
ERC
Se presenta una clasificación de la ERC según TFG y albuminuria para estratificar la gravedad de la enfermedad y guiar el tratamiento

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia); PA: presión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

4. DIAGNÓSTICO DE DIABETES Y PREDIABETES

Puntos clave

- La DM debería investigarse usando la glucosa plasmática en ayunas (GPA) o la glucohemoglobina (HbA_{1c}).
- Se necesita un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) para diagnosticar intolerancia a la glucosa (IG).
- Los pacientes con ECV establecida deberían someterse a un cribado de HbA_{1c} o glucosa en ayunas; el TTOG puede llevarse a cabo si la GPA y la HbA_{1c} son inconcluyentes.

La clasificación de DM y prediabetes (glucosa alterada en ayunas [GAA] e IG) se basa en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la ADA²⁻⁵. La GAA y la IG, que se denominan prediabetes, reflejan la historia natural de progresión de normoglucemia a DM2. Es común para estos pacientes oscilar entre distintos estados glucémicos, lo que debe tenerse en consideración a la hora de llevar a cabo estudios. Se pueden usar distintos métodos como pruebas diagnósticas para la DM y la prediabetes (tabla 6)²⁻⁵.

Aunque los criterios diagnósticos de la OMS y la ADA son claros, hay consideraciones prácticas a la hora de escoger un método diagnóstico para la DM. Según otras GPC de la ESC que aceptan medir los lípidos no en ayunas para la clasificación del riesgo, se puede medir la HbA_{1c} de la mayoría de los pacientes diabéticos en cualquier momento del día. Sin embargo, la HbA_{1c} tiene limitaciones que deben considerarse, tales como la interferencia como resultado de variantes de hemoglobina, anemia y la falta de disponibilidad de esta prueba en distintas partes del mundo.

Se recomienda que el diagnóstico de DM se base en la HbA_{1c} o en la GPA, y en el TTOG si todavía quedan dudas. La repetición de las pruebas está recomendada para confirmar el diagnóstico. En pacientes con ECV, los métodos usados para el diagnóstico de DM y prediabetes son esencialmente los mismos: medición de glucosa con la HbA_{1c} o la GPA en primer lugar y, si no son concluyentes, TTOG⁶⁻⁸, ya que es la única forma de diagnosticar IG. La alta prevalencia de alteraciones de la glucosa en este contexto está bien

Tabla 6

Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus y la prediabetes según las recomendaciones de 2006/2011 de la Organización Mundial de la Salud y las recomendaciones de 2019 de la *American Diabetes Association*

Diagnóstico/ determinación	OMS 2006 ³ /2011 ⁴	ADA 2019 ⁵
DM		
	Se puede usar	Se recomienda
HbA _{1c}	Si se determina $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
	Se recomienda	
GPA	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)
	O	O
2hGP	$> 11,1$ mmol/l/ ≥ 200 mg/dl	$> 11,1$ mmol/l/ ≥ 200 mg/dl
RPG	Síntomas y $11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	Síntomas y $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)
ITG		
GPA	$< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl)	$< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl)
2hPG	$\geq 7,8$ a $< 11,1$ mmol/l (≥ 140 -200 mg/dl)	$\geq 7,8$ a $< 11,0$ mmol/l (≥ 140 -199 mg/dl)
GAA		
GPA	6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl)	5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)
2hPG	$< 7,8$ mmol/l (< 140 mg/dl)	$< 7,8$ mmol/l (< 140 mg/dl)

2hPG: glucosa plasmática a las 2 h de poscarga; ADA: *American Diabetes Association*; DM: diabetes mellitus; GPA: glucosa plasmática en ayunas; GAA: glucosa alterada en ayunas; ITG: intolerancia a la glucosa; HbA_{1c}: glucohemoglobina; Glucemia al azar; OMS: Organización Mundial de la Salud.

documentada. El estudio *The Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction* (GAMI) demostró que el TTOG detecta DM de nueva aparición o prediabetes en 2 tercios de los pacientes sin DM⁹. El *Euroheart Survey on Diabetes of the Heart*¹⁰ y el *EUROASPIRE IV*¹¹ demostraron que un TTOG puede diagnosticar que los pacientes con ECV sufren anomalías de la glucosa con más precisión que la GPA y la HbA_{1c}. Se han detectado resultados similares en pacientes ingresados por angiografías coronarias¹². En los síndromes coronarios agudos (SCA), el TTOG no debería llevarse a cabo antes de 4-5 días tras el evento para disminuir el riesgo de un falso resultado positivo^{13,14}.

Recomendaciones sobre el diagnóstico de trastornos del metabolismo de la glucosa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que el cribado de una posible DM2 en pacientes con ECV se inicie con HbA _{1c} y GPA y que se añada un TTOG si los valores de HbA _{1c} y GPA no son concluyentes ¹³⁻¹⁸	I	A
Se recomienda el uso del TTOG para diagnosticar IG ^{2-4,16-22}	I	A
Se recomienda basar el diagnóstico de DM en la HbA _{1c} o GPA o en un TTOG en caso de dudas ^{1-4,9,10,16-22}	I	B

ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IG: intolerancia a la glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^a Clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia.

Lagunas en la evidencia

- Se necesita validar el control glucémico tras 1 h en lugar de tras 2 h durante el TTOG para el diagnóstico de prediabetes y DM.
- Es necesario llevar a cabo más estudios para establecer la influencia del sexo, la etnia y la edad en los criterios diagnósticos.
- Comparación directa entre las habilidades predictivas de la HbA_{1c} frente a la medición con TTOG para los resultados directos en pacientes con ECV.

5. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES Y PREDIABETES

Puntos clave

- Se debería determinar sistemáticamente la microalbuminuria para identificar a los pacientes en riesgo de sufrir disfunción renal o ECV.
- Un ECG en reposo está indicado para pacientes con DM e hipertensión o si se sospecha de ECV.
- Pueden considerarse otras pruebas, como ecocardiografía transaórtica, la puntuación de calcio coronario (CAC) y el índice tobillo-brazo (ITB) para detectar enfermedad estructural cardíaca o como modificadores del riesgo en pacientes con riesgo de ECV moderado o alto.
- No se recomiendan las evaluaciones sistemáticas de nuevos biomarcadores para la estratificación del riesgo CV.

5.1. Diabetes, prediabetes y riesgo cardiovascular

La *Emerging Risk Factor Collaboration*, un metanálisis de 102 estudios prospectivos, demostró que la DM en general (los datos sobre el tipo de DM no estaban disponibles) duplica el exceso de riesgo de resultados vasculares (enfermedad coronaria, ictus isquémico y muerte vascular) independientemente de otros factores de riesgo (figura 1)²³. El exceso de riesgo relativo de eventos vasculares con DM fue mayor en mujeres y a edades más tempranas. Tanto el riesgo relativo como el riesgo absoluto serán mayores en los pacientes con DM de larga duración y complicaciones microvasculares, entre las que se incluye enfermedad renal o proteinuria. El *Swedish National Diabetes Register* ha realizado grandes aportaciones sobre la prevalencia de ECV y muerte CV tanto en la DM tipo 1 (DM1)²⁴ como en la DM2²⁵. Para la DM1, se estratificó a 27.195 pacientes por edad y sexo. La aparición temprana, entre 1 y 10 años de edad, se asoció con una *hazard ratio* (HR) = 7,38 para mortalidad CV, HR = 30,95 para infarto agudo de miocardio (IAM) y HR = 12,9 para la insuficiencia cardíaca (IC). Las cifras correspondientes para la aparición de DM1 entre los 26 y los 30 años fueron de 3,64, 5,77 y 5,07 respectivamente. La aparición de DM1 entre 1 y 10 años de edad tuvo como resultado una pérdida de 17,7 años de vida en las mujeres y 14,2 años en los varones²⁴. Para la DM2, una gran cohorte de 435.369 pacientes se comparó con controles a los que se dio seguimiento durante 4,6 años. La mortalidad por ECV fue de 17,15/1.000 pacientes-años en el grupo de DM2 y 12,86/1.000 pacientes-años en el de control. En esta cohorte, la edad de diagnóstico de la DM, el control glucémico y las complicaciones renales fueron los mayores determinantes de los resultados clínicos^{25,26}. Aunque la DM2 es bastante más común que la DM1, estos datos confirman la pérdida de años de vida en ambas poblaciones, es particularmente grave entre los pacientes jóvenes en general y quizá más aún entre las mujeres jóvenes, lo que subraya la necesidad de un control intensivo del tratamiento de los factores de riesgo en estos grupos. En el presente documento, nos

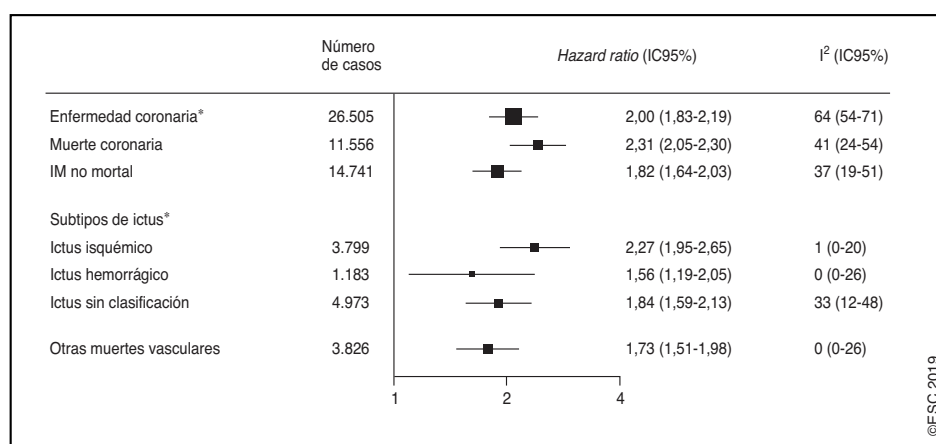


Figura 1. Hazard ratio de desenlaces vasculares en pacientes con o sin diabetes mellitus de base, según el análisis de 530.083 pacientes. Las hazard ratio se ajustaron por edad, tabaquismo, índice de masa corporal y presión arterial sistólica y, donde fue posible, se estratificaron por sexo y por grupo del ensayo clínico. Los 208 resultados de enfermedad coronaria que contribuyen al total no pudieron contribuir a los subtotales de muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal porque había menos de 11 casos de estos subtipos de enfermedad coronaria en algunos estudios. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Incluye eventos mortales y no mortales.

referiremos principalmente a DM y esto se debe entender como ambos tipos de DM, a no ser que se especifique otra cosa.

El elevado riesgo de enfermedad coronaria (EC) comienza con glucemias por debajo del umbral de DM (< 7 mmol/l) y aumenta junto con la concentración de glucosa (figura 2).

5.2. Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

Como se expuso en la GPC europea de 2016 sobre la prevención de ECV en la práctica clínica²⁷, los pacientes diabéticos y con ECV, o solo con DM y daño de un órgano diana, como proteinuria o insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²), presentan grandes riesgos (riesgo de muerte por ECV en 10 años > 10%). Los pacientes diabéticos con 3 o más factores de riesgo o con DM de duración > 20 años también tienen un riesgo alto. Más aún, como se indica en la sección 5.1, la DM1 de inicio temprano (p. ej., 1-10 años de edad) se asocia con un riesgo CV muy alto a los 40 años de edad²⁴, especialmente entre las mujeres. La mayoría de los demás pacientes diabéticos tienen un riesgo alto (riesgo de muerte por ECV en 10 años > 5-10%), con la excepción de los pacientes jóvenes (< 35 años) con DM1 de corta duración (< 10 años) y los pacientes con DM2 menores de 50 años con una DM de menos de 10 años y sin factores de riesgo mayores, que tienen un riesgo moderado. La clasificación de los niveles de riesgo en esta GPC se presenta en la tabla 7. Cuando la DM está presente, el sexo femenino no protege contra la ECV prematura, a diferencia de lo observado en la población general^{28,29}.

Tabla 7

Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes^a

Riesgo muy alto	Pacientes con DM y ECV establecida • daño de un órgano diana ^b • 3 o más factores de riesgo mayores ^c • DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años)
Riesgo alto	Pacientes con DM de duración ≥ 10 años sin daño de un órgano diana y con cualquier otro factor de riesgo adicional
Riesgo moderado	Pacientes jóvenes (edad < 35 años en DM1 y < 50 años en DM2) con una duración de la DM < 10 años sin otros factores de riesgo

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^a Modificaciones de la guía ESC 2016 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares (*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*)²⁷.

^b Proteinuria, disfunción renal definida como TFGe < 30 ml/min/1,73 m², hipertrofia del ventrículo izquierdo o retinopatía.

^c Edad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad.

5.3. Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con prediabetes

Los pacientes sin ECV con prediabetes no tienen un riesgo CV necesariamente elevado^{23,30}, pero merecen la misma evaluación del riesgo de ECV que la población general.

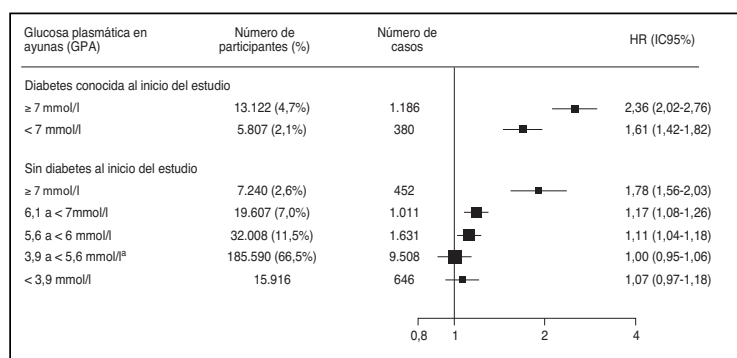


Figura 2. Hazard ratio (HR) de enfermedad coronaria según categorías de concentraciones de glucosa plasmática en ayunas definidas clínicamente.

Tabla 8

Revisión/aspectos generales de los ensayos aleatorizados

Estudio/autores	Faglia et al. ⁶⁹	DIAD ⁶⁸	DYNAMIT ⁶⁴	FACTOR 6-4 ⁶⁷	DADDY-D ⁷⁰
Año de publicación	2005	2009	2011	2014	2015
Pacientes (n)	141 (+1) ^a	1.123	615	899	520
Criterios de inclusión	DM2	DM2	DM2	DM1 o DM2	DM2
	45-76 años	50-75 años	50-75 años	♂ edad ≥ 50 años y ♀ ≥ 55 años, DM ≥ 3 años	50-75 años
	≥ 2 FRCV		≥ 2 FRCV	♂ edad ≥ 40 años y ♀ ≥ 45, DM ≥ 5 años	Riesgo CV ≥ 10%
					Ritmo sinusal> Capaz de realizar PE Check with the original uploaded
Edad (años), media	60,1	60,8	63,9	61,5	61,9
Varones (%)	55,6	53,5	54,5	52,2	80,0
Pruebas de cribado	PE y EE	GPM	PE o GPM	ACTC y puntuación de CAC	PE
Pruebas de cribado positivas (%)	21,1	5,9 defectos moderados o grandes	21,5 positivos o inconcluyentes	11,9 moderado; 10,7 grave	7,6
Estrategia de tratamiento	ACI y seguimiento cardiaco si alguna de las pruebas dio resultados positivos	A discreción del clínico remitente	Según la decisión del cardiólogo	Recomendación basada en la gravedad de la estenosis y la puntuación de CAC	ACI si PE positivo
ACI llevada a cabo tras resultado positivo (%)	93,3	15,2	55,9	47,3	85,0
Media de seguimiento (años)	4,5	4,8	3,5	4,0	3,6
Tasa anual de eventos cardiacos (%)	1,9	0,6	1,0	0,8	1,4
Principales resultados del cribado	Reducción significativa de eventos CV mayores y de todo tipo	Sin disminución significativa de eventos CV	Sin disminución significativa de IM; sin efecto en eventos CV combinados	Sin disminución significativa de eventos CV	Sin disminución significativa de eventos CV mayores, pero disminución significativa en pacientes de edad ≥ 60 años

Reproducido/adaptado con permiso.

ACI: angiografía coronaria invasiva; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CAC: calcio coronario; CV: cardiovascular; DADDY-D: *Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic Patients?*; DIAD: *Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetes*; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DYNAMIT: *Do You Need to Assess Myocardial Ischaemia in Type 2 Diabetes*; ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado; EE: ecocardiografía de estrés; Evento cardiaco (evento cardiaco mayor: muerte cardiaca o IM); FACTOR-64: *Screening for Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography Following Core 64*; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GPM: gammagrafía de perfusión miocárdica; IM: infarto de miocardio; PE: prueba de esfuerzo.

^a Se reincluyó a un paciente excluido por muerte no cardíaca prematura.

5.4. Evaluación clínica del daño cardiovascular

5.4.1. Biomarcadores

La inclusión de biomarcadores circulatorios en la evaluación del riesgo CV tiene escaso valor clínico²⁷. En pacientes diabéticos sin ECV conocida, la determinación de la proteína C reactiva o el fibrinógeno (marcadores de inflamación) proporciona un valor incremental mínimo en la evaluación del riesgo actual³¹. La mortalidad CV a 10 años estimada con troponina cardíaca en sujetos con valores indetectables (< 3 ng/l), indetectables y bajos (3-14 ng/l) y elevados (≥ 14 ng/l) fueron del 4, el 18 y el 39% respectivamente³². Sin embargo, no se ha demostrado un incremento en el grado de discriminación en el grupo²² con la incorporación de la troponina cardíaca a los factores de riesgo convencionales. En pacientes con DM1, la troponina cardíaca elevada fue un factor independiente predictivo de deterioro renal y eventos CV³³. El valor pronóstico del segmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en una cohorte no seleccionada de pacientes con DM (incluida la ECV conocida) demostró que los pacientes con cifras de NT-proBNP bajas (< 125 pg/ml) tienen un pronóstico excelente a corto plazo³⁴. El valor del NT-proBNP para la identificación de pacientes con DM que se beneficiarán del control intensivo de

factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se demostró en un pequeño ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA)²¹. La presencia de albuminuria (30-299 mg/día) se asoció con un riesgo de ECV aumentado y enfermedad renal crónica (ERC) en DM1 y DM2^{20,35-37}. La medición de la albuminuria podría predecir disfunción renal y justificar intervenciones de nefroprotección²⁷.

5.4.2. Electrocardiografía

Un ECG en reposo puede detectar infarto de miocardio silente en el 4% de los pacientes con DM³⁸, lo que se ha asociado con un riesgo aumentado de ECV y mortalidad total entre los varones, pero no en las mujeres³⁹. Además, un intervalo QT largo y corregido se asocia con un aumento de la mortalidad CV en DM1, mientras que el aumento de la frecuencia cardíaca se asocia con riesgo de ECV en DM1 y DM2^{40,41}. La baja variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo (un marcador de neuropatía autonómica diabética cardiovascular) se ha asociado con un riesgo aumentado de EC mortal y no mortal^{42,43}. En cohortes prospectivas, el 20-40% de los pacientes con DM presentaban descensos del segmento ST silentes durante una prueba de esfuerzo (PE)⁴⁴⁻⁴⁸. La sensibilidad y la especificidad de la PE en el diagnóstico de EC significativa en la DM asintomática fueron del 47 y el 81% respectivamente⁴⁹. La combinación de una

PE y técnicas de imagen proporciona un aumento del valor diagnóstico y pronóstico en la DM^{50–52}.

5.4.3. Técnicas de imagen

La ecocardiografía es el primer método de elección para la evaluación de las anomalías estructurales y funcionales asociadas con la DM. Se han descrito aumento de la masa del ventrículo izquierdo (MVI), disfunción diastólica y alteración de la deformación del ventrículo izquierdo (VI) en la DM asintomática y, además, se las asocia con peores pronósticos^{53–56}. Un análisis de conglomerados de 2 grandes cohortes de pacientes diabéticos asintomáticos demostró que aquellos con menor MVI, aurículas más pequeñas y presiones de llenado más lentas (determinadas por E/e') tenían menos eventos que requieren hospitalización o eventos mortales en comparación con los pacientes con disfunción sistólica y diastólica del VI o mayor MVI^{53,57}. La resonancia magnética CV y las técnicas de caracterización tisular han demostrado que los pacientes diabéticos sin EC tienen fibrosis miocárdica difusa como el mecanismo de disfunción sistólica y diastólica^{55,58,59}. Sin embargo, todavía no se ha demostrado el valor de estas técnicas de imagen avanzadas en la práctica habitual.

El cribado sistemático de la EC asintomática en la DM sigue siendo controvertido. Con tomografía computarizada (TC) se pueden llevar a cabo una estimación no invasiva de la carga aterosclerótica (basada en la puntuación de CAC) y la identificación de placas ateroscleróticas que causan una estenosis coronaria significativa (angiografía coronaria por TC [ACTC]). Se ha asociado la presencia de placas en la ecografía carotídea con un aumento de los eventos CV en pacientes con DM^{60–62}. Además, los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia de calcificación coronaria que los sujetos de iguales edad y sexo sin DM⁶³. Mientras que una CAC de 0 puntos se asocia con un pronóstico favorable en diabéticos asintomáticos, cada incremento en la puntuación de CAC (de 1–99 a 100–399 y ≥ 400) se asocia con un aumento del 25–33% del riesgo relativo de mortalidad⁶³. Más importante aún, el CAC no siempre se asocia con isquemia. Las pruebas de estrés con perfusión miocárdica o las ecocardiografías de estrés permiten la detección de isquemia miocárdica silente. En estudios observacionales y ECCA^{47,48,64} se informa de una prevalencia de isquemia miocárdica silente en la DM asintomática de un 22%. La evaluación en ECCA del impacto de determinar sistemáticamente la EC en DM asintomáticas y sin antecedente de EC ha demostrado que no hay diferencias en muerte cardíaca y angina inestable durante el seguimiento de los pacientes sometidos a pruebas de estrés o ACTC en comparación con las recomendaciones actuales^{47,64–68}. Un metanálisis⁶⁵ de 5 ECCA (tabla 8) con 3.299 pacientes asintomáticos con DM demostró que las técnicas de imagen no invasivas para la EC no reducían de manera significativa las tasas de eventos de infarto de miocardio no mortal (riesgo relativo [RR] = 0,65; $p = 0,062$) y hospitalización por IC (RR = 0,61; $p = 0,1$).

El estudio DIAD no informó de diferencias en la prevalencia de isquemia silente entre varones y mujeres (el 24 frente al 17%), pero sí de unas tasas de eventos de IM y muerte cardíaca significativamente más bajas en las mujeres que en los varones (el 1,7 frente al 3,8%; $p = 0,047$)⁷¹. Las bajas tasas de eventos observadas en ECCA y las disparidades en el tratamiento de los resultados de las técnicas de imagen (la angiografía coronaria invasiva [ACI] y la revascularización no se llevaron a cabo de manera sistemática) podrían explicar la ausencia de beneficios de las estrategias de imagen. De la misma forma, no se recomienda el cribado de EC en la DM asintomática⁷¹. Sin embargo, las pruebas de estrés o ACTC podrían estar indicadas para los pacientes asintomáticos con muy alto riesgo (con enfermedad arterial periférica [EAP], altas puntuaciones de CAC, proteinuria o insuficiencia renal)⁷².

El grosor íntima-media carotídeo (GIMc) se ha asociado con EC⁷³. En la DM, el GIMc no ha mostrado un valor añadido sobre la

puntuación de CAC para predecir EC o eventos CV⁷³. Por el contrario, la detección de placas carotídeas ha mostrado un valor añadido sobre el GIMc para detectar EC en la DM asintomática⁷⁴. Además, las placas ecolucientes y el grosor de la placa son predictores independientes de eventos de ECV (EC, ictus isquémico y EAP)⁷⁵.

Lagunas en la evidencia

- Se necesita la validación con cohortes prospectivas del valor pronóstico de técnicas de imagen avanzadas como la evaluación ecocardiográfica de la deformación o resonancia magnética CV con caracterización tisular.
- Los pacientes asintomáticos con una carga aterosclerótica significativa (p. ej., CAC > 400) pueden referirse para pruebas de imagen funcionales o ACTC. Sin embargo, la identificación de estenosis coronarias significativas no se ha demostrado mejor que el tratamiento médico intensivo de los FRCV.
- Se requiere más investigación sobre las diferencias específicas de sexo en el diagnóstico de la EC.
- Se requiere más evaluación sobre la aceptación de la evaluación del riesgo CV en distintos grupos étnicos.

Recomendaciones sobre el uso de pruebas electrocardiográficas, de laboratorio y de imagen para la evaluación del riesgo CV en pacientes asintomáticos con diabetes y prediabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda determinar sistemáticamente la microalbuminuria para identificar a los pacientes en riesgo de disfunción renal o con alto riesgo de ECV futura ^{27,38}	I	B
Está indicado un ECG en reposo para los pacientes diabéticos diagnosticados de hipertensión o con ECV sospechada ^{38,39}	I	C
Se debería considerar la medición de la carga de placas carotídeas o femorales con ecografía como un modificador del riesgo para pacientes asintomáticos con DM ^{60–62}	IIa	B
La determinación del CAC debería considerarse un modificador del riesgo en la evaluación de riesgo CV de pacientes asintomáticos con DM y riesgo moderado ^{63,c}	IIb	B
Se pueden considerar ACTC o técnicas de imagen funcional (gammagrafía de perfusión miocárdica, resonancia magnética cardíaca de estrés, PE o electrocardiografía de estrés farmacológico) en pacientes asintomáticos con diabetes o para la detección de EC ^{47,48,64,65,67–70}	IIb	B
Se puede considerar el ITB como un modificador en la evaluación del riesgo cardiovascular ⁷⁶	IIb	B
Se puede considerar la detección de placas ateroscleróticas en las arterias carotídea o femoral con TC o resonancia magnética como modificadores del riesgo en DM con riesgo CV moderado o alto ^{75,77,c}	IIb	B
No se recomienda la determinación del grosor íntima-media carotídeo con ecografía en la evaluación de riesgo CV ^{62,73,78}	III	A
No se recomienda la evaluación sistemática de biomarcadores circulantes para la estratificación del riesgo CV ^{27,31,35–37}	III	B
No se recomiendan los índices de riesgo desarrollados para la población general en la evaluación de riesgo CV para pacientes diabéticos	III	C

ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CAC: calcio coronario; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ITB: índice tobillo-brazo; TC: tomografía computarizada.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Véase la tabla 7.

El ITB se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad total y CV en pacientes con y sin DM⁷⁶ (más detalles en la sección 10).

6. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES Y PREDIABETES

6.1. Estilo de vida

Mensajes clave

- Las modificaciones en el estilo de vida son clave para prevenir la DM y las complicaciones CV relacionadas.
- Se recomienda reducir la ingesta calórica para disminuir el exceso de peso corporal de los pacientes diabéticos.
- La dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva o frutos secos, reduce la incidencia de eventos CV mayores.
- Se recomienda actividad física de moderada a vigorosa durante al menos 150 min a la semana para la prevención y el control de la DM.

Las GPC europeas y norteamericanas abogan por la modificación en el estilo de vida como la primera medida para la prevención y el tratamiento de la DM^{27,79–81}. Incluso una pérdida de peso moderada retrasa la progresión de prediabetes a DM2^{82,83}. Un metanálisis reciente de 63 estudios (n = 17.272; media de edad, 49,7 años) demostró que la pérdida de cada kilogramo de más se asocia con una reducción del 43% en la posibilidad de contraer DM2⁸⁴. Los estudios *Finnish Diabetes Prevention Study* y *Da Qing Diabetes Prevention Study*, aunque relativamente pequeños, demostraron que las modificaciones en el estilo de vida en la IG reducen significativamente la aparición de DM2, con una reducción en las complicaciones vasculares en la cohorte china^{85,86}. Los 30 años de resultados del estudio *Da Qing* refuerzan aún más esta conclusión⁸⁷. Los resultados del seguimiento a largo plazo del *Diabetes Prevention Program* respaldan el enfoque por el que las intervenciones en el estilo de vida o la metformina reducen significativamente la aparición de DM a lo largo de 15 años⁸⁸.

En la DM establecida, una ingesta calórica menor causa una disminución de la HbA_{1c} y mejora la calidad de vida⁸³. El mantenimiento de la pérdida de peso durante 5 años se asocia con mejoras constantes en la HbA_{1c} y las concentraciones lipídicas⁸⁹. Para muchos pacientes con obesidad y DM, es necesaria una pérdida de peso > 5% para mejorar los controles glucémicos, los valores lipídicos y la presión arterial (PA).⁹⁰ Los resultados tras 1 año del ensayo Look AHEAD que investigaban los efectos de la pérdida de peso en la glucemia y la prevención de eventos de ECV en la DM demostraron que una media de pérdida de peso del 8,6% se asocia con una reducción significativa de la HbA_{1c} y los FRCV. Aunque estos beneficios continuaron durante 4 años, no hubo diferencias en eventos CV entre los grupos⁹¹. El ensayo abierto DiRECT asignó ciertas prácticas para ofrecer un programa de mantenimiento del peso (intervención) o guías para mejores prácticas de cuidados (control). Los resultados demostraron que, tras 12 meses, al menos la mitad de los participantes en el estudio lograron la remisión a un estado no diabético y se les retiraron los fármacos hipoglucemiantes⁹². Recientemente se ha confirmado la remisión persistente a los 24 meses para un tercio de los participantes con DM2⁹³.

La cirugía bariátrica logra pérdida de peso a largo plazo y reduce la DM, así como la elevación de los factores de riesgo, con efectos que son superiores a las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento médico intensivo por sí solos^{94,95}.

6.1.1. Dieta

La distribución de nutrientes debería basarse en la evaluación individual de los patrones de alimentación, las preferencias y los

objetivos metabólicos actuales del paciente^{81,83}. En el estudio PREDIMED, la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos redujo la incidencia de eventos CV mayores⁹⁶ entre los pacientes con alto riesgo CV (el 49% diabéticos).

6.1.1.1. Carbohidratos. No existe justificación para recomendar dietas muy bajas en hidratos de carbono en la DM. Un metanálisis reciente basado en 10 ECCA con 1.376 pacientes ha demostrado que los efectos hipoglucemiantes de las dietas bajas y altas en carbohidratos eran similares tras 1 año o después y no existían efectos significativos en el peso o el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)⁹⁷.

6.1.1.2. Grasas. La cantidad ideal de grasa dietética para los pacientes con DM es un asunto controvertido. Diversos ECCA que incluían a pacientes diabéticos han informado que un patrón de alimentación mediterráneo^{96,98,99} rico en grasas polisaturadas y monosaturadas puede mejorar tanto el control glucémico como los lípidos sanguíneos. No se ha demostrado que los suplementos con ácidos grasos n-3 mejoren el control glucémico en la DM¹⁰⁰ y los ECCA no apoyan la recomendación de suplementos de n-3 para la prevención primaria o secundaria de la ECV^{101,102}. El estudio REDUCE-IT demostró que una dosis más alta de ácidos grasos n-3 (4 g/día) en pacientes con triglicéridos elevados persistentemente y ECV establecida o DM y al menos otro factor de riesgo produce una reducción significativa de la variable principal de eventos CV mayores (MACE)¹⁰³. Los pacientes con DM deben seguir las recomendaciones para la población general sobre la ingesta de grasa recomendada, el colesterol dietético y las grasas tipo *trans*. En general, las grasas tipo *trans* deberían evitarse.

6.1.1.3. Proteínas. No se recomienda el ajuste del consumo diario de proteínas en la DM, a no ser que haya enfermedad renal, en cuyo caso se recomienda ingerir una menor cantidad de proteínas.

6.1.1.4. Verduras, legumbres, frutas y cereales integrales. Las verduras, las legumbres, las frutas y los cereales integrales deben ser parte de una dieta saludable¹⁰⁴.

6.1.1.5. Consumo de alcohol. Un metanálisis reciente mostró que, mientras las cantidades de alcohol pequeñas (< 100 g/semana) se asociaban con un riesgo menor de IM, no existen límites claros en que el consumo de alcohol deja de estar asociado con una reducción en el riesgo de ECV tales como hipertensión, accidente cerebrovascular (ACV) e IC. El consumo moderado de alcohol no debería fomentarse como una forma de protección contra la ECV^{27,105}.

6.1.1.6. Consumo de café y té. El consumo de más de 4 tazas de café al día se asoció con un riesgo más bajo de ECV en pacientes fineses con DM¹⁰⁶. Se debería hacer una excepción para el café que se prepara hirviendo café molido, el cual aumenta el colesterol¹⁰⁷. En un metanálisis de 18 estudios observacionales, el aumento del consumo de café y té parecía reducir el riesgo de DM¹⁰⁸.

6.1.1.7. Vitaminas y macronutrientes. No se recomiendan los suplementos de vitaminas o macronutrientes para reducir el riesgo de DM o ECV en pacientes con DM^{95,96,97}.

6.1.2. Actividad física

La actividad física retrasa la progresión de IG a DM2 y mejora el control glucémico y las complicaciones de la ECV¹⁰⁹. El entrenamiento aeróbico y de resistencia mejora la acción de la insulina, el control glucémico y lipídico y la PA¹¹⁰. Los ECCAS respaldan la necesidad de reforzar el ejercicio físico a través de los profesionales de la salud¹¹¹ y el ejercicio aeróbico estructurado o el ejercicio

de resistencia ha demostrado reducir la HbA_{1c} un ~0,6% en pacientes diabéticos¹¹¹. Los ensayos clínicos en adultos con DM han aportado evidencia de la potencia del entrenamiento de resistencia para disminuir la HbA_{1c} y el beneficio añadido de combinar ejercicio aeróbico y de resistencia¹¹². Los pacientes con prediabetes y DM deberían realizar 2 sesiones por semana de entrenamiento de resistencia¹¹² y las mujeres diabéticas embarazadas deberían hacer regularmente ejercicio moderado¹¹³. Incentivar el aumento de la actividad física de cualquier nivel aporta beneficios; incluso caminar unos 1.000 pasos más al día podría ser beneficioso y podrían ser un buen punto de partida para muchos pacientes.

6.1.3. Tabaquismo

El tabaquismo aumenta el riesgo de DM¹¹⁴, ECV y muerte prematura¹¹⁵ y debería evitarse, incluso el pasivo¹¹⁶. Si el consejo, el apoyo y la motivación resultan insuficientes, deberían considerarse terapias farmacológicas cuanto antes, incluidos fármacos sustitutivos de la nicotina seguidos de bupropión o vareniclina¹¹⁷. Los cigarrillos electrónicos son una ayuda en el abandono del tabaquismo en todo el mundo, pero no se ha llegado a un consenso sobre su eficacia y su seguridad. Los programas de abandono del tabaquismo tienen una eficacia baja a los 12 meses¹¹⁸.

Recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida en la diabetes y prediabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el abandono del tabaco guiado por un consejo estructurado a todos los sujetos con DM y prediabetes ^{27,117}	I	A
Se recomienda intervenir en el estilo de vida para retrasar o prevenir la conversión de estados prediabéticos tales como IG a DM2 ^{85,86}	I	A
Se recomienda la reducción de la ingesta calórica para la disminución del exceso de peso corporal de los pacientes con prediabetes y DM ^{82,83,89,90,c}	I	A
Se recomienda la actividad física de moderada a vigorosa, especialmente la combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia ≥ 150 min/semana para la prevención y el control de la DM, excepto cuando se indique lo contrario y haya comorbilidades graves o una esperanza de vida disminuida ^{110–113,119,a}	I	A
Se debería considerar la dieta mediterránea, rica en grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas para reducir los eventos CV ^{96,97}	IIa	B
No se recomiendan los suplementos vitamínicos o de macronutrientes para reducir el riesgo de DM o ECV en la DM ^{79,120}	III	B

©ESC 2019

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM2: DM tipo 2; IG: intolerancia a la glucosa.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Un objetivo preestablecido comúnmente para pacientes obesos con DM es la pérdida de un ~5% del peso inicial.

^d Se recomienda a todas las personas que reduzcan el tiempo de sedentarismo interrumpiendo este tipo de periodos con actividad física de moderada a vigorosa ≥ 10 min (el equivalente aproximado a 1.000 pasos).

Lagunas en la evidencia

- Adherencia a las modificaciones en el estilo de vida.
- Relación entre etnia y dieta.
- Efectos de las mediciones del estilo de vida en los resultados clínicos.
- Recomendaciones sobre el estilo de vida en distintas etapas vitales, p. ej., en pacientes frágiles y ancianos.
- Intervenciones de ejercicio personalizado de acuerdo con grupos étnicos y categorías de pacientes.

6.2. Glucosa

Mensajes clave

- El control de la glucosa con un objetivo de HbA_{1c} lo más cercano posible a lo normal ($< 7,0\%$ o 53 mmol/mol) reducirá las complicaciones microvasculares en la DM.
- Un más estricto control de la glucosa de inicio temprano en el curso de la DM en pacientes jóvenes conlleva una reducción de ECV en un periodo de 20 años.
- Deberían considerarse objetivos menos rigurosos y personalizados para pacientes ancianos y para aquellos con comorbilidades graves o ECV avanzada.

6.2.1. Objetivos glucémicos

Los resultados de un metanálisis de 3 grandes estudios, ACCORD, ADVANCE y VADT, indican que, en la DM2, una reducción de un ~1% de la HbA_{1c} se asocia con una reducción del 15% del riesgo relativo en IM no mortales, sin efectos beneficiosos en ACV, muerte CV, muerte por cualquier causa¹²¹ u hospitalización por IC¹²². El control estricto de la glucosa se demostró beneficioso en eventos CV en pacientes con DM de corta duración, con HbA_{1c} basal baja y sin ECV¹²². Además, los estudios DCCT/EDIC (DM1) y el UKPDS y VADT (DM2) demostraron que es necesario un seguimiento a largo plazo (≤ 20 años) para demostrar el efecto beneficioso en las complicaciones macrovasculares y que el control glucémico temprano se asocia con beneficios CV a largo plazo (efecto *legacy*)¹²³. Un objetivo de HbA_{1c} $< 7\%$ (< 53 mmol/mol) reduce las complicaciones microvasculares, mientras que la evidencia sobre un objetivo de HbA_{1c} para reducir el riesgo macrovascular es menos contundente. Sin embargo, los objetivos de HbA_{1c} (6,0–6,5% [42–48 mmol/mol]) deberían personalizarse con objetivos más restrictivos en pacientes jóvenes con DM de corta duración y sin evidencia de ECV, siempre que se consigan sin hipoglucemia significativa. Los objetivos de HbA_{1c} (p. ej., $< 8\%$ [64 mmol/mol] o $\leq 9\%$ [75 mmol/mol]) podrían ser adecuados para pacientes ancianos con DM de larga duración, una esperanza de vida corta y múltiples comorbilidades, incluidos eventos hipoglucémicos.

6.2.1.1. Objetivos glucémicos adicionales. Deberían recomendarse pruebas de glucosa posprandial a los pacientes que cumplan los valores objetivos de glucosa preprandial pero tengan la HbA_{1c} por encima del objetivo.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los valores altos de glucosa poscarga (2 h TTOG) o los valores de glucosa posprandial se asocian con mayor riesgo CV independientemente de la GPA^{124–126}. Los ensayos de intervención no han podido demostrar el papel de la glucosa posprandial como un FRCV independiente de la HbA_{1c}. El ensayo HEART2D, un ECCA que asignó pautas de tratamiento con insulina centradas en la glucosa preprandial o posprandial a pacientes diabéticos 21 días después de sufrir un IAM, informó de diferencias en la GPA, diferencias menores de las esperadas en la glucosa plasmática (GP), cifras de HbA_{1c} similares y ninguna diferencia en el riesgo de futuros eventos CV¹²⁷. Sin embargo, en un análisis *a posteriori*, este riesgo fue significativamente más bajo en los pacientes de más edad con un tratamiento de insulina centrado en la glucemia posprandial¹²⁸. El ensayo ACE, llevado a

cabo con pacientes chinos con EC e IC, demostró que la acarbosa no reduce el riesgo de MACE, pero reduce la incidencia de DM en un 18%¹²⁹.

Se ha informado de que la oscilación en la GPA es un importante predictor de la mortalidad total, así como de la mortalidad relacionada con la ECV en la DM, lo que indica que tratar la oscilación de la glucosa podría convertirse en un objetivo adicional¹³⁰. En el grupo de tratamiento intensivo del ensayo ADVANCE, un aumento de la HbA_{1c} y de la variabilidad de la GPA se asoció con el riesgo de eventos macrovasculares¹³¹. En el ensayo DEVOTE también se informó de una asociación entre la oscilación de la glucosa en ayunas y la mortalidad total entre la población estudiada de pacientes diabéticos tratados con insulina¹³². La oscilación de la glucosa aumenta en presencia de prediabetes¹³³. Sin embargo, es difícil establecer el papel de la oscilación de la glucosa en la ECV. En la DM, la glucemia media y la HbA_{1c} tienen una asociación con factores de riesgo de ECV más fuerte que la GPA, la glucemia posprandial o las mediciones de la oscilación de la glucosa llevando a cabo un control continuo de esta¹³⁴. Los fármacos que reducen la glucosa posprandial, como los agonistas del receptor 1 del péptido glucagonoide (GLP-1), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) y los inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa (SGLT2) parecen una buena forma de reducir la oscilación de la glucosa¹³⁵.

6.2.2. Fármacos hipoglucemiantes

Los agentes terapéuticos para tratar la hiperglucemia pueden caracterizarse de forma general como pertenecientes a uno de los siguientes 5 grupos: a) sensibilizadores a la insulina (metformina, pioglitazona); b) estimuladores de la liberación de insulina (insulina, sulfonilureas, meglitinidas); c) miméticos de las incretinas (agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de la DPP4); d) inhibidores de la glucosa intestinal (acarbosa), y e) inhibidores de la reabsorción renal de glucosa (inhibidores del SGLT2). Para más detalles, véanse las secciones 7.1.1. y 7.1.2.

6.2.3. Consideraciones especiales

6.2.3.1. Hipoglucemia. Aunque los estudios indican una asociación entre la hipoglucemia y los eventos CV, no hay evidencia clara que respalde esta causalidad. La prevención de la hipoglucemia sigue siendo extremadamente importante, especialmente en enfermedades avanzadas o ECV (incluida la IC) para reducir del riesgo de arritmias e isquemia miocárdica¹³⁶. Diversos estudios, entre los que se incluyen el DIGAMI 2¹³⁷, el ADVANCE¹³⁸ y el ORIGIN, indican que la hipoglucemia grave se asocia con el aumento del riesgo de muerte y un deterioro del pronóstico CV¹³⁹, mientras que el estudio DEVOTE informó de la disminución de la hipoglucemia, pero no pudo demostrar una diferencia en los MACE¹⁴⁰.

6.2.3.2. Control glucémico. El control estructurado de la glucosa en sangre y el control continuo de la glucosa son herramientas valiosas para mejorar el control glucémico¹⁴¹. Se ha demostrado que el perfil glucémico ambulatorio¹⁴² reduce el tiempo de hipoglucemia y aumenta el tiempo de glucemia en el intervalo recomendado^{142–144}.

Recomendaciones sobre el control glucémico en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el control glucémico estricto con un objetivo de HbA _{1c} cercano al normal (< 7,0% o < 53 mmol/mol) para disminuir las complicaciones microvasculares en la DM ^{145–149}	I	A
Se recomienda que los objetivos de HbA _{1c} estén individualizados de acuerdo con la duración de la DM, las comorbilidades y la edad ^{122,150}	I	C
Se recomienda evitar hipoglucemias ^{136,139,140,151}	I	C
Se debe considerar la automonitorización estructurada de la glucosa en sangre y el control continuo de la glucosa para facilitar un control glucémico óptimo ^{141–144}	IIa	A
Se debe considerar un objetivo de HbA _{1c} del 7,0% (o < 53 mmol/mol) para la prevención de complicaciones macrovasculares en la DM	IIa	C

DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: glucohemoglobina.

^aClase de recomendación.

^bTipo de evidencia.

©ESC 2019

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan más estudios para personalizar los objetivos en la DM.
- Se necesita definir el papel de las nuevas tecnologías de monitorización de la glucosa (monitorización de la glucosa continua y perfil glucémico ambulatorio) en el control glucémico posprandial y en la oscilación de la glucosa.
- Se necesita evaluar el papel de estas nuevas tecnologías en la prevención de complicaciones diabéticas.

6.3. Presión arterial

Mensajes clave

- El objetivo de PA en la DM es la reducción de la PA sistólica (PAS) a 130 mmHg y < 130 mmHg si se tolera, pero no < 120 mmHg. Para pacientes de edad avanzada (edad > 65 años), el objetivo de PAS es 130–139 mmHg.
- El objetivo de la PA diastólica (PAD) es < 80 mmHg, pero no < 70 mmHg.
- El control de la PA óptimo reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.
- Se debe aconsejar a los pacientes diabéticos y con hipertensión sobre cambios en su estilo de vida.
- La evidencia da fuerte respaldo a la inclusión de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) para los pacientes que no toleran los IECA.
- El control de la PA generalmente requiere tratamiento farmacológico combinado con un bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y un bloqueador de los canales del calcio o un diurético. La terapia dual se recomienda como tratamiento de primera línea.
- No se recomienda la combinación de IECA y un ARA-II.
- En la prediabetes, el riesgo de DM de nueva aparición es más bajo con los bloqueadores del SRAA que con los bloqueadores beta o los diuréticos.
- Se debe animar a los pacientes diabéticos en tratamiento combinado para la hipertensión a monitorizarse la PA.

La prevalencia de la hipertensión es alta entre pacientes diabéticos y llega a ser ≤ 67% tras 30 años de DM1¹⁵² y > 60% en la DM2. Los factores que median en el aumento de la PA en la DM conllevan factores ligados a la obesidad, como la hiperinsulinemia¹⁵³.

6.3.1. Objetivos terapéuticos

Varios ECCA han demostrado los beneficios (reducción de ACV, eventos coronarios y enfermedad renal) de disminuir la PAS a < 140 mmHg y la PAD a < 90 mmHg en la DM. En un metanálisis de 13 ECCA con pacientes diabéticos o prediabéticos, una reducción de la PAS a 131–135 mmHg redujo el riesgo de mortalidad total en un 13%, mientras que un control de la PA más estricto (≤ 130 mmHg) se asoció con una reducción de los ACV, pero no de otros eventos¹⁵⁴. En un metanálisis, el tratamiento antihipertensivo redujo significativamente la mortalidad, la EC, la IC y el ACV al conseguir una media de PAS de 138 mmHg, mientras que una media de PAS de 122 mmHg solo redujo significativamente los ACV¹⁵⁵. La reducción de la PAS a < 130 mmHg podría beneficiar a los pacientes con un riesgo específico de eventos cerebrovasculares, como aquellos con antecedentes de ACV^{154–157}. El estudio posterior al ensayo UKPDS informó de la falta de persistencia de los beneficios del control estricto de la PA observados en las primeras etapas tras 10 años de seguimiento con respecto a eventos macrovasculares, muerte y complicaciones microvasculares, mientras que las diferencias de PA entre grupos no lograron mantenerse¹⁴⁹. En el ensayo ADVANCE, la combinación de perindopril e indapamida redujo la mortalidad y el beneficio se mantuvo, aunque atenuado, al final del periodo de seguimiento de 6 años, sin evidencia de diferencias entre sexos¹⁵⁹. Por ello, el control óptimo de la PA es importante en la reducción del riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares y debe mantenerse si se quiere mantener tales beneficios.

En la DM tratada con fármacos antihipertensivos, se recomienda que la PA en consulta se sitúe en una PAS de 130 mmHg y más baja si se tolera. En pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), el intervalo de PAS debería ser 130–140 mmHg si se tolera. La PAS no debería reducirse a < 120 mmHg y la PAD no debería reducirse a < 80 mmHg en ningún paciente diabético¹⁶⁰.

6.3.2. Tratamiento de la reducción de la presión arterial

6.3.2.1. Recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida y pérdida de peso. Se ha demostrado que la reducción del consumo de sodio (a < 100 mmol/día), las dietas ricas en verduras, las frutas, los productos lácteos bajos en grasas y la dieta mediterránea mejoran el control de la PA^{161–163}. Como resultado de una modificación a largo plazo de la práctica de ejercicio, se observaron reducciones pequeñas pero significativas en la PAS (de -7 mmHg) y diastólica (de -5 mmHg). Idealmente, una recomendación de ejercicio que busque reducir la PA en pacientes con PA normal o con hipertensión incluiría una combinación de ejercicio aeróbico con entrenamiento de resistencia dinámico¹⁶⁴.

Se observó una mejoría notable en los FRCV (hipertensión, dislipemia, inflamación y DM) asociada con una pérdida de peso importante tras cirugía bariátrica¹⁶⁵. En el ensayo Look AHEAD, los pacientes que perdieron del 5 al $< 10\%$ del peso corporal mostraron un aumento de las probabilidades de conseguir una reducción de la PAS y la PAD de 5 mmHg¹⁶⁶.

6.3.2.2. Tratamientos farmacológicos. Si la PAS es ≥ 140 mmHg o la PAD es ≥ 90 mmHg en consulta, es necesario el tratamiento farmacológico en combinación con la terapia no farmacológica. Pueden usarse todos los fármacos hipertensivos (excepto los bloqueadores beta), pero la evidencia da fuerte respaldo al uso de los bloqueadores del SRAA, especialmente en pacientes con evidencia de daño orgánico específico (albuminuria e hipertrofia del VI)^{167–170}. El control de la PA normalmente requiere tratamiento farmacológico combinado con un bloqueador del SRAA y un bloqueador de los canales del calcio o un diurético, mientras que la combinación de un IECA con un ARA-II no se recomienda¹⁷¹. Podría

considerarse una combinación de 2 o más fármacos en dosis fijas en una misma pastilla para mejorar la adherencia. Los bloqueadores beta combinados con diuréticos favorecen la aparición de DM y deberían evitarse durante la prediabetes, a no ser que se requieran por otros motivos. Entre los bloqueadores beta, del nebivolol se ha demostrado que no afecta a la sensibilidad a la insulina de los pacientes con síndrome metabólico¹⁷².

Un metanálisis en el que se compararon los IECA y los ARA-II con placebo informa de una reducción de la incidencia de DM de nueva aparición (*odds ratio* [OR] = 0,8; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,8–0,9; $p < 0,01$) y mortalidad CV (OR = 0,9; IC95%, 0,8–1,0; $p < 0,01$) durante la terapia activa¹⁷³. En pacientes con prediabetes, el ramipril no redujo significativamente la incidencia de DM, pero aumentó significativamente la regresión a normoglucemia¹⁷⁴. En pacientes con IG, el valsartán redujo significativamente la incidencia de DM de nueva aparición¹⁷⁵.

6.3.2.3. Cambios en la presión arterial con tratamientos hipoglucemiantes. Los ensayos con agonistas del receptor de GLP-1 han evidenciado una reducción pequeña pero significativa de la PA, parcialmente debida a la pérdida de peso. En el ensayo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), se observó una reducción sostenida (PAS/PAD, $-1,2/-0,6$ mmHg) con un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca (3 lpm)¹⁷⁶. Los inhibidores del SGLT2 indujeron una mayor reducción de la PA ($-2,46/-1,46$ mmHg) sin cambios en la frecuencia cardíaca¹⁷⁷. Los efectos antihipertensivos de estos fármacos deben tenerse en consideración en el tratamiento de la PA.

Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes y prediabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Objetivos terapéuticos		
El tratamiento farmacológico antihipertensivo está recomendado para pacientes diabéticos cuando la PA en consulta es $> 140/90$ mmHg ^{155,178–180}	I	A
Se recomienda que los pacientes con hipertensión y diabetes reciban tratamiento individualizado. El objetivo de PA es reducir la PAS a 130 mmHg y < 130 mmHg si se tolera, pero no < 120 mmHg. En pacientes de edad avanzada (> 65 años), el objetivo de PAS es el intervalo 130–139 mmHg ^{155,159,160,181–183}	I	A
Se recomienda que el objetivo de PAD sea la reducción a < 80 mmHg pero no < 70 mmHg ¹⁶⁰	I	C
Podría considerarse una PAS < 130 mmHg durante el tratamiento de pacientes con un riesgo particularmente alto de eventos cerebrovasculares, como aquellos con antecedente de ACV ^{154–157,173}	IIb	C
Evaluación del tratamiento		
Se recomiendan cambios en el estilo de vida (pérdida de peso en caso de sobrepeso, actividad física, restricción del consumo de alcohol y de sodio y un aumento del consumo de frutas [p. ej., 2–3 raciones], verduras [p. ej., 2–3 raciones] y productos lácteos bajos en grasa) para los pacientes diabéticos y prediabéticos con hipertensión ^{161–163,166}	I	A
Se recomienda un bloqueador del SRAA (IECA o ARA-II) para el tratamiento de la hipertensión en la DM, especialmente en presencia de microalbuminuria, albuminuria, proteinuria o hipertrofia ventricular izquierda ^{167–170}	I	A
Se recomienda que el tratamiento se inicie con una combinación de un bloqueador del SRAA y un bloqueador de los canales del calcio o un diurético tiazídico o similar ^{167–171}	I	A

(Continuación)

Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes y prediabetes

Para los pacientes con GAA o IG, se prefieren los bloqueadores del SRAA antes que los bloqueadores beta o los diuréticos para la reducción del riesgo de DM de nueva aparición ^{173–175}	Ila	A
Se deberían considerar los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores del SGLT2	Ila	C
Debería considerarse el control de la PA en el hogar para los pacientes diabéticos en tratamiento antihipertensivo para asegurar un control apropiado de la PA ¹⁸⁴	Ila	C
Se debería considerar la MAPA de 24 h para evaluar patrones anómalos de la PA en 24 h y ajustar el tratamiento antihipertensivo ¹⁸⁵	Ila	C

©ESC 2019

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; GAA: glucosa alterada en ayunas; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IG: intolerancia a la glucosa; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.^b Nivel de evidencia.**Lagunas en la evidencia**

- Se desconocen las cifras de PA óptimas, especialmente para pacientes jóvenes con DM1, DM2 de aparición reciente y DM con EC.
- Se desconoce el papel de la estabilización o recuperación del daño en órganos diana (como albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda y rigidez arterial) más allá del control de la PA.
- ¿El tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores del SGLT2 afecta a los algoritmos actuales de tratamiento para la reducción de la PA?
- Se desconoce la interacción entre los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores del SGLT2 con tratamientos para la reducción de la PA en términos de pronóstico CV.

6.4. Lípidos**Mensajes clave**

- Las estatinas previenen de manera efectiva los eventos CV y reducen la mortalidad CV. Su uso se asocia con un pequeño número de efectos adversos. Debido al perfil de alto riesgo de los pacientes diabéticos, el tratamiento intensivo con estatinas debería individualizarse.
- Actualmente, las estatinas siguen siendo el último avance en los tratamientos hipolipemiantes para pacientes diabéticos.
- La ezetimiba o un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) además de una estatina (o en monoterapia en caso de antecedentes de intolerancia a las estatinas) contribuyen de modo adicional a la reducción del cLDL en la DM, con lo que mejoran las ECV y se reduce la mortalidad CV.

La DM conlleva una serie de anormalidades de lípidos y apolipoproteínas. Los 2 componentes principales son la elevación moderada de los triglicéridos en ayunas y no en ayunas y baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Otras características son la elevación de los triglicéridos ricos en lipoproteínas, incluidos quilomicrones y remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad, y valores de normales a ligeramente elevados de cLDL, con partículas pequeñas y densas de LDL. En la DM1 bien controlada, las cifras de cHDL tienden a ser normales (o incluso ligeramente elevadas), así como las de triglicéridos séricos¹⁸⁶.

6.4.1. Fármacos hipolipemiantes

6.4.1.1. Estatinas. Los datos obtenidos en estudios fiables han demostrado la eficacia de las estatinas en la prevención de eventos CV y en la reducción de la mortalidad CV en la DM, independientemente del sexo. Un metanálisis con 18.686 pacientes diabéticos demostró que una reducción inducida por las estatinas en el cLDL de 1,0 mmol/l (40 mg/dl) se asociaba con una reducción del 9% en la mortalidad total y una reducción del 21% en la incidencia de MACE¹⁸⁷. Beneficios similares se han observado tanto en DM1 como en DM2. En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), el tratamiento intensivo con estatinas conllevó una reducción de la mortalidad general y contribuyó a una reducción en la progresión del ateroma¹⁸⁸. Tanto en la DM1 como en pacientes jóvenes con DM2, falta evidencia que indique a qué edad debería iniciarse el tratamiento con estatinas. Como recomendación, hay que subrayar que las estatinas no están indicadas en el embarazo^{189,190} y deberían evitarse en mujeres con DM1 o DM2 que estén planeando quedarse embarazadas. En ausencia de daño vascular y especialmente en presencia de microalbuminuria, es razonable retrasar el tratamiento con estatinas en la DM asintomática hasta los 30 años de edad. Antes de esta edad, el tratamiento con estatinas debería evaluarse caso por caso, tomando en consideración la ocurrencia de microalbuminuria, el daño orgánico específico y las cifras ambientales de cLDL.

Las estatinas son seguras y generalmente se toleran bien. Los efectos adversos, exceptuando los síntomas musculares, son raros. En la mayor parte de los casos de miopatías o rhabdomiolisis, hay interacciones farmacológicas con dosis de estatinas superiores a la estándar o en combinación con gemfibrozilo^{191,192}. La evidencia indica que la mayoría de los pacientes (70-90%) que informan de intolerancia a las estatinas son capaces de tolerarlas tras una reexposición^{193–196}. Los pacientes pueden volver a exponerse a la misma estatina, a no ser que tengan una elevación de la creatinina. La evidencia demuestra una tasa más baja de efectos secundarios con dosis bajas de rosuvastatina o pravastatina^{193–196}.

La terapia con estatinas se ha asociado con DM de nueva aparición: la conversión a DM aumenta en un 10% por cada reducción de 40 mmol/l (mg/dl) de cLDL con estatinas^{197,198}. El riesgo de DM de nueva aparición aumenta con la edad y se limita a aquellos que ya están en riesgo de contraer DM¹⁹⁹. Sin embargo, los beneficios en términos de reducción de eventos CV superan a los riesgos del tratamiento con estatinas, lo que se ha confirmado en pacientes con bajo riesgo CV¹⁸⁷.

6.4.1.2. Ezetimiba. Al añadir ezetimiba a una estatina, se produce un descenso del cLDL aún mayor. En el ensayo *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) se informó de una reducción significativa de la variable principal (HR = 0,85; IC95%, 0,78–0,94) para pacientes diabéticos con SCA en tratamiento con simvastatina y ezetimiba, con efectos en los desenlaces clínicos más beneficiosos que para los no diabéticos. Los resultados de este subgrupo estuvieron motivados principalmente por una menor incidencia de IM y ACV isquémico^{200,201}. Se debería recomendar la combinación de ezetimiba con una estatina a pacientes diabéticos con un SCA reciente, sobre todo cuando la monoterapia con estatinas no es suficiente para reducir el cLDL a < 1,4 mmol/l (55 mg/dl).

6.4.1.3. Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. La novedad entre los tratamientos hipolipemiantes son los inhibidores de la PCSK9 que producen una reducción del cLDL sin precedentes. En el ensayo ODYSSEY DM-INSULIN, el alirocicab redujo el cLDL en un 50% en pacientes diabéticos tras 24 semanas de tratamiento frente a placebo²⁰². En el ensayo FOURIER, se asignó aleatoriamente una dosis fija de evolucumab o placebo a los pacientes con ECV

ateroesclerótica tratados con estatinas. Los resultados demostraron que la variable principal compuesta (muerte CV, IM, ACV, ingreso hospitalario por angina inestable o revascularización coronaria) se redujo significativamente^{203,204}. Se obtuvieron resultados similares en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, en el que se aleatorizó a pacientes con ECV y cLDL > 1,8 mmol/l (70 mg/dl) a pesar de las estatinas de alta potencia a recibir tratamiento con alirocumab o placebo, con un ajuste posológico del medicamento activo en busca del cLDL de 0,6–1,3 mmol/l (25–50 mg/dl). El alirocumab redujo significativamente el riesgo de la variable principal compuesta (muerte CV, IM, ACV o ingreso hospitalario por angina inestable) en comparación con el placebo, con el mayor beneficio absoluto de alirocumab visto en pacientes con cifras basales de cLDL > 2,6 mmol/l (100 mg/dl)²⁰⁵. En un análisis de subgrupo en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, los pacientes diabéticos (n = 5.444) experimentaron una reducción del riesgo absoluto que duplica el de los pacientes prediabéticos (n = 8.246) y los pacientes sin DM (n = 5.234) (el 2,3 frente al 1,2% respectivamente)²⁰⁶. Actualmente estos resultados se deben considerar exploratorios.

6.4.1.4. Fibratos. Los principales objetivos para los pacientes con cifras de triglicéridos altas ($\geq 2,3$ mmol/l [200 mg/dl]) son los consejos sobre el estilo de vida (centrados en la reducción de peso y del abuso en el consumo de alcohol si fuese relevante) y la mejora del control de la glucosa. Tanto el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) como el ACCORD han demostrado que la administración de fenofibratos en combinación con estatinas reduce significativamente los eventos CV, aunque solo en pacientes que tenían los triglicéridos elevados y el cHDL bajo^{191,207}. Se debe evitar el gemfibrozilo debido al riesgo de miopatía. Un metanálisis de ensayos sobre fibratos informó de una reducción significativa en IM no mortales, sin efectos en la mortalidad²⁰⁸. Los fibratos se pueden a pacientes diabéticos con intolerancia a las estatinas y con cifras de triglicéridos altas. Si los triglicéridos no se controlan con las estatinas o los fibratos, se pueden administrar dosis altas de ácidos grasos n-3 (4 g/día) de ácido icosapentaenoico^{103,209}.

Recomendaciones sobre el control de la dislipemia con fármacos hipolipemiantes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Objetivos		
Para pacientes con DM2 y riesgo CV moderado ^c , se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) ^{201–212}	I	A
Para pacientes con DM2 y alto riesgo CV ^c , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ del cLDL ^{210–212,d}	I	A
Para pacientes con DM2 y muy alto riesgo cardiovascular ^c , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) o una reducción del cLDL $\geq 50\%$ ^{200,201,210,d}	I	B
Para pacientes con DM2, se recomienda un objetivo secundario de colesterol no-HDL < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) en pacientes con muy alto riesgo y < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) en pacientes con alto riesgo CV ^{213,214,d}	I	B
Tratamiento		
Se recomiendan las estatinas como el tratamiento hipolipemiente de primera elección para pacientes diabéticos con valores altos de cLDL: la administración de estatinas se define según el perfil de riesgo CV del paciente ^e y los objetivos de cLDL (o colesterol no-HDL) recomendados ¹⁸⁷	I	A

(Continuación)

Recomendaciones sobre el control de la dislipemia con fármacos hipolipemiantes

Si no se alcanza el objetivo de cLDL, se recomienda tratamiento combinado con ezetimiba ^{200,201}	I	B
Para pacientes con muy alto riesgo CV y valores de cLDL altos persistentemente a pesar de la dosis máxima de estatinas tolerada, en combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia, se recomienda un inhibidor de la PCSK9 ^{203,206}	I	A
Se debe considerar intervenir en el estilo de vida (centrada en la reducción del peso y una disminución del consumo de hidratos de carbono de rápida absorción y de alcohol) y los fibratos en pacientes con cifras de cHDL bajas y de triglicéridos altas ^{191,207}	IIa	B
Debe considerarse la intensificación del tratamiento con estatinas antes de introducir el tratamiento combinado	IIa	C
Se debe considerar las estatinas para pacientes con DM1 con muy alto riesgo CV ^c , independientemente de los valores basales de cLDL ^{187,215}	IIa	A
Las estatinas podrían considerarse para pacientes asintomáticos con DM1 y más de 30 años de edad	IIb	C
No se recomiendan las estatinas para mujeres en edad fértil ^{189,190}	III	A

©ESC 2019

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Véase la tabla 7.

^d Véase la GPC ESC/EAS para el tratamiento de las dislipemias para los objetivos de colesterol no-HDL y de apolipoproteína B.

Lagunas en la evidencia

- Se necesita determinar los valores de cLDL óptimos.
- No están claros los efectos de los fibratos en las ECV de pacientes con triglicéridos > 2,3 mmol/l (equivalente a 201 mg/dl).
- Está por dilucidar el papel de los inhibidores de la PCSK9 en pacientes diabéticos.

6.5. Plaquetas

Mensajes clave

- Los pacientes diabéticos con ECV asintomática no deben recibir tratamiento distinto que aquellos sin DM.
- No se recomienda el ácido acetilsalicílico (AAS) para los pacientes diabéticos con riesgo CV moderado como prevención primaria.
- Puede considerarse el AAS para pacientes diabéticos en riesgo alto/muy alto en prevención primaria.

Se han descrito diversas disfunciones en cuanto a la función plaquetaria *in vivo* y *ex vivo*, así como en la hiperactivación plaquetaria de pacientes diabéticos. La hiperglucemia²¹⁶, la inflamación de baja intensidad²¹⁷ y el aumento de la oxidación podrían contribuir a la activación plaquetaria *in vivo* y a la respuesta alterada a fármacos antitrombóticos en pacientes diabéticos. Sin embargo, las disfunciones plaquetarias y la mala respuesta a los fármacos antiagregantes plaquetarios también se han descrito en pacientes diabéticos con un buen control metabólico^{218–220}. La dismegacariopoyesis puede caracterizar la DM dando como resultado un incremento de la masa plaquetaria²²¹, una alteración en el cociente entre el recuento plaquetario y el volumen^{221,222}, aneuploidía megacariocítica²²³ y un aumento de

plaquetas reticuladas en la sangre periférica²¹⁹. Además, en pacientes diabéticos, la generación de trombina aparece aumentada, los factores de coagulación aparecen alterados y la fibrinólisis, reducida²²⁴.

6.5.1. Ácido acetilsalicílico

El AAS inhibe permanentemente la actividad de la ciclooxigenasa 1 y la agregación plaquetaria dependiente del tromboxano (TX) A²²⁵. Pequeños estudios de viabilidad aleatorizados de farmacodinámica han demostrado de forma consistente que una dosis baja de ácido acetilsalicílico al día podría ser suficiente para inhibir completamente la actividad ciclooxigenasa 1 de las plaquetas en pacientes diabéticos^{218–220,226} y aumentar el recambio plaquetario²¹⁹. Esto parece que respalda la experimentación en ECCA de diferentes pautas posológicas (p. ej., 2 veces al día) de dosis bajas de AAS en pacientes con DM.

6.5.1.1. Prevención primaria. Aunque el AAS tiene beneficios indiscutibles en la prevención secundaria de ECV (véase la sección 6.5.1.2), la situación es menos clara en la prevención primaria. En 2009, la *Antithrombotic Trialists' Collaboration* publicó un metanálisis de ensayos sobre prevención primaria con 95.000 sujetos en bajo riesgo²²⁷. Se informó de una reducción del 12% en ECV con AAS, pero un aumento significativo de hemorragias mayores, lo que arroja dudas sobre el valor del AAS en estas circunstancias. Desde entonces, más ensayos han informado de resultados similares o de ausencia de reducción de ECV, pero el riesgo de hemorragias mayores se mantiene en todos los ensayos^{228,229}. Los estudios sobre el uso del AAS por sexo han revelado los mismos riesgos de hemorragia en varones que en mujeres y reducciones de eventos CV similares del 12% en ambos sexos, derivadas de una disminución de ictus isquémico en las mujeres y de IM en varones²²⁹. Grandes ensayos llevados a cabo recientemente con pacientes en riesgo moderado, entre los que a) se excluía a los pacientes diabéticos²³⁰ y b) se seleccionaba específicamente a pacientes diabéticos²³¹, no pudieron avanzar el argumento de que el AAS debería utilizarse en la prevención primaria. El ensayo *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) aleatorizó a 15.480 pacientes diabéticos con ECV no evidente a recibir 100 mg de AAS 1 vez al día o placebo²³¹. Se observó una incidencia del criterio de valoración principal (IM, ACV, accidente isquémico transitorio o muerte por cualquier causa) en 658 sujetos (8,5%) en tratamiento con AAS frente a los 743 (9,6%) con placebo (RR = 0,88%; IC95%, 0,79–0,97; p = 0,01). Las hemorragias mayores aparecieron en 314 sujetos (4,1%) en tratamiento con AAS frente a los 245 (3,2%) con placebo (RR = 1,29; IC95%, 1,09–1,52; p = 0,003). No hubo diferencias en hemorragias mortales o intracraneales y un porcentaje importante (≈ 25%) de las hemorragias mayores según la definición de ASCEND tuvieron lugar en la parte alta del tracto gastrointestinal. El cociente número de pacientes que es necesario tratar/número de pacientes necesario para dañar fue 0,8. Un metanálisis reciente demostró que los inhibidores de la bomba de protones ofrecen una protección importante contra las hemorragias gastrointestinales, con una OR ≈ 0,20²³². Debe señalarse que solo 1 de cada 4 sujetos en el ensayo ASCEND estaba recibiendo tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones al final del ensayo, y su uso más extendido en otros ensayos podría amplificar el beneficio del AAS en la prevención primaria.

Se ha señalado que el peso corporal²³³ o la talla pueden disminuir la respuesta al AAS, así como al clopidogrel, lo que requeriría dosis más altas²³⁴. Los datos de farmacocinética indican un nivel más bajo de inhibición plaquetaria, especialmente en pacientes con obesidad de moderada a grave²³⁴. Sin embargo, todavía queda por establecer el beneficio de los tratamientos antiagregantes plaquetarios en pacientes con DM obesos.

6.5.1.2. Prevención secundaria. La mejor evidencia disponible sobre el AAS en prevención secundaria sigue siendo la tratada en la GPC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, de la ESC en colaboración con la EASD⁷² (véase la sección 7.1).

Recomendaciones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario en la prevención primaria de la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Puede considerarse el ácido acetilsalicílico (75–100 mg/día) en la prevención primaria para pacientes diabéticos con riesgo alto/muy alto ^c , en ausencia de contraindicaciones ^{231,d}	IIb	A
No se recomienda el ácido acetilsalicílico en la prevención primaria para pacientes diabéticos con riesgo CV moderado ^c	III	B
Protección gástrica		
Para prevenir hemorragias gastrointestinales cuando se usa ácido acetilsalicílico, se deben considerar los inhibidores de la bomba de protones ^{232,235}	IIa	A

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Véase la [tabla 7](#).

^d Hemorragia intestinal, úlcera péptica en los últimos 6 meses, enfermedad hepática activa o historia de alergia al ácido acetilsalicílico.

©ESC 2019

Lagunas en la evidencia

- Se necesita más información sobre prevención CV para DM1 en la que se ha informado de activación plaquetaria *in vitro*²³⁶.
- Se necesita evaluar el efecto de la masa corporal, especialmente de la obesidad de moderada a grave, en los tratamientos farmacológicos antiagregantes plaquetarios y su efectividad en pacientes diabéticos e investigar estrategias para dosis más altas.
- Se debe explorar si las estrategias de prevención anti-trombóticas en la prediabetes y la diabetes son similares.

Mensajes clave

- La reducción combinada de HbA_{1c}, PAS y lípidos disminuye los eventos CV en un 75%.
- El enfoque multifactorial está infratutilizado.

6.6. Enfoques multifactoriales

6.6.1. Principios del tratamiento multifactorial

Los pacientes con alteraciones de la glucosa podrían beneficiarse de la identificación precoz y el tratamiento de comorbilidades y factores que aumenten el riesgo CV²³⁷. Sin embargo, muchos pacientes no están logrando los objetivos de factores de riesgo para prevención de ECV ([tabla 9](#)). En el estudio EUROASPIRE IV, el 68% de los pacientes con EC y sin diabetes, el 61% de los pacientes con DM de detección reciente y el 54% de los pacientes con DM conocida lograron un objetivo de PA < 140/90 mmHg. Lograron el objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l el 16, el 18 y el 28% de estos grupos respectivamente. Más aún, el uso combinado de 4 fármacos cardioprotectores (antiagregantes plaquetarios, bloqueadores beta, bloqueadores del SRAA y estatinas) en estos grupos fue solo del 53, el 55 y el 60% respectivamente²³⁸.

En el registro nacional de diabetes de Suecia, el exceso de riesgo de resultados clínicos disminuyó por cada factor de riesgo dentro del intervalo de objetivos (HbA_{1c}, cLDL, albuminuria, tabaquismo y

Tabla 9

Resumen de los objetivos terapéuticos en el tratamiento de pacientes con diabetes

Factor de riesgo	Objetivo
PA	- Objetivo de PAS 130 mmHg para la mayoría de adultos, < 130 mmHg si se tolera, pero no < 120 mmHg - Objetivos menos restrictivos, PAS 130-139 en pacientes mayores de 65 años
Control glucémico: HbA _{1c}	- Objetivo HbA_{1c} para la mayoría de los adultos, < 7,0% (< 53 mmol/mol) - Objetivos de HbA_{1c} menos restrictivos < 6,5% (48 mmol/mol) pueden proponerse individualizadamente si se consigue sin hipoglucemia significativa u otros efectos colaterales en el tratamiento - Objetivos de HbA_{1c} menos restrictivos, < 8% (64 mmol/mol) o ≤ 9% (75 mmol/mol) pueden ser aceptables en pacientes mayores (véase la sección 6.2.1)
Perfil lipídico: cLDL	- Para pacientes con DM y riesgo CV muy alto^a, el objetivo de cLDL es < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) y una reducción del cLDL de al menos el 50% - Para pacientes con DM de alto riesgo^a, el objetivo de cLDL es < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) y una reducción del cLDL de al menos el 50% - Para pacientes con DM y riesgo CV moderado^a, se busca un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)
Inhibición plaquetaria	En pacientes con DM y riesgo CV alto/muy alto
Tabaquismo	Cese obligatorio
Actividad física	De moderada a vigorosa, > 150 min/semana, combinando ejercicio aeróbico y de resistencia
Peso	Objetivo de estabilización del peso para pacientes diabéticos con sobrepeso u obesos acorde con el balance calórico y reducción del peso para sujetos con IG para prevención de DM2
Hábitos dietéticos	Se recomienda la reducción de la ingesta calórica para pacientes obesos con DM2 para reducir el peso corporal. No existen porcentajes ideales de calorías de carbohidratos, proteínas y grasas para pacientes con DM

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: glucohemoglobina; ITG: intolerancia a la glucosa; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

^aVéase la [tabla 7](#).

©ESC 2019

PAS). En la DM2 con variables objetivo, la mortalidad general obtuvo HR = 1,06 (IC95%, 1,00-1,12); el IAMF, HR = 0,84 (IC95%, 0,75-0,93), y el ACV, HR = 0,95 (IC95%, 0,84-1,07). El riesgo de hospitalización por IC fue consistentemente más alto entre los pacientes diabéticos que en los del grupo de control (HR = 1,45; IC95%, 1,34-1,57)²³⁹.

El tratamiento multifactorial intensivo para la DM en atención primaria y en las primeras etapas de la enfermedad se evaluó en el estudio *Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION)*²⁴⁰. El seguimiento (1 y 5 años) no mostró reducciones significativas en las frecuencias de eventos microvasculares²⁴¹ o macrovasculares²⁴². Curiosamente, una estimación del riesgo de ECV a 10 años calculado con el motor de riesgo del UKPDS fue menor en el grupo de tratamiento intensivo después del ajuste por el riesgo CV inicial (-2,0; IC95%, -3,1 a 0,9)²⁴³.

Un efecto beneficioso de la intervención multifactorial en pacientes diabéticos con microalbuminuria establecida se demostró en el estudio *Steno-2*, en el que se aleatorizó a 160 pacientes diabéticos en muy alto riesgo a recibir tratamiento intensivo, basado en objetivos, multifactorial o convencional. Los objetivos para el grupo de tratamiento intensivo fueron HbA_{1c} < 6,5% (48 mmol/mol), colesterol total < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) y PA < 130/80 mmHg. Todos los pacientes de este grupo recibieron bloqueadores del SRAA y dosis bajas de AAS. Este enfoque tuvo como resultado una reducción de los eventos microvasculares y macrovasculares de un ~50% tras un seguimiento de 7,8 años. El seguimiento a largo plazo (21 años desde el inicio) mostró que el tratamiento intensivo redujo significativamente la combinación de insuficiencia renal terminal y muerte a HR = 0,53 (IC95%, 0,35-0,8) e indujo un aumento de vida de 7,9 años igualado con el mismo tiempo sin eventos de ECV^{27,244}. Este estudio también demostró una disminución del 70% del riesgo de hospitalización por IC²⁴⁵.

El estudio *The Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Disease (J-DOIT3)* se centró en el efecto de la intervención con enfoque multifactorial intensivo con objetivos estrictos en pacientes japoneses diabéticos

con factores de riesgo y edades comprendidas entre los 45 y los 69 años. rente al tratamiento convencional, los resultados mostraron una mejora significativa en la HbA_{1c}, la PAS, la PAD y el cLDL. Se observó una tendencia no significativa hacia la reducción de la variable principal compuesta de IM no mortal, ACV, revascularización o muerte por cualquier causa (HR = 0,81; IC95% 0,63-1,04; p = 0,094). Un análisis *a posteriori* mostró una reducción en los eventos cerebrovasculares en el grupo de tratamiento intensivo (HR = 0,42; IC95%, 0,24-0,74; p = 0,002) mientras que no se observaron diferencias en mortalidad general y eventos coronarios²⁴⁶.

De los 1.425 pacientes con DM y EC conocidas que participaron en *EuroHeart Survey*, el 44% recibió una combinación de AAS, un bloqueador betaadrenérgico, un bloqueador del SRAA y una estatina. Los pacientes con esta combinación de tratamientos tuvieron una mortalidad general significativamente más baja (el 3,5 frente al 7,7%; p = 0,001) y menos eventos CV combinados (el 11,6 frente al 14,7%; p = 0,05) tras un 1 año de seguimiento²⁴⁷.

Recomendaciones sobre el tratamiento multifactorial de la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar un enfoque multifactorial para el tratamiento de la DM con objetivos de tratamiento (véase la tabla 9) para pacientes diabéticos con EC ^{238,239,245-248}	Ila	B

ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2019

Lagunas en la evidencia

- No se ha determinado una estrategia óptima para el enfoque multifactorial en las intervenciones primaria y secundaria.
- No se han evaluado las diferencias por sexo en el contexto de las intervenciones multifactoriales.

7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Mensajes clave

- La DM2 y la prediabetes son comunes en pacientes con SCA y EC crónica y se asocian con un pronóstico desfavorable.
- Se deben evaluar los estados glucémicos de todos los pacientes con EC.
- El control glucémico intensivo podría tener efectos CV más favorables cuando se inicia en las primeras fases de la DM.
- La empagliflozina, la canagliflozina y la dapagliflozina reducen los eventos CV en pacientes con DM y ECV y en aquellos con riesgo CV alto/muy alto.
- La liraglutida, la semaglutida y la dulaglutida reducen los eventos CV en pacientes con DM y ECV y en aquellos con riesgo CV alto/muy alto.
- La prevención secundaria intensiva está indicada para pacientes con DM y EC.
- Los antiagregantes plaquetarios son la piedra angular de la prevención CV secundaria.
- Para pacientes con alto riesgo, la combinación de una dosis baja de rivaroxabán y AAS podría ser beneficiosa en la EC.
- El AAS junto con una dosis reducida de ticagrelor se puede considerar $\neq$ $<$ 3 años después de un IM.
- El tratamiento antitrombótico para la revascularización no difiere según el estado diabético del paciente.
- En pacientes diabéticos con enfermedad multivascular, anatomía coronaria favorable para la revascularización y una mortalidad quirúrgica predicha baja, la cirugía de revascularización coronaria (CABG) es superior a la intervención coronaria percutánea (ICP).

7.1. Tratamiento médico

Las alteraciones de la glucosa son comunes en los pacientes con EC aguda y estable y se asocian con un pronóstico desfavorable^{16,18,249}. Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con EC tienen DM conocida y, del resto, hasta el 70% tiene DM de detección reciente o IG cuando se les realiza un TTOG^{9,250,251}. Los pacientes con EC y sin alteraciones de la glucosa conocidas deberían evaluar su estado glucémico como se indica en las secciones 4 y 5.

Es importante reconocer que las recomendaciones para la prevención secundaria de la EC en pacientes diabéticos se basan principalmente en la evidencia derivada del análisis de subgrupos de ensayos en los que participaron pacientes con y sin DM⁷². Debido a las mayores tasas de eventos CV observadas consistentemente en pacientes diabéticos, el beneficio absoluto aparece amplificado, mientras que el beneficio relativo se mantiene parecido^{238,247}. Las recomendaciones generales para pacientes con EC crónica y SCA se especifican en otras GPC de la ESC^{252,255}.

Hay evidencia de que la mejora del control glucémico retrasa la aparición, reduce la progresión y, en algunas circunstancias, puede revertir parcialmente los marcadores de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos. De la misma forma, el control glucémico temprano, efectivo y constante está recomendado en todas las guías sobre DM para mitigar los riesgos de hiperglucemia. Conseguir esto sin detrimento y con beneficios para el sistema CV es un reto importante, particularmente cuando se seleccionan tratamientos hipoglucemiantes de modo individualizado. Los ensayos clínicos clave que describen los efectos de los tratamientos hipoglucemiantes en las ECV se consideran más adelante.

7.1.1. Recomendaciones sobre el control glucémico estricto

7.1.1.1. Estudio UKPDS. En el UKPDS, se asignó aleatoriamente control de glucosa intensivo con sulfonilureas o insulina o tratamiento solo con dieta a 5.102 pacientes con DM de nuevo diagnóstico y sin tratamiento previo (*drug-naïve*) durante una media de 10,7 años. Aunque fue evidente la clara reducción de las complicaciones microvasculares, la reducción de los IM fue mínima, del 16% ($p = 0,052$)¹⁴⁵. En la fase de prolongación del estudio, la reducción del riesgo de IM se mantuvo en un 15%, una cifra que llegó a ser significativa a medida que el número de casos aumentaba¹⁴⁹. Además, persistieron los efectos beneficiosos en cualquier variable relacionada con la DM; el IM y la mortalidad por cualquier causa se redujeron en un 13%. Debe señalarse que este estudio se llevó a cabo cuando los aspectos modernos del control multifactorial (fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos) no estaban disponibles.

7.1.1.2. Estudios ACCORD, ADVANCE y VADT. Tres ensayos informaron sobre los efectos CV de un control más intensivo que el estándar en la DM con alto riesgo CV^{138,256–258}. Incluyeron a más de 23.000 pacientes en tratamiento entre 3 y 5 años y no mostraron beneficio en la ECV derivado del control glucémico intensivo. El ACCORD llegó a su fin tras un periodo de seguimiento medio de 3,5 años debido a la mortalidad más alta en el grupo de tratamiento intensivo (14/1.000 frente a 11/1.000 pacientes/año), más pronunciada, además, entre los pacientes con múltiples FRCV e impulsada principalmente por la mortalidad CV. Un análisis más en profundidad mostró que los sujetos con un control glucémico insuficiente en el grupo de intensivo justificaban el exceso de mortalidad CV²⁵⁹.

7.1.1.3. Estudios DIGAMI 1 y 2. El DIGAMI 1²⁶⁰ informó de que la reducción del control glucémico intensivo basado en el tratamiento con insulina redujo la mortalidad de los pacientes diabéticos con IAM (la mortalidad a los 3,4 años fue del 33% en el grupo de insulina frente al 44% del grupo de control; $p = 0,011$)²⁶¹. El efecto del control glucémico intensivo se mantenía a los 8 años de la aleatorización, con lo que la supervivencia aumentó 2,3 años²⁶². Estos resultados no se reprodujeron en el estudio DIGAMI 2, el cual llegó a su fin prematuramente debido al lento reclutamiento de pacientes²⁶³. En datos agrupados, la infusión de insulina-glucosa no redujo la mortalidad en el IAM ni en la DM²⁶⁴. Se considera necesario mejorar el control glucémico de los pacientes con SCA, y esto debería llevarse a cabo considerando el riesgo de hipoglucemia, que se asocia con malos desenlaces clínicos en pacientes con EC^{265,266}. Se ha experimentado en varios ECCA con la modulación metabólica con glucosa-insulina-potasio para estabilizar los cardiomiocitos y mejorar la producción de energía, independientemente de la presencia de DM, sin ningún efecto en la morbilidad o la mortalidad^{267,268}.

Se debe considerar el control glucémico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca²⁶⁹. Los resultados observacionales en pacientes sometidos a CABG que usan la infusión continua de insulina —con lo que consiguen un control glucémico moderadamente riguroso— se asocian con menor mortalidad y menos complicaciones graves en comparación con controles glucémicos más rigurosos o laxos²⁷⁰. En el grupo de CABG del ensayo BARI 2D, el tratamiento con insulina a largo plazo se asoció con más eventos CV que la medicación de sensibilización a la insulina²⁷¹.

Los objetivos glucémicos para pacientes con EC y las clases preferidas de fármacos para la DM se especifican en la sección 6.2 y más adelante.

7.1.2. Fármacos hipoglucemiantes: estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular

7.1.2.1. Fármacos hipoglucemiantes orales de eficacia comprobada. Los efectos CV de los hipoglucemiantes orales de eficacia comprobada no se han evaluado en ECCA, a diferencia de otros fármacos más recientes.

7.1.2.1.1. Metformina. En un estudio jerarquizado de 753 pacientes de UKPDS que comparaba el tratamiento convencional con metformina, se informó de que la metformina reducía los IM un 39%; la muerte coronaria, un 50% y el ACV, un 41% en un periodo medio de 10,7 años en pacientes con sobrepeso con DM2 de reciente diagnóstico sin ECV previa¹⁴⁶. La metformina también redujo el IM y aumentó la supervivencia cuando el estudio alargó otros 8-10 años más el tratamiento intensivo, que incluyó otros fármacos¹⁴⁹. Estudios observacionales y estudios de bases de datos aportan evidencia de que el uso a largo plazo de metformina mejora el pronóstico CV^{272,273}. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular (CVOT) a gran escala diseñados para evaluar el efecto de las metforminas en los eventos CV.

7.1.2.1.2. Sulfonilureas y meglitinidas. La reducción del riesgo CV con sulfonilureas es más efectivo que pequeñas intervenciones en el estilo de vida por sí solas, pero las sulfonilureas son menos efectivas que la metformina^{145,146,274–276}. Las sulfonilureas conllevan el riesgo de hipoglucemia, y desde los años sesenta del siglo xx se debate sobre la seguridad CV de las sulfonilureas. Sin embargo, el estudio CAROLINA, en el que se comparó el inhibidor de la DPP4 linagliptina con la sulfonilurea glimepirida, demostró la seguridad CV similar de ambos fármacos en pacientes con DM2 durante 6,2 años²⁷⁷. La nateglinida no redujo los MACE en el ensayo NAVIGATOR, un estudio prospectivo de 5 años sobre la IG y la ECV o el alto riesgo CV²⁷⁸.

7.1.2.1.3. Inhibidores de la alfa glucosidasa. La acarbosa no alteró los MACE en pacientes con IG y ECV durante los 5 años del ensayo prospectivo ACE¹²⁹.

7.1.2.1.4. Tiazolidinedionas. El PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) sobre pioglitazona fue un ensayo neutro debido a su variable principal compuesta (HR = 0,90; IC95%, 0,80-1,02; p = 0,095)²⁷⁹. Debido a esto, los resultados secundarios descritos deberían verse únicamente como generadores de hipótesis. Estos fueron una reducción teórica significativa del objetivo compuesto en un 16% (HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,98; p = 0,027)²⁷⁹ y el posterior riesgo de IM y ACV recurrente en un 16 y un 47% respectivamente^{280,281}. La frecuencia de IC fue significativamente más alta con la pioglitazona que con el placebo en el ensayo PROactive, pero no hubo un aumento de la mortalidad²⁸³. El Thiazolidinediones Or Sulfonilureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT), una comparación de gran tamaño, aleatorizada pero no enmascarada, de pioglitazona frente a sulfonilurea como complemento de la metformina, se paró prematuramente debido a su intrascendencia. La variable principal compuesta y los componentes individuales de la variable compuesta fueron similares en ambos grupos²⁸⁴. En el ensayo IRIS sobre sujetos con insulinorresistencia sin DM, la pioglitazona redujo el objetivo combinado de ACV e IM recurrentes un 24% frente al placebo, con una media de seguimiento de 4,8 años²⁸². Tras un metanálisis de eventos CV con la tiazolidinediona rosiglitazona²⁸⁵, la normativa sobre fármacos para la DM experimentó un gran cambio en 2008²⁸⁶, tras el cual se requiere de todos los futuros fármacos para la DM que se demuestren márgenes designados de seguridad CV

para conseguir o mantener la aprobación de las agencias reguladoras. Esto llevó a un aumento en el número de ensayos para evaluar las consecuencias CV de estos tratamientos^{287,288}, muchos de los cuales se habían diseñado para confirmar la no inferioridad del tratamiento en estudio frente al placebo añadido al tratamiento antihiper glucémico de base.

7.1.2.1.5. Insulina. En el ensayo ORIGIN, se aleatorizó a 12.537 personas (media de edad, 63,5 años) con alto riesgo de ECV (con GAA, IG o DM) a insulina glargina de acción prolongada (con el objetivo de GPA de 5,3 mmol/l [≤ 95 mg/dl]) o tratamiento estándar. Tras un seguimiento medio de 6,2 años, las tasas de ECV fueron similares en ambos grupos²⁸⁹. En DEVOTE, una comparación a doble ciego de insulina degludec de acción ultraprolongada una vez al día (n = 3.818) frente a insulina glargina U100 (n = 3.819) durante 1,8 años en pacientes diabéticos con alto riesgo CV resultó en diferencias significativas en los MACE (compuesto de muerte CV, IM no mortal o ACV no mortal)²⁹⁰. Se observó una reducción significativa en la frecuencia de hipoglucemias en el grupo de insulina degludec²⁹⁰.

7.1.2.2. Nuevos fármacos hipoglucemiantes orales.

7.1.2.2.1. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. Hasta el momento, se han llevado a cabo 5 grandes ensayos prospectivos sobre población con DM2 y diferentes riesgos CV (tabla 10) que evaluaron los efectos CV de los inhibidores de la DPP4 saxagliptina (SAVOR-TIMI 53)²⁹¹, alogliptina (EXAMINE)²⁹², sitagliptina (TECOS)²⁹³ y linagliptina (CARMELINA)²⁹⁴ y CAROLINA²⁷⁷. Cuatro de estos ensayos confirmaron la no inferioridad estadística frente a placebo (que incluía medicación hipoglucemiante alternativa para conseguir la equiponderación glucémica para la variable principal compuesta estudiada). Sin embargo, ninguno de los inhibidores de la DPP4 se asoció con beneficios CV significativos entre las poblaciones de estos ensayos, incluidos los pacientes con una historia larga de DM y ECV o factores de riesgo de ECV agrupados. En el ensayo SAVOR-TIMI 53, la saxagliptina se asoció con un aumento en el riesgo de hospitalización por IC²⁹¹, en comparación con un aumento numérico pero no significativo con la alogliptina en el EXAMINE²⁹² y sin signos de IC con la sitagliptina en TECOS²⁹³ y con la linagliptina en el CARMELINA^{294,295}. El análisis de subgrupos del SAVOR-TIMI 53 indica que las cifras basales de NT-proBNP altas, la IC preexistente o la ERC conferían mayor riesgo de hospitalización por IC en pacientes tratados con saxagliptina²⁹⁶. Solo el estudio CAROLINA comparó la linagliptina con la glimepirida como un comparador activo, y mostró la comparable seguridad CV de ambos fármacos²⁷⁷.

7.1.2.2.2. Agonistas del receptor 1 del péptido glucagonoide. Siete estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular han examinado los efectos de los agonistas del receptor GLP-1 en eventos CV con pacientes diabéticos con alto riesgo CV. En el ensayo ELIXA, con lixisenatida 10 o 20 μ g 1 vez al día se demostró ausencia de inferioridad frente al placebo, pero no afectó de manera significativa a los 4-P MACE (3-P MACE más hospitalización por angina inestable) en la DM tras un SCA²⁹⁷. En el estudio EXSCAL sobre población diabética, en el cual el 73% de los pacientes habían sufrido un evento CV anteriormente, con 2 mg de exenatida 1 vez a la semana se demostró ausencia de inferioridad frente al placebo y una reducción numérica, pero no significativa, del 14% en la reducción de los 3 principales MACE¹⁵⁸. Un análisis por intención de tratar con exenatida reveló una reducción significativa en la mortalidad general del 14% (p = 0,016), pero este resultado debe considerarse como explicativo debido a los datos jerarquizados. Sin embargo, en el subgrupo con ECV conocida, los pacientes tratados con exenatida experimentaron una reducción del 10% del riesgo relativo de MACE (HR = 0,90; IC95%, 0,816-0,999; p nomi-

Tabla 10
Características de los pacientes en estudios sobre seguridad cardiovascular con fármacos hipoglucemiantes^a

Ensayo	Inhibidores de la SGLT2				Agentes del receptor de GLP-1								Inhibidores de la DPP4			
	EMPA-REG OUTCOME ³⁰⁶	CANVAS ³⁰⁹	DECLARE-TIMI 58 ³¹¹	CREDENCE ³¹³	ELIXA ³⁰⁷	LEADER ³¹⁶	SUSTAIN-6 ³⁰⁹	EXSCIE ³¹⁸	Harmony Outcomes ³⁰¹	REWIND ³⁰¹	PIONEER 6 ³⁰⁰	SAVOR-TIMI 53 ³⁰¹	EXAMINE ³⁰²	TECOS ³⁰³	CARMEJINA ³⁰⁴	CAROLINA ³⁷⁷
De base	Empagliflozina frente a placebo	Canagliflozina frente a placebo	Dapagliflozina frente a placebo	Canagliflozina frente a placebo	Lixisenatida frente a placebo	Liraglutide vs. placebo	Semaglutida frente a placebo	Esenatida frente a placebo	Albiglutida frente a placebo	Dulaglutida frente a placebo	Semaglutida oral frente a placebo	Saxagliptina frente a placebo	Alogliptina frente a placebo	Staglipitina frente a placebo	Linagliptina frente a placebo	Linagliptina frente a glimepirida
n	7.020	10.142	17.160	4.401	6.068	9.340	3.297	14.752	9.463	9.901	3.182	16.492	5.400	14.671	6.979	6.033
Edad (años)	63	63	63	63	60	64	64	62	64	66	66	65	61	66	65	64
DM (años)	57%>10	13,5	11,8	15,8	9,3	12,8	13,9	12,0	14,1	10,5	14,9	10	7,2	9,4	14,7	6,2
Índice de masa corporal	30,6	32,0	32,1	31,3	30,1	32,5	32,8	31,8	32	32,3	32,3	31	29	30	31,3	30,1
Insulina (%)	48	50	~40	65	39	44	58	46	30	24	61	41	30	23	58	0
HbA _{1c} (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,2	8,2	8,0	8,0	7,3	7,9	7,2
ECV previa (%)	99	65	40	50,4	100	~81	~83	73	100	31	35	78	100	100	57	42
Criterios de riesgo CV a la inclusión	IM, EC, ECV o EAP	IM, EC, ECV o EAP	ECV o al menos 1 FRCV	ERC	SCA < 180	Edad ≥ 50 años y ECV ^a o ERC, o edad ≥ 60 años y al menos 1 FRCV	Edad ≥ 50 años y ECV ^b o ERC, o edad ≥ 60 años y al menos 1 FRCV	EC, ECV o EAP 27% sin evento CV anterior	IM, EC, ECV o EAP	Edad ≥ 50 años y ECV o ERC o FRCV	Edad ≥ 40 años y ECV/ERC, ECV o EAP ^c o edad ≥ 55 años y al menos 1 FRCV	Edad ≥ 40 años y ECV/ERC, ECV o EAP ^c o edad ≥ 55 años y al menos 1 FRCV	SCA <90 días	EC, ECV o EAP	ECV y/o ERC	ECV o evidencia de daño de un órgano diana o edad ≥70 años o al menos 2 FRCV
Hipertensión (%)	94	89	89	96,8	76	92	92	90	86	93	94	81	83	86	95	90
Seguimiento (años)	3,1	2,4	4,5	2,6	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3	2,1	1,5	2,8	2,2	6,3

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DPP4: dipeptidil peptidasa-4; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardíaca (NYHA II o III); IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa; El seguimiento se expresa en años promedio.

^aModificado después³¹⁸.

^bECV en LEADER y SUSTAIN-6 incluye EC, ECV, EAP e IM.

nal = 0,047). En el ensayo LEADER, se aleatorizó a 9.340 pacientes con DM y alto riesgo CV (el 81% de ellos con ECV previa) a liraglutida 0,6-1,8 mg 1 vez al día frente a placebo como tratamiento suplementario a otros fármacos hipoglucemiantes. Todos los pacientes tenían una larga historia de DM y FRCV controlados. Tras un seguimiento de 3,1 años, la liraglutida redujo significativamente la variable principal compuesta (muerte CV, IM no mortal o ACV no mortal) un 13%. Además, la liraglutida redujo significativamente el riesgo CV y la muerte total un 22 y un 15% respectivamente y produjo una reducción numérica no significativa de IM no mortal y ACV no mortal¹⁷⁶. Los análisis secundarios preespecificados mostraron tasas más bajas de aparición y avance de ERC con la liraglutida en comparación con el placebo²⁹⁸. El SUSTAIN-6 fue un ensayo de fase III en el que se aleatorizó a una población más pequeña, de 3.297 pacientes diabéticos con alto riesgo CV (el 73% de ellos con ECV), a semaglutida 0,5-1,0 mg 1 vez a la semana frente a placebo. Tras 2,1 años, la semaglutida redujo significativamente los 3-P MACE en un 26%, un efecto impulsado principalmente por la reducción significativa del 39% en los ACV no mortales. Además, la semaglutida conllevó una reducción numérica no significativa de IM no mortales. La semaglutida también redujo los objetivos secundarios de nefropatía de nueva aparición o complicada²⁹⁹. El ensayo PIONEER-6, también un ensayo de fase III preaprobado de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular, examinó los efectos de una dosis diaria de semaglutida (dosis objetivo, 14 mg) frente a placebo en los desenlaces cardiovasculares de pacientes con DM2 y alto riesgo CV. Se confirmó la ausencia de inferioridad de la semaglutida oral en la seguridad CV (HR = 0,79; $p < 0,001$) a favor de la semaglutida oral en comparación con un placebo durante un seguimiento medio de 16 meses. Además, la semaglutida redujo significativamente el riesgo de muerte CV (15 [0,9%] eventos con semaglutida oral frente 30 [1,9%] con placebo; HR = 0,49; $p = 0,03$; mortalidad general, 23 [1,4%] eventos en el grupo de semaglutida frente a 45 [2,8%] en el grupo de placebo; HR = 0,51; $p = 0,008$)³⁰⁰. Sin embargo, a pesar de estas bajas cifras totales, hubo un aumento significativo de complicaciones por retinopatías como hemorragia vítrea, ceguera o necesidad de un fármaco intravítreo o fotocoagulación, cuyas implicaciones requieren más estudios. En el ensayo *Harmony Outcomes*, una vez establecida una dosis semanal de albiglutida, un agonista del receptor del GLP-1 que ya no se comercializa, tuvo como resultado una reducción significativa del 22% de los 3-P MACE en comparación con placebo en la DM y con ECV manifiesta. Además, la albiglutida redujo significativamente los IM en un 25%³⁰¹. Un metanálisis reciente de 5 de estos ensayos indica que los agonistas del receptor de GLP-1 reducen los 3-P MACE en un 12% (HR = 0,88; IC95%, 0,84-0,94; $p < 0,001$)³⁰². El ensayo REWIND evaluó el efecto de una dosis semanal subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) frente a placebo sobre los 3-P MACE en 9.901 pacientes con DM2 que ya habían sufrido antes un evento CV o tenían FRCV. Durante el seguimiento medio de 5,4 años, la variable principal compuesta tuvo lugar en 594 (12,0%) del grupo de dulaglutida y 663 (13,4%) de los del grupo de placebo (HR = 0,88; IC95%, 0,79-0,99; $p = 0,026$)³⁰³. Aunque no se han determinado los mecanismos por los que algunos de estos agonistas del receptor de GLP-1 reducen las ECV, su larga semivida puede contribuir a los beneficios CV. Además, los agonistas del receptor de GLP-1 mejoran diversos parámetros CV, incluidas pequeñas reducciones de la PAS y pérdida de peso, que tienen efectos vasculares y cardíacos directos que podrían contribuir a estos resultados³⁰⁴. La divergencia gradual de las curvas de eventos en los ensayos indica que el beneficio CV está mediado por una reducción de los eventos ateroscleróticos.

7.1.2.2.3. Inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa. Se han publicado 4 estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular con inhibidores del SGLT2: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS PROGRAM, DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE. En el EMPA-REG OUTCOME, se aleatorizó a 7.020 pacientes con DM de larga duración (el 57%, > 10 años) y ECV a empagliflozina 10 o 25 mg 1 vez al día o placebo, con un seguimiento medio de 3,1 años³⁰⁵. La población de pacientes recibió buenos cuidados, con un buen tratamiento de los factores de riesgo (PA 135/77 mmHg; media de c-LDL, 2,2 mmol/l). La empagliflozina redujo significativamente el riesgo de la variable principal compuesta (muerte CV, IM no mortal o ACV no mortal) un 14% en comparación con el placebo. Esta reducción estuvo motivada principalmente por una reducción significativa del 38% de la muerte CV ($p < 0,0001$), con una clara diferencia entre los grupos de empagliflozina y placebo, evidente desde los primeros 2 meses del ensayo. Se observó una reducción no significativa del 13% en la reducción de IM no mortales ($p = 0,30$) y un aumento no significativo del 24% del riesgo de ACV no mortal³⁰⁶. En un segundo análisis, la empagliflozina se asoció con una reducción del 35% en la hospitalización por IC ($p < 0,002$), con diferencia entre los grupos de empagliflozina y placebo evidente casi de inmediato tras el inicio del tratamiento, lo que indica un efecto muy precoz en el riesgo CV. La empagliflozina también redujo la mortalidad total en un 32% ($p < 0,0001$), un efecto altamente significativo que se tradujo en un número de pacientes que es necesario tratar de 39 para prevenir 1 muerte en 3 años. Estos resultados concordaron en todos los subgrupos. Análisis adicionales del EMPA-REG OUTCOME revelaron que el beneficio CV afectó tanto a los que tenían IC antes de iniciar el estudio como a quienes no la tenían, que eran un ~10% de la cohorte de estudio³⁰⁷. El CANVAS PROGRAM integró datos de 2 ECCA (CANVAS y CANVAS-R) en los que se aleatorizó a 10.142 pacientes diabéticos con alto riesgo CV a canagliflozina 100-300 mg 1 vez al día frente a placebo³⁰⁸. Tras 3,1 años, la canagliflozina redujo significativamente el compuesto de los 3-P MACE en un 14% ($p = 0,02$), pero no alteró significativamente la muerte CV o la mortalidad general³⁰⁹. De forma similar a lo observado en el ensayo EMAP-REG OUTCOME, la canagliflozina redujo significativamente la hospitalización por IC. Sin embargo, la canagliflozina llevó a un aumento inesperado de la incidencia de fracturas de extremidades inferiores y amputaciones (aun así, cifras pequeñas), un resultado que no se reprodujo en un reciente gran estudio de cohortes³¹⁰. El ensayo DECLARE-TIMI 58 analizó el efecto de una dosis de 10 mg de dapagliflozina 1 vez al día frente a placebo en 17.160 pacientes diabéticos con ECV o múltiples FRCV, de los que 10.186 no tenían ECV aterosclerótica³¹¹. Tras un seguimiento medio de 4,2 años, la dapagliflozina cumplió los criterios preespecificados de no inferioridad por el compuesto de los 3-P MACE en comparación con el placebo. En los 2 análisis de eficacia primaria, la dapagliflozina no redujo significativamente la muerte CV o la hospitalización por IC (el 4,9 frente al 5,8%; HR = 0,83; IC95%, 0,73-0,95; $p = 0,005$). Estos resultados estuvieron motivados por una tasa más baja de hospitalización por IC (HR = 0,73; IC95%, 0,61-0,88), pero no se encontraron diferencias entre grupos en la muerte CV (HR = 0,98; IC95%, 0,82-1,17). El beneficio de la dapagliflozina con respecto a la muerte CV o a la hospitalización por IC fue similar en el subgrupo con ECV, así como en aquellos con solo múltiples factores de riesgo. Un metanálisis de los 3 ensayos indica beneficios consistentes en la reducción del compuesto hospitalización por IC o muerte CV, así como en la evolución de la enfermedad renal, independientemente de la existencia de ECV aterosclerótica o antecedente de IC, mientras que la reducción en los MACE solo fue aparente en los pacientes



^bUso de fármacos con probados beneficios en la ECV.

7.1.2.3. Implicaciones de los estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular. Por primera vez en la historia de la DM, se tienen datos de varios ECCA que informan de los beneficios CV del uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ECV en riesgo CV alto/muy alto. Los resultados obtenidos de estos ensayos sobre los agonistas del receptor de GLP-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND y PIONEER 6) y los inhibidores del SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y CREDESCENCE)

indican firmemente que estos fármacos podrían recomendarse a pacientes con DM2 y ECV prevalente o con riesgo CV alto/muy alto, así como para aquellos con daño de órgano diana o numerosos FRCV (tabla 7), independientemente de si han recibido tratamiento previamente o si ya están siendo tratados con metformina. Además, con base en los beneficios en la mortalidad observados en los ensayos LEADER y EMPA-REG OUTCOME, la liraglutida se recomienda para pacientes con ECV prevalente y riesgo CV alto/muy alto, mientras que la empagliflozina se recomienda para pacientes con ECV prevalente para reducir el riesgo de muerte. La recomendación de empagliflozina tiene el respaldo de un reciente metanálisis que informa de la alta heterogeneidad entre los CVOT en la reducción de la mortalidad³¹². Los beneficios observados con los agonistas del receptor de GLP-1 probablemente se deriven de la reducción de eventos relacionados con la aterosclerosis, mientras que los inhibidores del SGLT2 parecen reducir los objetivos relacionados con la IC. Por ello, los inhibidores del SGLT2 muestran un beneficio potencial para pacientes con un alto riesgo de IC. Los resultados del UKPDS indican que, en sujetos con DM2 de nuevo diagnóstico sin ECV y con riesgo moderado, la metformina tiene un efecto beneficioso en la prevención primaria. Aunque la evidencia sobre monoterapia con metformina del ensayo UKPDS no es tan fuerte como la de los nuevos fármacos analizados en los CVOT, se sustenta gracias a las muchas observaciones en la práctica clínica diaria. En CVOT recientes, se administró metformina antes y simultáneamente con el nuevo fármaco analizado. Sin embargo, debido a que la metformina estaba presente de modo similar en los grupos con tratamiento activo y con placebo, no es probable que explique los efectos beneficiosos de los nuevos fármacos analizados. Por ello, la elección de un medicamento para la reducción de

eventos CV en pacientes con DM2 debe priorizarse según la presencia de ECV y riesgo CV (véase la [figura 3](#)).

Recomendaciones sobre el tratamiento hipoglucemiante en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Inhibidores del SGLT2		
Se recomiendan la empagliflozina, la canagliflozina o la dapagliflozina para pacientes con DM2 y ECV o con riesgo alto/muy alto ^c para reducir eventos CV ^{306,308,309,311}	I	A
Se recomienda la empagliflozina para pacientes con DM2 y ECV para reducir el riesgo de muerte ³⁰⁶	I	B
Agonistas del receptor de GLP-1		
Se recomiendan la liraglutida, la semaglutida o la dulaglutida para pacientes con DM2 y ECV con riesgo alto/muy alto ^c para reducir los eventos CV ^{176,299–300,302–303}	I	A
Se recomienda la liraglutida para pacientes con DM2 y ECV o con riesgo alto/muy alto ^c para reducir el riesgo de muerte ¹⁷⁶	I	B
Biguanidas		
Se debe considerar la metformina para pacientes con DM2, riesgo CV moderado y sobrepeso sin ECV ^{146,149}	IIa	C
Insulina		
Se debe considerar el control glucémico con insulina para pacientes con SCA e hiperglucemia significativa (> 10 mmol/l o > 180 mg/dl) con el objetivo adaptado a las comorbilidades ^{260–262}	IIa	C
Tiazolidinedionas		
No se recomiendan las tiazolidinedionas en la IC	III	A
Inhibidores de la DPP4		
No se recomienda la saxagliptina para pacientes con DM2 y alto riesgo de IC ²⁹¹	III	B

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DPP4: dipeptidil peptidasa-4; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Véase la [tabla 7](#).

7.1.3. Tratamientos cardiovasculares específicos

7.1.3.1. Bloqueadores beta. En la EC crónica, los bloqueadores beta son efectivos en la reducción tanto de la angina secundaria a ejercicio como de los eventos isquémicos asintomáticos, además de aumentar la capacidad de ejercicio²⁵⁴. Sus beneficios pronósticos son cuestionables y no se han confirmado mediante emparejamiento por puntuación de propensión de pacientes incluidos en un gran estudio observacional³²⁰. La administración a largo plazo de bloqueadores beta en la DM, ya se ha cuestionado en un estudio observacional prospectivo y en el análisis *a posteriori* del ensayo ACCORD, que indican un aumento de la mortalidad general de los pacientes diabéticos tratados con bloqueadores beta^{321,322}. Se necesita llevar a cabo más evaluaciones.

Por el contrario, se han comprobado los beneficios de la administración a largo plazo de bloqueadores beta orales tras un IM en pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, como se indica en la sección 8.4.2^{252,323}. Podrían preferirse el carvedilol y el nebivolol por su capacidad para

mejorar la sensibilidad a la insulina sin efectos negativos en el control glucémico^{324,325}.

7.1.3.2. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Según una revisión sistemática de ECCA, se recomienda el tratamiento con IECA para prevenir MACE e IC para todos los pacientes con EC crónica o SCA y disfunción sistólica del VI³²⁶. Se debe administrar un ARA-II a los pacientes con intolerancia a los IECA. Por último, se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) para los pacientes con disfunción sistólica del VI o IC tras un IM^{252,327}.

7.1.3.3. Fármacos hipolipemiantes. Se detalla más información sobre los fármacos hipolipemiantes en la sección 6.4.1.

7.1.3.4. Nitratos y bloqueadores de los canales del calcio. Los nitratos (preferiblemente de acción corta) y los bloqueadores de los canales del calcio se recomiendan para el alivio de los síntomas de angina²⁵⁵ y se usan frecuentemente cuando los bloqueadores betaandrenérgicos están contraindicados o no se toleran, o como complemento de estos si los pacientes permanecen sintomáticos, pero no ofrecen beneficio pronóstico.

7.1.3.5. Otros fármacos antiisquémicos. La ranolazina es un inhibidor selectivo de la corriente tardía de entrada de sodio efectivo en el tratamiento de la angina crónica²⁵⁵. Cuando se añaden 1 o más fármacos antianginosos, la ranolazina reduce de forma adicional el número de episodios isquémicos y el uso de nitratos en comparación con el placebo en la DM³²⁸. La ranolazina también tiene efectos metabólicos y podría disminuir los valores de HbA_{1c} en la DM^{329–331}, así como la isquemia miocárdica inducida por ejercicio en pacientes con EC crónica^{332,333}. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisó el fármaco en 2012, y está contraindicado para la enfermedad de Parkinson y los trastornos motores³³⁴. La ivabradina inhibe la corriente de I_f, el principal modulador de la despolarización diastólica espontánea del nódulo sinusal, lo que resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca y efectos antianginosos. Estos fármacos deben considerarse tratamientos de segunda línea^{255,355}.

7.1.3.6. Fármacos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos. Hasta el momento no hay evidencia que respalde estrategias antiagregantes diferentes para los pacientes con SCA o EC crónica con y sin DM^{72,252,253,336} (véase también la sección 6.5).

7.1.3.6.1. Ácido acetilsalicílico. En la prevención secundaria, la dosis baja (75–160 mg) de AAS en monoterapia o en combinación (véase también la sección 7.1.3.6.2) sigue siendo el medicamento recomendado para los pacientes con DM⁷².

7.1.3.6.2. Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. El clopidogrel supone una alternativa para los pacientes con intolerancia al AAS y se combina con dosis bajas de AAS como tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) (clopidogrel 75 mg 1 vez al día y AAS 75–160 mg 1 vez al día) para los pacientes con SCA y los sometidos a ICP, sin cambios en la evidencia desde la GPC de 2013⁷². Un análisis posterior del ensayo CHARISMA indica que el clopidogrel añadido al tratamiento de base con AAS podría aumentar la mortalidad general y CV en pacientes diabéticos con microalbuminuria (≥ 30 µg)³³⁷. En pacientes con SCA, el TAPD con prasugrel³³⁸ o ticagrelor³³⁹ añadido a un tratamiento de base con AAS fue superior al TAPD con clopidogrel en el subgrupo de pacientes diabéticos, con beneficios similares a los obtenidos en la población sin DM. Los pacientes diabéticos tenían tendencia a mostrar una reducción de eventos isquémicos mayor con prasugrel que con clopidogrel³³⁸, sin aumento de hemorragias mayores. El ensayo PEGASUS-TIMI 54 comparó el ticagrelor 60 o 90 mg 2 veces al día frente a placebo añadidos a un tratamiento de base con AAS en

dosis bajas en pacientes que habían sufrido un IM 1-3 años antes de su incorporación al estudio³⁴⁰. El riesgo relativo en la reducción de los MACE con ticagrelor fue similar en las cohortes de pacientes con y sin DM (HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,99 y HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,96 respectivamente). El ticagrelor se asoció con un aumento de las hemorragias mayores similar en ambos grupos (pacientes diabéticos, HR = 2,56; IC95%, 1,52-4,33; no diabéticos, HR = 2,47; IC95%, 1,73-3,53)³⁴⁰.

7.1.3.6.3. Nuevos fármacos anticoagulantes. En el ensayo ATLAS-ACS-TIMI 51 con pacientes con un SCA reciente (el 32% con DM), una dosis baja del inhibidor del factor Xa rivaroxabán (2,5 mg 1 vez al día) añadido a la TAPD redujo significativamente la muerte CV, los IM y los ACV en comparación con el placebo (el 9,1 frente al 10,7%; HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,97; p = 0,02)³⁴¹. Este beneficio se asoció con un aumento significativo en hemorragias mayores no relacionadas con la CABG (el 1,8 frente al 0,6%) y hemorragias intracraniales (el 0,4 frente al 0,2%) en el grupo del rivaroxabán, sin diferencias en las hemorragias mortales³⁴¹. El ensayo COMPASS seleccionó a 27.395 pacientes con enfermedad aterosclerótica estable y mostró que una dosis baja de AAS (100 mg 1 vez al día) en combinación con una dosis baja de rivaroxabán (25 mg 2 veces al día) fue superior al AAS en monoterapia en la prevención de IM, ACV o muerte CV (el 4,1 frente al 5,4%; HR = 0,76; IC95%, 0,66-0,68; p < 0,001)³⁴². Aumentaron las hemorragias mayores, pero no las mortales o las intracraniales (HR = 1,7; IC95%, 1,7-2,05; p < 0,001). Los beneficios clínicos netos favorecieron la combinación (HR = 0,80; IC95%, 0,70-0,91; p < 0,001 frente a AAS en monoterapia). Aproximadamente el 38% de la población del ensayo COMPASS era diabética y el perfil beneficio-riesgo de la combinación AAS + rivaroxabán sobre el AAS en monoterapia fue similar en ambas poblaciones³⁴³. De mayor importancia fueron los descubrimientos en los pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI), en quienes los eventos adversos en las extremidades con amputaciones mayores se redujeron en un 46% (véase la sección 10.2.3). De los pacientes inscritos en el ensayo COMPASS, a 24.824 se les diagnosticó específicamente una EC estable (EC crónica).

7.1.3.6.4. Otras estrategias anticoagulantes. Se han usado diversidad de estrategias antiagregantes plaquetarias y anti-trombóticas en pacientes con SCA sometidos a ICP. Estas incluyen los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, heparina sin fraccionar y bivalirudina. Las indicaciones para su uso se analizan en la GPC de la ESC y EACTS sobre revascularización miocárdica³⁴⁴.

Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes y síndrome coronario crónico o agudo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Los IECA y ARA-II están indicados para pacientes diabéticos con EC para reducir el riesgo de eventos CV ^{326,345–347}	I	A
Se recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes diabéticos con EC para reducir el riesgo de eventos CV ^{211,348}	I	A
Se recomienda una dosis de AAS de 75–160 mg/día como prevención secundaria en la DM ³⁴⁹	I	A
Se recomienda el tratamiento con inhibidores del receptor plaquetario P2Y ₁₂ para pacientes diabéticos con SCA durante 1 año con AAS y para aquellos sometidos a ICP o CABG ^{350,351}	I	A
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones para los pacientes que reciben TAPD o anticoagulantes orales en monoterapia y tienen un riesgo alto de hemorragia gastrointestinal ^{253,336,352}	I	A

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes y síndrome coronario crónico o agudo

Se recomienda el clopidogrel como un tratamiento antiagregante plaquetario alternativo en caso de intolerancia al AAS ³⁵³	I	B
La prolongación del TAPD se debe considerar más allá de los 12 meses ^c y hasta 3 años para los pacientes diabéticos que han tolerado la TAPD sin complicaciones hemorrágicas mayores ^{341,342,354–356}	IIa	A
Se debe considerar añadir un segundo medicamento antitrombótico al AAS para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes sin alto riesgo de hemorragia ^{341,342,354–356,d}	IIa	A
Pueden considerarse los bloqueadores betaadrenérgicos en la DM con EC ^{320–322}	IIb	B

Las recomendaciones sobre objetivos glucémicos se detallan en la sección 6.2.1. Las recomendaciones sobre fármacos hipoglucemiantes para DM se detallan en la sección 7.1.2.

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cDosis completa de clopidogrel o dosis reducida de ticagrelor (60 mg 2 veces al día).

^dAntecedentes de hemorragia cerebral o ictus isquémico, antecedentes de otras afecciones intracraniales, hemorragias gastrointestinales recientes o anemia por una posible pérdida de sangre gastrointestinal, otras afecciones gastrointestinales, insuficiencia hepática, diátesis hemorrágica o coagulopatía, edad extremadamente avanzada o fragilidad, o insuficiencia renal con diálisis o TFG < 15 ml/min/1,73 m².

©ESC 2019

7.2. Revascularización

El patrón anatómico de la EC en pacientes con DM influye claramente en el pronóstico y la respuesta a la revascularización. Estudios angiográficos han demostrado que en estos pacientes son más probables la enfermedad del TCI y la enfermedad multivaso, característicamente más difusa y en vasos más pequeños³⁵⁷. Además, la DM tiene muy a menudo comorbilidades como ERC, enfermedad cerebrovascular y EAEI, que tienen un efecto adverso en la evolución tras la revascularización coronaria. Las indicaciones para la revascularización miocárdica, por motivos sintomáticos y de pronóstico, son las mismas para pacientes con DM y sin ella y se han resumido en la GPC de 2018 de la ESC/EACTS sobre revascularización miocárdica³⁴⁴. En el ensayo BARI 2D, se aleatorizó a pacientes diabéticos y con EC estable a tratamiento médico óptimo o revascularización (ICP o CABG) y tratamiento médico óptimo³⁵⁸. Tras 5 años, no se observaron diferencias significativas en la variable combinada de muerte, IM y ACV entre ambos grupos. De forma similar a las observaciones en pacientes no diabéticos, el impacto negativo de la revascularización incompleta también se ha observado en pacientes diabéticos³⁵⁹. En el contexto de la IC crónica de origen isquémico, solo un ECCA (con 1.212 pacientes) ha comparado la revascularización (con CABG) junto con tratamiento médico óptimo frente a tratamiento médico óptimo solo en pacientes con FEVI ≤ 35%, y demostró una supervivencia significativa en pacientes sometidos a revascularización durante un seguimiento medio de 9,8 años³⁶⁰. El beneficio observado entre los pacientes diabéticos fue similar, pero no estadísticamente relevante. En SCA sin elevación del segmento ST, un metanálisis de 9 ECCA que incluyeron a 9.904

pacientes indicó un beneficio similar a los 12 meses en cuanto a muerte, IM no mortal u hospitalización por ACS de una estrategia agresiva precoz en comparación con una estrategia conservadora en pacientes con y sin DM³⁶¹. Aun así, debido al mayor riesgo basal, el riesgo absoluto era más pronunciado en los subgrupos de pacientes diabéticos. Un metanálisis reciente de datos de pacientes individuales (n = 5.324) indicó que, tras una media de 6 meses de seguimiento, una estrategia precoz invasiva en comparación con una estrategia conservadora se asoció con una reducción en la mortalidad de los pacientes con DM (HR = 0,67; IC95%, 0,45-0,99) en ausencia de una reducción de IM recurrente³⁶².

7.2.1. Revascularización percutánea coronaria frente a cirugía de revascularización coronaria

La DM debe considerarse una entidad patológica crítica para la selección de estrategias de revascularización miocárdica en la enfermedad multivascular.

Tres ECCA han comparado las 2 modalidades de revascularización en pacientes con DM, principalmente en el contexto de enfermedad multivascular, utilizando principalmente *stents* farmacológicos (SFA) de primera generación, pero uno de estos estudios terminó prematuramente y con un número de participantes insuficiente³⁶³. En el ensayo CARDia se aleatorizó a 510 pacientes con enfermedad multivascular o EC de 1 vaso compleja a CABG o ICP con un *stent* metálico (SM) o un SFA de primera generación³⁶⁴. No se encontraron diferencias entre los grupos para la variable principal a 1 año (muerte, IM o ACV), pero este ensayo también tenía un número de pacientes insuficiente. La revascularización repetida fue más frecuente con ICP (p < 0,001). El ensayo FREEDOM aleatorizó a 1.900 pacientes con enfermedad multivascular sin estenosis del tronco común izquierdo (TCI) a CABG o ICP voluntarios con un SFA de primera generación³⁶⁵. La variable principal de IM no mortal o ACV a los 5 años ocurrió en el 26,6% de los pacientes del grupo de ICP y el 18,7% de los pacientes del grupo de CABG (p = 0,005). Las incidencias de muerte (el 16,3 frente al 10,9%; p = 0,049) e IM (el 13,9 frente al 6,0%; p < 0,001) fueron más altas en el grupo de ICP, mientras que la incidencia de ACV fue más baja (el 2,4 frente al 5,2%; p = 0,03). Mientras que los pacientes con insulina tenían mayores tasas de eventos, no se observó ninguna interacción significativa en la variable principal entre el estado insulínico y el efecto del tratamiento³⁶⁶. Además, no se observó ninguna interacción entre el efecto del tratamiento y el grado de complejidad coronaria según los índices del *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* (SYNTAX).

En el subgrupo de DM (n = 452) que participó en el ensayo SYNTAX, no hubo diferencias entre ICP con un SFA de primera generación y la CABG en el objetivo compuesto (muerte, ACV o IM) a los 5 años. Sin embargo, las tasas a los 5 años de eventos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) (ICP frente a CABG, el 46,5 frente al 29,0%; p < 0,001) y la necesidad de revascularización repetida (HR = 2,75; p < 0,001) fueron más altas en el grupo de ICP³⁶⁷.

En general, el metanálisis de 3.052 pacientes con DM que aleatorizó a ICP con SFA de primera generación frente a CABG informó de un mayor riesgo de muerte por IM con la ICP (RR = 1,51; p = 0,01), mientras que el riesgo de ACV fue más bajo (RR = 0,59; p = 0,01)³⁶⁸. Un estudio de sensibilidad analítica mostró que la superioridad de la CABG sobre la ICP en términos de MACCE era más pronunciada en la EC compleja (puntuación SYNTAX alta). El metanálisis más reciente de 11 ECCA, con 11.518 pacientes asignados a ICP con SM o SF o a CABG, mostró que la mortalidad general tras 5 años era del 11,2% tras la ICP y del 9,2% tras la CABG

(HR = 1,20; IC95%, 1,06-1,37; p = 0,0038)³⁶⁹. Entre los pacientes diabéticos (el 38% de la cohorte), las tasas de mortalidad correspondientes fueron de un 15,7%-10,1% (HR = 1,44; IC95%, 1,20-1,74; p = 0,0001), mientras que no se observaron diferencias entre los pacientes sin DM (p_{interacción} = 0,0077). Estos resultados confirman el beneficio de la cirugía en pacientes con DM en comparación con la ICP.

Respecto a las nuevas generaciones de SFA, un metanálisis de ECCA con 8.095 pacientes diabéticos mostró una reducción significativa en IM, trombosis del *stent* y MACE en pacientes asignados a nuevas generaciones de *stent* liberador de everolimus en comparación con los asignados a un SFA de primera generación³⁷⁰. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con DM (n = 363) incluidos en el ensayo BEST, la tasa del objetivo primario compuesto de muerte, IM o revascularización del vaso diana a los 2 años fue significativamente más alta en el grupo de ICP que en el de CABG (el 19,2 frente al 9,1; p = 0,007)³⁷¹. Finalmente, entre los 505 pacientes con DM del ensayo EXCEL, el objetivo primario (muerte, IM o ACV a los 3 años) ocurrió en el 21,2% de los pacientes del grupo de ICP y el 19,4% del grupo de CABG (HR = 1,04; IC95%, 0,70-1,55)³⁷². Queda por determinar si el uso de SFA de nueva generación reducirá, al menos en parte, las diferencias en resultados que favorecen a la CABG en pacientes con DM y enfermedad multivascular y si el seguimiento extendido del ensayo EXCEL mostrará una vez más que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ICP y CABG para enfermedad del TCI. En SCA sin elevación del segmento ST, son escasos los datos que comparan la ICP y la CABG. En un registro de 2.947 pacientes con DM y SCA estable, la CABG se comparó con la ICP con SFA³⁷³. El objetivo principal del estudio era un compuesto de muerte, IM o ACV no mortal. El beneficio de la CABG sobre la ICP fue significativo a los 30 días (HR = 0,49; IC95%, 0,34-0,71) y tras una media de 3,3 años de seguimiento (HR = 0,67; IC95%, 0,55-0,81). Un reciente estudio observacional investigó los resultados de ICP o CABG para enfermedad multivascular y disfunción del VI en 1.738 pacientes con DM emparejados por propensión. La CABG en comparación con la ICP se asoció con unos riesgos significativamente más bajos de MACE y mortalidad tras una media de seguimiento de 5,5 años³⁷⁴. Los beneficios en supervivencia de la CABG se observaron en pacientes con FEVI 35-49% y en aquellos con FEVI < 35%^{360,374,375}.

La mejor estrategia de revascularización coronaria y selección del injerto en pacientes con DM es todavía un tema a debate. La superior permeabilidad del injerto de la arteria mamaria interna (MI) y su impacto en la supervivencia cuando se trasplanta de la arteria coronaria descendente anterior (DA) haría del uso de la arteria mamaria interna bilateral (MIB) la estrategia más lógica y beneficiosa³⁷⁶. Sin embargo, la superioridad del injerto de la MIB sobre la MI en términos de mortalidad solo se ha confirmado en estudios observacionales y sus respectivos metanálisis³⁷⁷. Los factores no relacionados con la permeabilidad del injerto, tales como el estado general del paciente y otros factores de confusión imposibles de medir, podrían ser el origen del beneficio en supervivencia del injerto de la MIB en los estudios observacionales³⁷⁸. En el ensayo ART se compararon la MI y la MIB y venas adicionales en 1.554 pacientes, y tras 10 años no aparecieron diferencias significativas en la tasa de muerte o en la variable compuesta de muerte, IM o ACV^{379,380}. La arteria radial podría preferirse como segundo injerto, en vista de permeabilidad a largo plazo de la arteria radial en comparación con la vena safena, pero se necesitan más estudios³⁸¹ (para más información, véase la GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica)³⁴⁴.

La modalidad de revascularización apropiada para pacientes con DM y enfermedad multivascular la debe estudiar el equipo cardiológico tomando en consideración las característi-

cas cardíacas y extracardiacas individuales, así como las preferencias de los pacientes bien informados. En general, la evidencia actual indica que, en pacientes estables con anatomía coronaria apta para ambos procedimientos y un riesgo bajo de mortalidad quirúrgica, la CABG es superior a la ICP en la reducción del riesgo compuesto de muerte, IM o ACV, así como muerte. Sin embargo, en pacientes diabéticos con anatomía coronaria compleja (puntuación SYNTAX ≤ 22), la ICP ha conseguido resultados similares que la CABG en relación con muerte y el compuesto de muerte, IM o ACV. Por ello, la ICP podría representar una alternativa a la CABG para pacientes sin complejidad de la anatomía coronaria, mientras que la CABG se recomienda para complejidad anatómica media-alta (puntuación SYNTAX > 22).

7.2.2. Tratamientos farmacológicos complementarios

Por regla general, los tratamientos farmacológicos complementarios en el contexto de una revascularización miocárdica no difieren entre pacientes diabéticos y no diabéticos (véase la sección 7.1.3.6 para tratamientos antitrombóticos y la sección 7.1.2 para fármacos hipoglucemiantes). No hay suficientes datos para apoyar la interrupción de la metformina 24–48 h antes de la angiografía o la ICP, ya que el riesgo de acidosis láctica no es significativo. En pacientes con ERC, se debe suspender la metformina antes de la intervención. Se debe controlar la función renal tras la ICP en todo paciente con insuficiencia renal basal o en tratamiento con metformina. Si hay deterioro renal en pacientes con metformina sometidos a angiografía/ICP, la metformina debe suspenderse durante 48 h o hasta que la función renal vuelva a su nivel inicial.

Recomendaciones sobre el tipo de revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria estable, anatomía apta para ambos procedimientos y una predicción de la mortalidad quirúrgica baja

Recomendaciones según la extensión de la EC <i>figura 4</i>	CABG		ICP	
	Clase ^a	Nivel ^b	Clase ^a	Nivel ^b
EC de 1 vaso				
Sin estenosis en la DA proximal	IIb	C	I	C
Con estenosis en la DA proximal ^{382–389}	I	A	I	A
EC de 2 vasos				
Sin estenosis en la DA proximal	IIb	C	I	C
Con estenosis en la DA proximal ^{389–391}	I	B	I	C
EC de 3 vasos				
De complejidad baja (puntuación SYNTAX ^c 0–22) ^{363–365,367–369,371,392–398}	I	A	IIb	A
De complejidad intermedia o alta (puntuación SYNTAX ^c > 22) ^{363–365,367–369,371,392–398}	I	A	III	A
EC en el tronco común izquierdo				
De complejidad baja (puntuación SYNTAX ^c 0–22) ^{369,397,399–404}	I	A	I	A
De complejidad intermedia (puntuación SYNTAX ^c 23–32) ^{369,397,399–404}	I	A	IIa	A
De complejidad alta (puntuación SYNTAX ^c ≥ 33) ^{369,397,399–404}	I	A	III	B

DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia); SYNTAX: *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery*.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Cálculo de la puntuación SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>.

Recomendaciones sobre revascularización coronaria en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que se implanten las mismas técnicas de revascularización (p. ej., el uso de SFA y el acceso radial para ICP y el uso de la arteria mamaria interna izquierda como injerto para la CABG) en pacientes con y sin diabetes ³⁴⁴	I	A
Se recomienda comprobar la función renal si el paciente ha tomado metformina inmediatamente antes de una angiografía y que la metformina se suspenda si hay deterioro renal	I	C
Se debe considerar el tratamiento médico óptimo como preferente para los pacientes con SCC y DM, a no ser que haya síntomas isquémicos incontrolables, grandes regiones isquémicas, estenosis del TCI o la DA significativas ³⁵⁸	IIa	B

Para más información, véase la GPC de ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica.

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; DM: diabetes mellitus; EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia); SCC: síndrome coronario crónico; SFA: *stent* farmacológico.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Lagunas en la evidencia

- Se necesita dilucidar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo de la EC y el peor pronóstico de los pacientes con DM.
- Los efectos de las medidas preventivas secundarias en pacientes con EC y DM se basan principalmente en el subgrupo de análisis de ensayos con participación de pacientes con y sin DM.
- No existen suficientes ensayos comparativos entre distintas estrategias antitrombóticas en pacientes con DM y EC.
- No se ha determinado el control glucémico óptimo para el SCA y la EC estable, ni tras revascularización coronaria.
- Se necesita determinar los mecanismos de reducción de eventos CV en los nuevos tratamientos.
- Se necesita definir el papel de la hipoglucemia en la aparición de eventos/mortalidad CV.
- Se debe investigar la tasa de eventos adversos, que se mantiene más alta tras la revascularización de los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos. Se debe prestar especial atención a los tratamientos preventivos.
- Aunque los SFA de nueva generación han mejorado los resultados en pacientes con DM, se necesitan más ECCA para determinar si los SFA pueden reducir la brecha en resultados entre la CABG y la ICP.

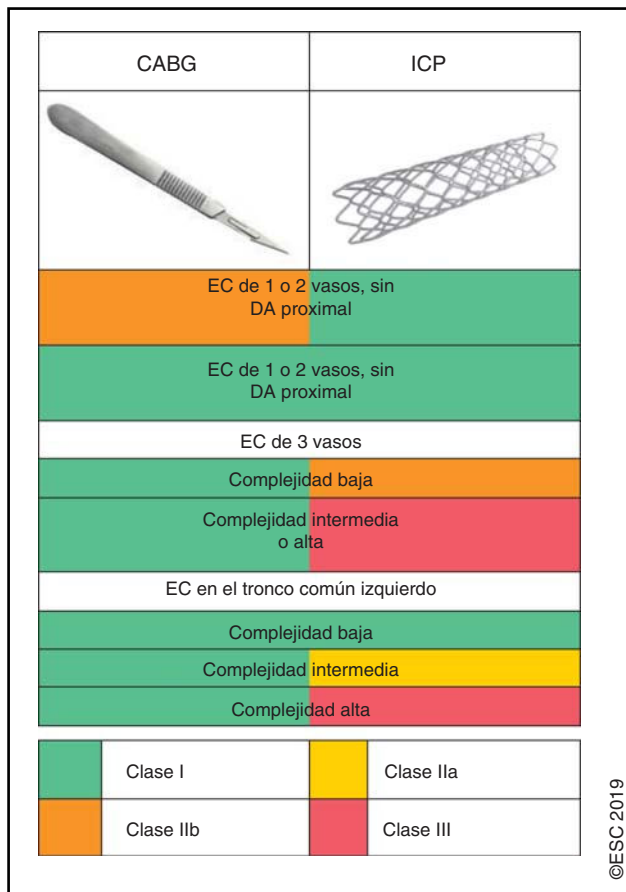


Figura 4. Recomendaciones para la revascularización coronaria. CABG: cirugía de revascularización coronaria; Complejidad alta: puntuación SYNTAX > 33; Complejidad baja: puntuación SYNTAX 0-22; Complejidad intermedia: puntuación SYNTAX 23-32; DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea. Cálculo de la puntuación SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>.

conservada (IC-FEC); a la inversa, la IC aumenta el riesgo de DM.

- La coexistencia de DM e IC comporta un riesgo más alto de hospitalización por IC, muerte por cualquier causa y muerte CV.
- Los tratamientos médicos y con dispositivos basados en las guías son igualmente efectivos en pacientes con y sin DM. Como la insuficiencia renal y la hiperpotasemia son más prevalentes entre los pacientes con DM, se recomienda el ajuste de la dosis de algunos fármacos para la IC (p. ej., bloqueadores del SRAA).
- El tratamiento de primera línea para la DM en IC debe incluir metformina e inhibidores del SGLT2; por el contrario, la saxagliptina, la pioglitazona y la rosiglitazona no se recomiendan para pacientes con DM e IC.

La DM es un importante factor de riesgo de IC^{405–407}. En ensayos con fármacos hipolipemiantes, se observó IC en un 4–30% de los participantes^{292,299,306,408}. La IC no reconocida también puede ser recurrente en pacientes con DM: los datos observacionales indican que la IC está presente en el 28% de los pacientes (un ~25% IC-Fer y un ~75% IC-FEP)⁴⁰⁹. Los pacientes con DM sin IC al inicio del estudio tenían ~2–5 veces más riesgo de IC^{410,411}. El riesgo de IC también aumenta en los pacientes cuyos valores de HbA_{1c} en la banda prediabética ($\geq 5,5$ –6,4%), que tienen un riesgo de IC un 20–40% más alto⁴¹². La IC se asocia con una mayor prevalencia de DM y otras disglucemias y se considera un factor de riesgo de DM, muy probablemente en relación con el estado de insulinorresistencia^{413–416}. Los datos disponibles indican que la prevalencia de DM en IC es similar independientemente de la FEVI (IC-FEP, IC con fracción de eyección en rango medio [IC-FEm] e IC-Fer [véase la [tabla 11](#) más adelante])^{417–419}. Más aún, se ha informado de que un ~30–40% de los pacientes con IC tenían prediabetes o DM en ensayos centrados en IC-Fer^{345,420,421} e IC-FEP^{422–425}. Los resultados de un gran registro europeo indican que un ~36% de los pacientes ambulatorios con IC tenían DM⁴²⁶, mientras que la DM estaba presente en al menos el 50% de los pacientes hospitalizados por IC aguda⁴²⁷. Es importante notar que los pacientes con IC sin DM tienen un mayor riesgo de DM^{413,428} y que el riesgo se ve aumentado por la gravedad de la IC y el uso de diuréticos del asa⁴²⁸.

8. INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES

Mensajes clave

- Los pacientes con prediabetes y DM tienen un riesgo más alto de sufrir IC.
- Los pacientes diabéticos tienen más riesgo de IC con fracción de eyección reducida (IC-Fer) o IC con fracción de eyección

8.1. Implicaciones pronósticas de la diabetes mellitus en la insuficiencia cardiaca

Existe una asociación significativa entre la DM y los resultados adversos en la IC, con la DM como el más firme valor predictivo de complicaciones en pacientes con IC-Fer^{421,423,426,426–432}. La mortalidad CV, incluida la muerte causada por agravamiento de la IC, es también un ~50–90% más alta en pacientes con IC y DM

Tabla 11

Fenotipos de insuficiencia cardiaca³²³.

	IC-FEC	IC-FEm	IC-Fer
Criterio 1	Síntoma y/o signos ^a	Síntoma y/o signos ^a	Síntoma y/o signos ^a
Criterio 2	FEVI $\geq 50\%$	FEVI 40–49%	FEVI $< 40\%$
Criterio 3	1. Péptidos natriuréticos elevados ^b	1. Péptidos natriuréticos elevados ^b	Ninguno
	2. Al menos 1 criterio adicional	2. Al menos 1 criterio adicional	
	a) Cardiopatía estructural (p. ej., HVI y/o agrandamiento de la aurícula izquierda)	a) Cardiopatía estructural (p. ej., HVI y/o agrandamiento de la aurícula izquierda)	
	b) Disfunción diastólica ^c	b) Disfunción diastólica ^c	

IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-Fer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

^a Los signos pueden no estar presentes en las primeras etapas o en pacientes con diuréticos.

^b La elevación del péptido natriurético cerebral. ≥ 35 pg/ml y/o de NT-proBNP ≥ 125 pg/ml.

^c Por ejemplo, E/e' ≥ 13 , y una media e' septal y pared lateral < 9 cm/s en ecocardiografía.

independientemente del fenotipo de la IC^{421,432–434}. Dos ensayos han demostrado que la prediabetes y la DM sin diagnosticar en pacientes con IC se asocian con un mayor riesgo de muerte y peores resultados clínicos^{421,431,435}. Además, en pacientes con agravamiento de una IC-FER, el diagnóstico reciente de DM se asoció de manera independiente con un mayor riesgo a largo plazo de muerte por cualquier causa y muerte CV, lo que subraya la importancia del cribado de prediabetes en este grupo poblacional⁴³⁶. En la IC aguda, la DM aumenta el riesgo de muerte en el hospital⁴²⁷, muerte por cualquier causa⁴³⁷ y rehospitalización 1 año tras la IC⁴²⁷.

8.2. Mecanismos de la disfunción ventricular izquierda en la diabetes mellitus

Las principales causas de IC en pacientes con DM son la EC, la ERC (sección 11), la hipertensión y los efectos directos de la insulinoresistencia/hiperglucemia en el miocardio⁴³⁸. La EC es comúnmente acelerada, grave, difusa y silenciosa, y aumenta el riesgo de IM y de insuficiencia isquémica miocárdica^{411,439–441}. La hipertensión se asocia con un menor riesgo de sufrir IC⁴³⁹. Los datos observacionales también han identificado la EAEL, la DM de mayor duración, el envejecimiento, el aumento del índice de masa corporal y la ERC como predictores de IC en pacientes con DM^{411,439–441}. Los complejos mecanismos fisiopatológicos podrían ser la causa de la disfunción miocárdica, incluso en ausencia de EC o hipertensión⁴⁴². No se ha confirmado la existencia de una cardiomiopatía diabética^{438,443}. El conjunto de datos para cardiopatías diabéticas proviene de estudios observacionales experimentales y más pequeños^{438,444–448}.

8.3. Fenotipos de disfunción ventricular izquierda en la diabetes mellitus

La disfunción ventricular izquierda en pacientes con DM puede presentarse como IC-FEP, IC-FEM o IC-FER (tabla 11). La disfunción diastólica izquierda es frecuente tanto en la DM como en la prediabetes y la DM sintomática, y su gravedad se correlaciona con la insulinoresistencia y el grado de desregulación de la glucosa^{449–453}. La DM y la IC-FEP se observan con frecuencia en mujeres de edad más avanzada con hipertensión y DM⁴⁵⁴.

8.4. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus

El tratamiento de la IC engloba tratamientos farmacológicos y con dispositivos y sus beneficios se han confirmado en ECCA con la participación de un ~30–40% de pacientes diabéticos. Los efectos del tratamiento concuerdan con y sin diabetes, con la excepción del aliskireno, que no se recomienda para pacientes con DM debido al riesgo de efectos adversos graves^{455,456}.

8.4.1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la neprilisina

Los IECA y los ARA-II tienen efectos de tratamiento similares en pacientes con IC-FER con y sin diabetes^{457–462}. Los bloqueadores del SRAA se deben iniciar en una dosis baja, y aumentarla hasta la dosis máxima tolerada^{459,463}. Hay evidencia del efecto positivo de los IECA y los ARA-II en la prevención de la DM⁴⁶⁴. Los ARM reducen las tasas de muerte y hospitalización por IC en la IC-FER^{465,466}. Ya que los bloqueadores del SRAA aumentan el riesgo de deterioro de la función renal e hiperpotasemia en la DM, se recomienda el control de la creatinina en suero y de la concentración de potasio^{467–470}. El inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina

sacubitrilo-valsartán tiene demostrada una eficacia superior a la del enalapril en la reducción de muerte CV y hospitalización por IC en pacientes con IC-FER. Sin embargo, los efectos de tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con DM de base⁴²¹. Los mayores beneficios del sacubitrilo-valsartán en comparación con enalapril concuerdan por toda la gama de valores de HbA_{1c} basales^{421,471}.

El tratamiento con sacubitrilo-valsartán, comparado con enalapril, también tiene como resultado una mayor reducción de los valores de HbA_{1c} y una tasa más baja de iniciación de insulina durante un periodo de seguimiento de 3 años en pacientes con DM⁴⁷².

8.4.2. Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta son efectivos en la reducción de la mortalidad general y la hospitalización por IC-FER en pacientes con DM^{473–476}. Los beneficios del tratamiento respaldan firmemente el uso de bloqueadores beta en pacientes con IC-FER y DM.

8.4.3. Ivabradina

La ivabradina mejora el tratamiento de la IC-FER en ritmo sinusal, especialmente en la reducción de hospitalizaciones por IC y la mejoría de la función del VI³³⁵.

8.4.4. Digoxina

La digoxina puede reducir el riesgo de hospitalización por IC en IC-FER tratada con IECA⁴⁷⁷.

8.4.5. Diuréticos

A pesar de la falta de evidencia de la eficacia de las tiazidas o los diuréticos del asa en la reducción de complicaciones CV en pacientes con IC, los diuréticos previenen y tratan síntomas y signos de retención de fluidos en pacientes con IC⁴⁷⁸.

8.4.6. Tratamiento con dispositivos y cirugía

El tratamiento con dispositivos (desfibrilador cardioversor implantable [DCI], terapia de resincronización cardíaca [TRC] y terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador implantable [TRC-D]) tiene eficacias y riesgos similares en pacientes con y sin DM^{479–481}. Estos tratamientos se deben considerar de acuerdo con las guías de tratamiento para la población general. En un ensayo clínico sobre CABG en IC-FER y EC de 2 o 3 vasos, no se encontraron diferencias en la eficacia de la cirugía de revascularización con o sin DM⁴⁸². El trasplante cardíaco podría considerarse en la fase final de la IC, pero un gran estudio prospectivo de pacientes trasplantados mostró menores posibilidades de supervivencia a los 10 años en pacientes con DM⁴⁸³.

8.5. Efectos del tratamiento reductor de glucosa en pacientes con insuficiencia cardíaca

8.5.1. Metformina

La metformina es segura en todas las fases de la IC con función renal conservada o moderadamente reducida (p. ej., TFGe > 30 ml/min) y tiene como resultado un menor riesgo de muerte u hospitalización por IC en comparación con la insulina y las sulfonilureas^{484,485}. Las preocupaciones sobre la acidosis láctica no se sustentan⁴⁸⁶.

8.5.2. Sulfonilureas

Los datos sobre los efectos de las sulfonilureas en la IC no son consistentes. Un perfil de seguridad mostró una tasa de mortalidad un ~20-60% más alta y un aumento del riesgo de IC del ~20-30% en comparación con la metformina^{487,488}. La adición de una sulfonilurea a la metformina se ha comparado con la combinación de metformina y un inhibidor de la DPP4⁴⁸⁹. Sin embargo, en los estudios UKPDS, NAVIGATOR y ADOPT no hubo un aumento de los signos de IC^{145,278,490}.

8.5.3. Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas no se recomiendan para pacientes con DM e IC sintomática^{279,491–494}.

8.5.4. Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4

La saxagliptina aumentó de manera significativa el riesgo de hospitalización por IC²⁹¹ y no se recomienda para pacientes con DM e IC. La alogliptina se asoció con una tendencia no significativa a hospitalización por IC²⁹². La sitagliptina y la linagliptina tuvieron un efecto neutro^{293,294}. La vildagliptina no tuvo un efecto significativo en la FEVI, pero tuvo como consecuencia un aumento de los volúmenes del VI⁴⁹⁵.

8.5.5. Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Todos los agonistas del receptor de GLP-1 tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC en ECCA controlados con placebo, lo que indica que deberían considerarse para los pacientes con DM e IC^{272–274}.

8.5.6. Inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa

La empagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por IC en un 35% en pacientes con y sin IC anterior, mientras que en los pacientes hospitalizados por IC se observó un menor riesgo de muerte³⁰⁶. La canagliflozina también redujo de forma significativa el riesgo de hospitalización por IC en un 32%⁴⁹⁶. La dapagliflozina redujo significativamente el criterio de valoración combinado de muerte CV y hospitalización, un resultado motivado por menores tasas de hospitalización por IC³¹¹. Los inhibidores del SGLT2 se recomiendan para pacientes con DM y alto riesgo de IC. Véase también la sección 7.1.2.2.3.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan IECA y bloqueadores beta para pacientes sintomáticos con IC-Fer y DM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{458,461,473–476,497}	I	A
Los ARM están indicados para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-Fer y DM que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y bloqueadores beta ^{465,466}	I	A
Se recomienda el tratamiento con dispositivos con un DCI, TRC o TRC-D para pacientes con DM, como para la población general con IC ^{479–481}	I	A
Los ARA-II están indicados para la reducción del riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes sintomáticos con IC-Fer y DM que no toleran los IECA ^{457,459,460}	I	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus

El sacubitrilo-valsartán está indicado en lugar de los IECA para la reducción del riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-Fer y DM que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA, bloqueadores beta y ARM ^{421,471}	I	B
Los diuréticos se recomiendan para los pacientes con IC-FEC, IC-FEm o IC-Fer con signos o síntomas de retención de fluidos, para mejorar los síntomas ⁴⁷⁸	I	B
La revascularización cardiaca con CABG ha demostrado beneficios similares en la reducción del riesgo de muerte a largo plazo en pacientes con IC-Fer sin DM, y se recomienda para pacientes con EC de 2 o 3 vasos, incluidos aquellos con estenosis significativa en la DA ⁴⁸²	I	B
La ivabradina se debe considerar en la reducción del riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-Fer y DM en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 lpm, que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con bloqueadores beta (dosis máxima tolerada), IECA/ARA-II y ARM ³³⁵	IIa	B
No se recomienda el aliskireno (un inhibidor directo de la renina) para pacientes con IC-Fer y DM debido al mayor riesgo de hipotensión, deterioro de la función renal, hiperpotasemia y ACV ⁴⁵⁵	III	B

©ESC 2019

DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; ARA-II: bloqueadores del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; IC-FEm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador implantable; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Recomendaciones para la reducción del riesgo de insuficiencia cardiaca en la diabetes tipo 2

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina), que se asocian con un menor riesgo de hospitalización por IC en la DM ^{306,311,496}	I	A
La metformina se debe considerar para el tratamiento de la DM de pacientes con IC si la TFGe es estable y > 30 ml/min/1,73 m ² ^{484,485}	IIa	C
Los agonistas del receptor de GLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC y se pueden considerar para tratamiento de la DM de pacientes con IC ^{158,176,297,299,300,303,498,499}	IIb	A
Los inhibidores de la DPP4 (sitagliptina y linagliptina) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC y se pueden para el tratamiento de la DM de pacientes con IC ^{293,294}	IIb	B
Se puede considerar la insulina para pacientes con IC-Fer sistólica avanzada ⁵⁰⁰	IIb	C
Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) se asocian con un aumento del riesgo de incidentes de IC en pacientes con DM y no se recomiendan para el tratamiento de la DM de pacientes con riesgo de IC (o antecedentes de IC) ^{279,491–493}	III	A
El inhibidor de la DPP4 saxagliptina se asocia con un aumento del riesgo de hospitalización por IC y no se recomienda para el tratamiento de la DM en pacientes con riesgo de IC (o antecedentes de IC) ²⁹¹	III	B

©ESC 2019

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP4: dipeptidil peptidasa-4; IC: insuficiencia cardiaca; IC-Fer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a Clase de recomendación

^b Nivel de evidencia

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan más estudios para mejorar la comprensión de la relación bidireccional entre la DM y la IC, incluyendo la fisiopatología de la cardiomiopatía diabética.
- Tomando en consideración las evidencias divergentes sobre la asociación entre los inhibidores de la DPP4 y el riesgo de IC, se necesitan más estudios para llevar a cabo esta asociación.
- ¿Cómo mejoran la evolución de la IC los inhibidores del SGLT2?
- Se necesitan más estudios para confirmar si los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo de IC en estados no diabéticos (IC y prediabetes).
- ¿La combinación de inhibidores del SGLT2 y sacubitrilo-valsartán conllevan una diuresis excesiva/hipotensión?
- Los futuros estudios deben abordar los riesgos de la polimedicación en términos de adherencia, reacciones adversas e interacciones, especialmente entre los pacientes vulnerables con IC y DM, como aquellos de edad avanzada o frágiles con múltiples comorbilidades.

9. ARRITMIAS: FIBRILACIÓN AURICULAR, ARRITMIAS VENTRICULARES Y MUERTE SÚBITA CARDIACA

Mensajes clave

- La fibrilación auricular (FA) es común en pacientes con DM y aumenta la mortalidad y la morbilidad.
- Se debe recomendar el cribado de FA en pacientes con DM y edad > 65 años con palpación del pulso o con dispositivos portátiles. La AF siempre debe confirmarse con ECG.
- Se recomienda la anticoagulación para todos los pacientes con DM y FA.
- La muerte súbita cardíaca es más común en pacientes con DM, especialmente mujeres.
- En pacientes con IC y DM, se debe medir regularmente la duración del QRS y la FEVI para determinar la elegibilidad para TRC ± DCI.

9.1. Fibrilación auricular

Un estudio reciente informó de que la DM es un factor independiente del riesgo de FA, especialmente en pacientes jóvenes⁵⁰¹. Diversos factores, como la remodelación autonómica, electromecánica y estructural y la variabilidad glucémica parecen estar implicados en la fisiopatología de la FA en el contexto de DM⁵⁰². La extrasístole auricular también es común en pacientes con DM y podrían predisponerlos a la aparición de FA. Los pacientes con DM tienen un riesgo aumentado de IC aguda en el momento que aparece FA como resultado de la pérdida de contracción auricular y la alteración del llenado del VI⁴²⁷.

Cuando la DM y la FA coexisten, hay un riesgo sustancialmente más alto de muerte por cualquier causa, muerte CV, ACV e IC⁵⁰². Estos descubrimientos indican que el hallazgo de FA identifica a los sujetos con DM que más probablemente se beneficiarían de un tratamiento agresivo de los FRCV. Ya que la FA es asintomática o ligeramente asintomática en una proporción sustancial de los pacientes, el cribado de FA puede recomendarse para pacientes con DM y la FA debe confirmarse con ECG de 12 derivaciones, monitorización con Holter o registro de eventos que demuestren una duración > 30 s.

9.1.1. Diabetes y riesgo de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular

La DM aumenta el riesgo de ACV en la FA paroxística o permanente⁵⁰³. La vigente GPC recomienda considerar el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO), con ACO no antagonistas de la vitamina K (AVK) (NACO: dabigatrán, apixabán, rivaroxabán o edoxabán) o AVK⁵⁰³. La función renal debe evaluarse minuciosamente en pacientes con DM cuando se les prescriban NACO para evitar la sobredosis causada por una eliminación del fármaco disminuida⁵⁰³.

9.2. Arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca

9.2.1. Latidos ventriculares prematuros y taquicardia supraventricular paroxística

Las palpitaciones, los latidos ventriculares prematuros y la taquicardia ventricular (TV) no sostenida son comunes en pacientes con DM. La evaluación diagnóstica y el tratamiento de las arritmias ventriculares no difiere entre pacientes con y sin DM⁵⁰⁴. En pacientes diabéticos con latidos ventriculares prematuros frecuentes y sintomáticos o TV no sostenida, se deb evaluar la presencia de enfermedad cardíaca estructural con ECG de esfuerzo, ecocardiografía, angiografía coronaria o resonancia magnética. El riesgo de eventos cardíacos lo dictan generalmente las cardiopatías preexistentes, más que los latidos ectópicos. Para los pacientes muy sintomáticos con latidos ventriculares prematuros o TV no sostenida, se puede usar los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los fármacos de clase IC (flecainida o propafenona) o la ablación con catéter (en casos de ausencia de cardiopatía estructural) para suprimir las arritmias⁵⁰⁵.

9.2.2. Arritmias ventriculares

El diagnóstico y el tratamiento de la TV o la fibrilación ventricular recuperada es similar para pacientes con y sin DM⁵⁰⁴. El diagnóstico de cardiopatía estructural preexistente generalmente requiere técnicas de imagen y angiografía coronaria si no se puede identificar factores desencadenantes como desequilibrio hidroelectrolítico o infarto agudo. La mayoría de los pacientes con TV o parada cardíaca recuperada sin un factor desencadenante necesitan un DCI para prevenir la muerte súbita^{504,506}.

9.2.3. Muerte súbita cardíaca en la diabetes

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con DM o prediabetes tienen un riesgo aumentado de muerte súbita cardíaca^{507–509}. Las mujeres de cualquier edad tienen menos riesgo de muerte súbita cardíaca que los varones, pero en presencia de DM el riesgo de muerte súbita cardíaca tanto de varones como de mujeres se cuadruplica⁵¹⁰. En el estudio *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM), la DM fue un predictor independiente de mortalidad, incluida la muerte súbita cardíaca, en la IC independientemente de los valores de la FEVI⁴³². En pacientes que ya habían sufrido un IM, la incidencia de muerte súbita cardíaca fue mayor en aquellos con DM⁵¹¹. La incidencia de muerte súbita cardíaca aumentó sustancialmente en pacientes con DM y FEVI < 35%⁵¹¹. Tras un IAM, se debe cuantificar la FEVI de los pacientes, tengan DM o no, para identificar a los candidatos para implante de DCI. En pacientes con IC y DM, se debe medir la anchura del complejo QRS y la FEVI para identificar a los candidatos a TRC ± DCI⁵⁰⁵. Para los pacientes con IC e IC-Fer, los bloqueadores beta, los bloqueadores del SRAA (como sacubitrilo-valsartán) y los ARM están recomendados para reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca.

Las causas de la vulnerabilidad aumentada subyacente a inestabilidad eléctrica en pacientes con DM no están claras y probablemente involucren diversos factores. El control simultáneo

de la glucosa y el ECG ambulatorio han mostrado que la bradicardia y los latidos ectópicos ventriculares y auriculares son más comunes durante la hipoglucemia nocturna en pacientes con DM⁵¹². Esta observación indica un posible mecanismo en el incremento de la tasa de muertes (síndrome de muerte en cama) durante el control glucémico intensivo.

Se cree que la nefropatía, la neuropatía autonómica, el complejo QTc prolongado, la hipoglucemia y las comorbilidades relacionadas con la DM aumentan el riesgo de muerte súbita cardíaca. Basándose en la evidencia disponible, parece que la intolerancia a la glucosa, incluso en la prediabetes, se asocia con el desarrollo progresivo de una gran variedad de anomalías que afectan de forma adversa a la supervivencia y predisponen a la muerte súbita por arritmia. Además de la medición de la FEVI, la identificación de predictores independientes en pacientes con DM no ha evolucionado hasta el punto de que sea posible crear una estratificación del riesgo para la prevención.

Recomendaciones sobre el tratamiento de arritmias en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda anticoagular con NACO antes que con AVK a los pacientes mayores de 65 años con DM, FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2 si no están contraindicados ⁵⁰³	I	A
1. Se recomienda la terapia con DCI para pacientes con IC sintomática (NYHA I o II), FEVI $\leq 35\%$ tras 3 meses de tratamiento médico óptimo y esperanza de vida ≥ 1 año en buen estado funcional 2. Se recomienda tratar con DCI a los pacientes con DM y fibrilación ventricular o TV hemodinámicamente inestable informados en ausencia de causas reversibles o en las 48 h siguientes al IM ⁵⁰⁶	I	A
Se recomiendan los bloqueadores beta para pacientes con DM e IC y tras IAM con FEVI $< 40\%$ para prevenir la muerte súbita cardíaca ⁵¹²	I	A
Se debe considerar el cribado de FA con palpación de pulso en pacientes mayores de 65 años con DM y ECG de confirmación si existen sospechas, ya que la FA aumenta la morbilidad y la mortalidad en la DM ^{501,513–517}	IIa	C
Se debe considerar los anticoagulantes orales de manera individualizada para pacientes de menos de 65 años con DM y FA y sin ningún otro factor de riesgo tromboembólico (puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC < 2) ⁵⁰³	IIa	C
Se debe considerar la evaluación del riesgo de hemorragia (p. ej., puntuación HAS-BLED) en la prescripción de tratamiento antitrombótico a pacientes con FA y DM ⁵⁰³	IIa	C
Se debe considerar el cribado de factores de riesgo de muerte súbita cardíaca, especialmente mediciones de FEVI y antecedentes de IM o IC en la DM	IIa	C
Se debe descartar cardiopatía estructural en pacientes con DM y contracciones ventriculares prematuras frecuentes ⁵⁰⁴	IIa	C
Se debe evitar la hipoglucemia ya que puede desencadenar arritmias	IIa	C

NACO: nuevos anticoagulantes orales no AVK; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), DM, ACV (doble)-enfermedad vascular, edad 65–74 y sexo; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, funciones renal y hepática anormales, ACV, hemorragia, INR lábil, edad > 65 años, drogas o alcohol IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; TV: taquicardia ventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Lagunas en la evidencia

- El papel de los dispositivos portátiles no está bien definido en el diagnóstico domiciliario de la FA y debería comprobarse en ensayos clínicos bien diseñados.
- No se ha comprobado suficientemente el papel de los diversos marcadores no invasivos de muerte súbita cardíaca, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el intervalo QTC, la albuminuria, la hipoglucemia, etc., para usarlos en la toma de decisiones clínicas para la prevención de la muerte súbita.
- No se conoce el impacto de los nuevos fármacos antidiabéticos en la muerte súbita cardíaca.
- No se ha demostrado el tratamiento profiláctico con DCI en pacientes con DM.

10. ENFERMEDAD AÓRTICA Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Mensajes clave

- La EAEI es una complicación común de la DM, con un aumento de la prevalencia con la duración o la coexistencia de otros factores de riesgo de ECV.
- En cualquier estado de la EAEI, la coexistencia de DM se asocia con un peor pronóstico.
- Los pacientes con DM tienen un riesgo más alto de isquemia crónica que amenaza las extremidades (ICAE) como primera manifestación de EAEI, lo que respalda el cribado frecuente con determinación del ITB para un diagnóstico temprano.
- El tratamiento y las indicaciones de distintas estrategias terapéuticas para pacientes con EAEI son similares con y sin DM, aunque las opciones para la revascularización podrían ser peores debido a lesiones difusas o distales.
- El tratamiento de la enfermedad carotídea es similar en pacientes con y sin DM.

10.1. Enfermedad aórtica

Diversos estudios han demostrado un riesgo aumentado de aneurisma aórtico abdominal en pacientes con DM, y su naturaleza no tiene explicación⁵¹⁹. A su vez, los resultados a corto y largo plazo tras una reparación de aneurisma aórtico abdominal son peores en pacientes con DM⁵²⁰. Sin embargo, en ausencia de un estudio específico sobre el cribado de aneurisma aórtico y su tratamiento en pacientes con DM, las recomendaciones para la población general sobre aneurismas aórticos abdominales propuestas en la GPC de 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades aórticas⁵²¹ son válidas para pacientes con DM.

10.2. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Según la GPC de la ESC de 2017 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la EAP⁵²², este término engloba condiciones que afectan a todas las arterias, excepto la aorta y las arterias coronarias e intracraneales.

10.2.1. Epidemiología e historia natural

La EAEI es una complicación vascular frecuente de la DM, y un tercio de los pacientes hospitalizados por EAEI tienen DM⁵²³. La larga duración de la DM, el control glucémico insuficiente, la

coexistencia de FRCV y/u otros daños de órganos diana (p. ej. proteinuria) aumentan la prevalencia de EAEI⁵²³. La EAEI en pacientes con prediabetes es poco frecuente en ausencia de otros factores de riesgo⁵²⁴. En la DM, la EAEI afecta más frecuentemente a las arterias por debajo de la rodilla, lo que reduce las posibilidades de éxito de las opciones de revascularización⁵²³. En la DM, la EAEI se diagnostica comúnmente en un estado avanzado (p. ej., una úlcera que no cura) debido a la neuropatía concomitante con disminución de la sensibilidad al dolor. Todos estos factores aumentan el riesgo de infección de las extremidades⁵²⁵.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con DM suelen presentar formas atípicas de dolor con movilización que no cumplen los criterios clínicos de claudicación intermitente tradicionales⁵²⁶. La ICAE es la presentación clínica de la enfermedad avanzada, caracterizada por dolor isquémico en reposo, que podría no estar presente en pacientes con DM. Alrededor del 50-70% de todos los pacientes con ICAE tienen DM. La GPC de la ESC de 2017 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad arterial periférica propuso la clasificación Wifl: *Wound* (herida); *Ischemia* (isquemia); *Foot Infection* (infección del pie) para estratificar el riesgo de amputación y los beneficios potenciales de la revascularización (tabla 12)⁵²².

10.2.2. Cribado y diagnóstico

El cribado y el diagnóstico temprano son de gran importancia en pacientes con DM. La evaluación clínica incluye anamnesis, evaluación de los síntomas y un examen anual de neuropatías. El ITB es el método actual para la búsqueda de EAEI. Un ITB < 0,90 confirma el diagnóstico de EAEI con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95% en todas las poblaciones⁵²³. Sin embargo, la

precisión del ITB es menor en pacientes con DM (véase más adelante)⁵²⁷. Más allá de la EAEI, un ITB < 0,90 (o > 1,40) se asocia con un riesgo aumentado de muerte y eventos CV (figura 5)⁵²⁸.

Si los síntomas indican EAEI pero el ITB es normal, la sensibilidad se puede mejorar con un ITB tras ejercicio o con el índice dedo gordo del pie-brazo (IDPB) en reposo^{522,529}. Con claudicación intermitente, la ergometría en cinta sin fin puede ayudar en la evaluación de la distancia recorrida. Un ITB > 1,40 se relaciona la mayoría de las veces con calcinosis de la capa media, pero se asocia con EAEI en el 50% de los casos⁵³⁰. Otras pruebas son útiles para el diagnóstico de EAEI en presencia de calcinosis de la capa media incluyen el análisis de las ondas Doppler en las arterias del tobillo o el IDPB, que puede ser útil porque la calcinosis de la capa media apenas afecta a las arterias digitales. Un IDPB < 0,70 diagnostica EAEI⁵²⁹.

El valor de las técnicas de imagen dobles como método de primera línea para la confirmación de EAEI⁵²², la angio-TC y la resonancia magnética en la revascularización planeada y otras pruebas de imagen más detalladas se describen en profundidad en la GPC de la ESC de 2017 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad arterial periférica⁵²².

10.2.3. Tratamiento de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores en la diabetes

El tratamiento médico de la EAEI en pacientes con DM no es significativamente distinto del recomendado para pacientes con ECV en general (véanse las secciones 5 y 6). Los principales resultados del ensayo COMPASS informaron del beneficio con: a) rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día junto con AAS 100 mg 1 vez al día frente a b) rivaroxabán 5 mg 2 veces al día o c) AAS 100 mg 1 vez al día en 27.395 pacientes con ECV aterosclerótica estable, lo que

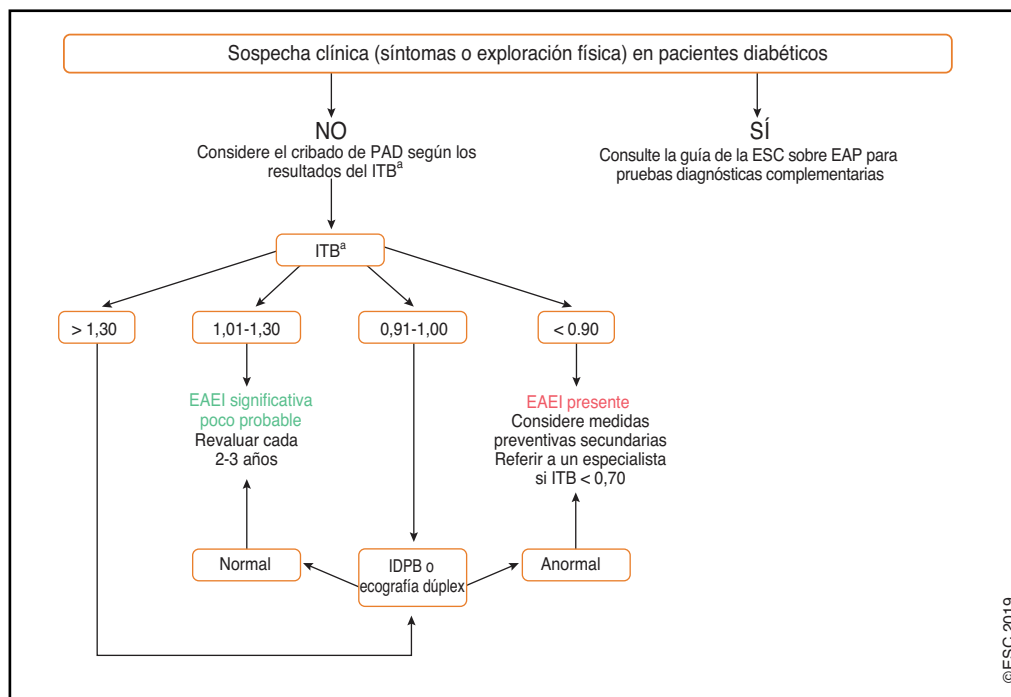


Figura 5. Búsqueda de enfermedad arterial de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos. DM: diabetes mellitus; ESC: Sociedad Europea de Cardiología IDPB: Índice dedo gordo del pie-brazo.

^aLas pruebas de ITB deben llevarse a cabo tras el diagnóstico de la DM y, más adelante, tras 10 años si los resultados de la prueba inicial eran normales (puede considerarse cada 5 años tras el diagnóstico si existen otros factores de riesgo, como el tabaquismo). Los síntomas de los pacientes se deben evaluar cada año y se deben comprobar los pulsos. Las pruebas de ITB se proponen en ausencia de sospecha clínica de EAP.

^bEn el caso de obtener resultados en el límite de la normalidad (p. ej., 0,89), repita la medición y haga la media de los resultados para aumentar la exactitud. Si existe la posibilidad de IDPB, este se puede llevar a cabo junto con el ITB.

Tabla 12Evaluación del riesgo de amputación: la clasificación Wifl⁵²²

Puntuación	Herida	Isquemia			Infección del pie
		ITB	Presión en el tobillo	Presión en el dedo gordo del pie o cPO ₂	
0	Sin úlcera (dolor isquémico en reposo)	≥ 0,80	>100	≥ 60	Sin síntomas/signos de infección
1	Úlcera pequeña y superficial (distal a la pierna o al pie), sin gangrena	0,60-0,79	70-100	40-59	Infección local que solo afecta a la piel y el tejido subcutáneo
2	Úlcera profunda (hueso, articulación o tendón descubierto) ± aparición de gangrena limitada a los dedos gordos del pie	0,40-0,59	50-70	30-39	Infección local que afecta a los tejidos más profundos que la piel/subcutáneos
3	Úlcera extendida, pérdida total del grosor de la piel del talón ± gangrena extendida	<0,4	<50	>30	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Riesgo de amputación en 1 año																	
Riesgo estimado de amputación en 1 año para cada una de las combinaciones																	
	Isquemia - 0				Isquemia - 1					Isquemia - 2				Isquemia - 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	H	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

ITB: índice tobillo-brazo; DM: diabetes mellitus; fl: foot Infection; H: high risk; L: low risk; M: moderate risk; EAP, TcPO₂: medición de la presión transcutánea de oxígeno, VL: very low risk; W: wound; Wifl: Wound, Ischaemia, and foot Infection.

señaló una reducción significativa de la variable principal de muerte CV, ACV o IM, y terminó con el ensayo³⁴². En un subestudio de 7.240 pacientes con EC o EAEI con un seguimiento medio de 23 meses (el 44% con DM), los mayores efectos adversos en las extremidades, incluidas las amputaciones, disminuyeron significativamente con el tratamiento combinado (HR = 0,54; p = 0,0037)⁵³¹. Estos beneficios se observaron a expensas de un mayor riesgo hemorrágico (HR = 1,61; p = 0,0089). La reducción significativa de efectos adversos en las extremidades en este subestudio de COMPASS plantea la posibilidad de una nueva pauta terapéutica para mejorar las complicaciones de EAEI en pacientes con alto riesgo vascular^{532,533}.

Los pacientes con claudicación intermitente deberían participar en programas de entrenamiento (> 30-45 min, al menos 3 veces por semana), ya que el ejercicio intenso y frecuente mejora la distancia recorrida, aunque se aprecian beneficios menos pronunciados en pacientes con DM⁵³⁴.

En pacientes con ICAE, el control glucémico estricto se asocia con mejoras en los desenlaces clínicos de las extremidades^{535,536}. Sin embargo, la revascularización debe intentarse siempre que sea posible y debe considerarse la amputación solo cuando las opciones de revascularización fracasen⁵²². La revascularización también se debe considerar en caso de claudicación grave/limitante. Con respecto a la elección de la modalidad de revascularización, se remite al lector a la GPC dedicada a este tema⁵²². No se ha llevado a cabo un estudio específico sobre estrategias de revascularización para pacientes con DM; sin embargo, una revisión de 56 estudios que incluyeron a pacientes diabéticos indica mayores tasas de conservación de extremidades tras la revascularización (un 78-85% tras 1 año) en comparación con enfoques conservadores⁵³⁷.

10.3. Enfermedad arterial carotídea

La tromboembolia originada en una estenosis carotídea es el mecanismo subyacente al 10-15% de todos los ACV. En resumen, la enfermedad arterial carotídea debe descartarse rápidamente en

todos los pacientes que presenten accidente isquémico transitorio o ACV. No hay evidencia de que el cribado carotídeo mejore los desenlaces clínicos en pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular, por lo que el cribado sistemático no se recomienda.

La enfermedad carotídea asintomática se trata frecuentemente de manera conservadora y se realiza un seguimiento del paciente con una ecografía dúplex. La revascularización carotídea se debe considerar en pacientes asintomáticos en presencia de 1 o más indicadores de riesgo de ACV (accidente isquémico transitorio/ACV anterior, infarto silente homolateral, progresión de la estenosis o placas de alto riesgo) y si la tasa de ACV o muerte perioperatoria es < 3% y la esperanza de vida del paciente es > 5 años⁵²².

En pacientes sintomáticos, la revascularización carotídea está indicada si la estenosis es > 70% y debe considerarse si es > 50% asumiendo que la tasa de ACV o muerte perioperatoria sea < 6%⁵²².

La comparación en ECCA de endarterectomía frente a implante de *stent* carotídeo en el proceso perioperatorio ha demostrado un exceso de ACV leves con el implante de *stent* carotídeo y más episodios de isquemia miocárdica y parálisis del nervio craneal con la endarterectomía. En el posoperatorio, ambos tratamientos ofrecieron protección similar contra los ACV recurrentes y tienen tasas de reintervención similares⁵³⁸. La endarterectomía sigue siendo el procedimiento habitual, mientras que el *stent* puede considerarse una alternativa para pacientes con alto riesgo de endarterectomía⁵²².

Respecto al impacto de la DM en la revascularización carotídea, un metanálisis de 14 estudios observacionales con 16.264 sujetos mostró que los pacientes diabéticos tienen un riesgo más alto de ACV perioperatorio y muerte⁵³⁹. El *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST) fue el único en el que se comparó la endarterectomía carotídea frente al implante de *stent* carotídeo y logró la participación de los suficientes pacientes diabéticos (n = 759) para realizar un análisis de subgrupos. Aunque las tasas de estenosis eran bajas 2 años después del implante del *stent* carotídeo (6,0%) y la endarterectomía carotídea (6,3%), la DM fue un predictor de reestenosis con ambas técnicas⁵⁴⁰.

Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad arterial periférica en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Enfermedad carotídea		
Se recomienda implementar el mismo estudio diagnóstico y las mismas opciones de tratamiento (conservador, quirúrgico o endovascular) para pacientes con enfermedad carotídea con y sin DM	I	C
Diagnóstico de EAEI		
El cribado anual de EAEI está indicado, con evaluación clínica/medición del ITB	I	C
Se recomienda instruir sobre cuidados de los pies a los pacientes diabéticos y, en especial, aquellos con EAEI incluso si es asintomática. Son obligados el reconocimiento temprano de la pérdida de tejido o infección y la consecuente derivación a un equipo multidisciplinario ^c para mejorar la conservación de la extremidad ⁵²²	I	C
Un ITB < 0,90 confirma el diagnóstico de EAEI independientemente de los síntomas. En caso de síntomas, se recomiendan más pruebas de evaluación, incluida una ecografía dúplex	I	C
En el caso de un ITB elevado (> 1,40), están indicadas otras pruebas no invasivas, como la medición del IDBP o ecografía dúplex	I	C
La ecografía dúplex está indicada como la técnica de imagen de primera línea en la evaluación de la anatomía y el estado hemodinámico de las arterias de las extremidades inferiores	I	C
La angiografía por TC o resonancia magnética está indicada en caso de EAEI cuando se considere la revascularización	I	C
En caso de síntomas que indiquen claudicación intermitente con ITB normal, se debe considerar una ergometría en cinta sin fin y un ITB tras el ejercicio ⁵²²	IIa	C
En pacientes con DM e ICAEI con lesiones por debajo de la rodilla, se debe considerar la angiografía, incluida angiografía del pie que muestre el relleno de vasos distales, antes de la revascularización	IIa	C
Tratamiento de la EAEI		
Para pacientes con DM y EAEI sintomática, se recomienda tratamiento antiagregante plaquetario ⁵⁴¹	I	A
Para pacientes con DM, EAEI y riesgo CV muy alto ^d , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 dg/ml) o una reducción del cLDL ≥ 50% ^{200,201,210}	I	B
Para los pacientes con DM e ICAEI, se recomienda la evaluación del riesgo de amputación: para este propósito, es útil la puntuación Wifl ^{494,522,c}	I	B
En caso de ICAEI, la revascularización está indicada siempre que sea posible para salvar la extremidad ⁵⁴²	I	C
Para pacientes con DM e ICAEI, se debería considerar el control glucémico óptimo para mejorar los resultados en los pies	IIa	C
Para pacientes con DM y EAEI crónica y sintomática sin alto riesgo de hemorragia, se debe considerar una combinación de una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg 2 veces al día) y AAS (100 mg 1 vez al día) ^{531,f}	IIa	B

AAS: ácido acetilsalicílico; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades; IDBP: índice dedo gordo del pie-brazo; ITB: índice tobillo-brazo; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; Wifl: Wound (herida); Ischemia (isquemia); Foot Infection (infección del pie).

^aClase de recomendación

^bNivel de evidencia

^cInclusión de especialistas en diabetes y vasculatura.

^dVéase la tabla 7.

^eVéase la tabla 12.

^fEl alto riesgo de hemorragia se define como antecedentes de hemorragia cerebral o ictus isquémico, de otras afecciones intracerebrales, hemorragias gastrointestinales o anemia debidas a una posible pérdida de sangre gastrointestinal, otras afecciones gastrointestinales asociadas con un aumento del riesgo de hemorragia, insuficiencia renal, diátesis hemorrágica o coagulopatías, edad muy avanzada o fragilidad, insuficiencia renal que requiera diálisis con una TFGe < 15 ml/min/1,72 m²

Lagunas en la evidencia

- No se ha evaluado adecuadamente la regularidad y el modo de cribado vascular en la DM.
- El uso de tratamientos antitrombóticos en diferentes fases clínicas apenas se ha abordado.
- Se necesitan ensayos específicos para ayudar a los clínicos a escoger distintas estrategias farmacológicas según la presencia de EAP.

11. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA DIABETES

Mensajes clave

- La ERC se asocia con una alta prevalencia de ECV y debería considerarse en el grupo con mayor riesgo y tratar los factores de riesgo.
- El cribado de enfermedad renal en pacientes con DM requiere determinar la creatinina sérica para permitir la determinación de la TFGe y pruebas de excreción urinaria de albúmina.
- La optimización glucémica y el control de la PA podrían ralentizar el declive de la función renal.
- IECA y ARA-II son los antihipertensivos preferidos para pacientes con albuminuria.
- Las reducciones terapéuticas de la albuminuria se asocian con «nefroprotección».
- Los datos de recientes estudios de resultados clínicos sobre seguridad CV indican que los inhibidores del SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1 podrían proporcionar nefroprotección.
- En el ensayo CREDENCE, la canagliflozina redujo el riesgo relativo de la variable principal renal en un 30% frente a placebo.

La aparición de ERC en el contexto de DM es un gran problema de salud, asociado con el riesgo más alto de ECV²³, y por lo tanto debería tratarse en consonancia. La ERC se define como una reducción en la TFGe a < 60 ml/min/1,73 m² o proteinuria persistente (p. ej., cociente albúmina:creatinina > 3 mg/mmol/l) ≥ 90 días. El sistema de clasificación más usado, desarrollado por *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, estratifica a los pacientes según su TFGe (estado «G») y su excreción de albúmina (estado «A») de forma bidimensional (tabla 13)⁵⁴³. El control de la DM debería incluirse en la evaluación de la función renal a través de pruebas en sangre y orina para determinar la TFGe y el cociente albúmina:creatinina respectivamente. Aproximadamente el 30% de los pacientes con DM1 y el 40% de aquellos con DM2 contraerán ERC⁵⁴⁴. Una disminución de la TFGe complica el control glucémico y aumenta los riesgos de efectos adversos inducidos por fármacos tales como la hipoglucemia⁵⁴⁵.

11.1. Abordaje y tratamiento

11.1.1. Control glucémico

La mejora de la glucemia podría reducir el riesgo de la progresión de nefropatías⁵⁴⁶, pero es más complejo en la nefropatía

Tabla 13Clasificación de la enfermedad renal crónica según la tasa de filtrado glomerular estimada y la albuminuria⁵⁴³

TFGe (ml/min/1,73 m ²)	Categorías de albuminuria (cociente albumina:creatinina urinario)			
	A1 (< 3 mg/mmol)	A2 (3–30 mg/mmol)	A3 (> 30 mg/mmol)	
G1 (≥90)	Sin ERC	G1 A2	G1 A3	Aumento del riesgo ↓
G2 (60–89)	Sin ERC	G2 A2	G2 A3	
G3a (45–59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30–44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15–29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
	Aumento del riesgo →			

Verde: riesgo bajo, Amarillo: riesgo medio, Naranja: riesgo alto, Rojo: riesgo muy alto, ERC: enfermedad renal crónica, TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

diabética porque una disminución en la TFGe restringe el uso de diversos hipolipemiantes orales⁵⁴⁵. Por ejemplo, aunque la metformina es útil y posiblemente beneficiosa en los estadios 1–3 de la ERC, un estudio observacional en Taiwán informó de un aumento del 35% de muertes de pacientes tratados con metformina en estadio 5 de la ERC, un descubrimiento que no se ha replicado con otros fármacos hipoglucemiantes. Así pues, la metformina debería usarse con precaución a medida que la TFGe disminuye y se acerca a 30 ml/min/1,73 m². La acumulación de las sulfonilureas, de eliminación renal, podría aumentar la posibilidad de hipoglucemia⁵⁴⁷. A medida que la función renal se deteriora, el uso de insulina en lugar de tratamientos orales puede ayudar a conseguir un mejor control glucémico, particularmente en pacientes cercanos al tratamiento sustitutivo de la función renal. Los agonistas del receptor de GLP-1 liraglutida, dulaglutida y semaglutida pueden administrarse hasta con una TFGe > 15 ml/min/1,73 m².

11.1.2. Nuevas estrategias de protección renal

Los datos sobre las variables renales compuestas en estudios de resultados clínicos sobre seguridad CV recientes indican que algunos de los antihiper glucémicos orales más nuevos tienen efectos beneficiosos en los riñones. En estudios de resultados clínicos sobre seguridad CV se ha informado de nefroprotección con 2 agonistas del receptor de GLP-1 (liraglutida¹⁷⁶ y semaglutida²⁹⁹) y 3 inhibidores del SGLT2 (empagliflozina⁵⁴⁸, canagliflozina³⁰⁹ y dapagliflozina³¹¹). Estos ensayos no incluyeron a pacientes con ERC avanzada y la nefroprotección no era el objetivo en estudio. En respuesta a estos resultados preliminares, se han iniciado diversos estudios para investigar los efectos en los riñones (DAPA-CKD [clinicaltrials.gov ID: NCT03036150], EMPA-Kidney⁵⁴⁹ y CREDENCE⁵⁵⁰). El ensayo *The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*³¹³ asignó a pacientes con DM2 y TFGe entre 30 y < 90 ml/min/1,73 m² (cociente albúmina:creatinina urinario, 33,9–565 mg/mmol) a canagliflozina 100 mg/día o placebo. El comité de seguridad detuvo prematuramente el ensayo después de que un análisis interno demostrase superioridad. Se siguió a un total de 4.401 pacientes durante 2,6 años y el riesgo relativo del objetivo primario (un compuesto de insuficiencia renal terminal, un aumento del doble de la creatinina sérica o muerte renal o CV) se redujo en un 30% (43,2 frente a 61,2/1.000 pacientes-años; p = 0,00001). Todos los objetivos secundarios, incluidos el compuesto de muerte CV u hospitalización por IC, el compuesto de muerte CV, IM o ACV y el análisis de hospitalización por IC solo, demostraron los beneficios significativos de la canagliflozina. Estos

hallazgos en la población con alto riesgo de pacientes con DM2 e insuficiencia renal validan las observaciones derivadas de los objetivos secundarios en los de estudios de resultados clínicos sobre seguridad CV y confirman la evidencia de los inhibidores del SGLT2 en el tratamiento de la DM, la ERC y la ECV asociada. El ensayo CREDENCE también demostró que el inhibidor del SGLT2 canagliflozina podría usarse con beneficios hasta una TFGe de 30 ml/min/1,73 m².

Recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento de la ERC en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cribado anual de enfermedad renal de los pacientes con DM determinando la TFGe y el cociente albumina:creatinina urinaria ⁵⁴³	I	A
Se recomienda un control de la glucosa estricto con un objetivo de HbA _{1c} (< 7,0 o < 53 mmol/mol) para disminuir las complicaciones vasculares en pacientes con DM ^{145–149}	I	A
Se recomienda tratar a los pacientes con hipertensión y DM de manera individualizada, con un objetivo de PAS de 130 y < 130 mmHg si se tolera, pero no < 120 mmHg. En pacientes mayores de 65 años, el objetivo de PAS está en el intervalo de 130–139 mmHg ^{155,159,181–183}	I	A
Se recomienda un bloqueador del SRAA (IECA o ARA-II) para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con DM, especialmente en presencia de proteinuria, microalbuminuria o hipertrofia del VI ^{167–170}	I	A
El tratamiento con un inhibidor del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) se asocia con menor riesgo de enfermedades renales y se recomienda si la TFGe está entre 30 y < 90 ml/min/1,73 m ² ^{306,311,313,496}	I	B
El tratamiento con los agonistas del receptor de GLP-1 liraglutida y semaglutida se asocia con menos riesgo de los objetivos renales y, si la TFGe es > 30 ml/min/1,73 m ² , debería considerarse en el tratamiento de la DM ^{176,299}	Ila	B

VI: ventrículo izquierdo; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan más ensayos clínicos sobre los efectos de los antagonistas del receptor de GLP-1 en los riñones de pacientes con DM.

- Queda por determinar si la nefroprotección mostrada en el ensayo CREDENCE es un efecto de clase de los inhibidores del SGLT2 o es específica de la canagliflozina.

12. RECOMENDACIONES SOBRE LA ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE

Mensajes clave

- Los programas estructurados de formación en grupos mejoran los conocimientos sobre la enfermedad y el control glucémico y empoderan a los pacientes con DM.

12.1. Aspectos generales

El apoyo individualizado a los pacientes para alcanzar y mantener los cambios en su estilo de vida utilizando objetivos terapéuticos y estrategias definidas sigue siendo un reto importante⁵⁵¹. Por ejemplo, el 33–49% de los pacientes con DM no logran los objetivos de control glucémico, de colesterol o de PA, y un porcentaje menor logra los 3 objetivos⁵⁵². Aunque un amplio abanico de estudios ha documentado los efectos de la formación en los autocuidados y de los programas de apoyo a los pacientes en la evolución de la DM, así como en la ECV por separado, la evidencia que respalda el mejor enfoque para llevar a cabo intervenciones formativas y de autocuidados centradas en la DM y la ECV es escasa. Un enfoque centrado en el paciente se considera una buena forma de ayudarle a afianzar sus capacidades para los autocuidados requeridos por su enfermedad⁵⁵³ y debería ser también la base de las interacciones entre el profesional y los pacientes con DM y ECV.

Los cuidados centrados en el paciente son un enfoque que facilita el control compartido y el proceso de toma de decisiones entre el paciente y los profesionales sanitarios. Enfatiza la atención en la persona y en su experiencia de la enfermedad dentro de un contexto social, en lugar de en su enfermedad o sistema de órganos, y desarrolla una alianza terapéutica entre el paciente y el profesional sanitario⁵⁵⁴. Se trata también de una estrategia de cuidados que es respetuosa y responde a las preferencias, las necesidades y los valores del paciente⁵⁵⁵ y sitúa al paciente como un «principio activo» en el centro del cuidado que trabaja en colaboración con los profesionales de la salud. Existen distintos enfoques sobre cómo integrar los cuidados centrados en el paciente. Uno de ellos está formado por 6 componentes interactivos, entre los que se incluye la validación de las experiencias del paciente, la consideración de un contexto más amplio en el que se experimenta la enfermedad, el trabajo hacia un entendimiento mutuo entre los profesionales de la salud y los pacientes, la participación en la promoción de la salud, la involucración en enfoque colaborativo entre el profesional de la salud y el paciente, y una actitud realista ante los objetivos⁵⁵⁶. Además, es más probable que los pacientes de una clase socioeconómica baja tengan DM⁵⁵⁷ y ECV⁵⁵⁸. El poco conocimiento básico relacionado con la salud es una gran barrera a la prevención y el tratamiento de enfermedades y a los desenlaces positivos. Es importante prestar atención al conocimiento básico en las relaciones entre profesional de la salud y paciente, especialmente aquellos con DM y ECV⁵⁵⁹.

Las consecuencias de la formación y las estrategias de autocuidados se han evaluado tanto en la evolución de la DM como en factores de riesgo de ECV. Una revisión sistemática que incluía a pacientes con DM descubrió que la educación a través de programas con estrategias definidas tuvo como resultado mejoras clínicas importantes en el control glucémico, el conocimiento sobre DM, las cifras de triglicéridos, la PA, la reducción de la

medicación y el autocuidado durante 12–14 meses. Los beneficios en 2–4 años, como la disminución de la retinopatía diabética, fueron más aparentes cuando las clases grupales se impartían anualmente⁵⁶⁰. Una reseña sistemática con metanálisis demostró que los programas de formación de los pacientes con estrategias definidas sobre autocuidados en la DM redujeron la HbA_{1c}, la GPA y el peso corporal y mejoraron los conocimientos sobre la DM, las habilidades de autocuidados y el empoderamiento⁵⁶¹. Otro estudio comparó la efectividad de intervenciones estructuradas en grupos con intervenciones estructuradas individuales o los cuidados generales para pacientes con DM. Los resultados favorecieron las reducciones de la HbA_{1c} en las intervenciones estructuradas en grupos en comparación con los controles⁵⁶². Los estudios sobre los programas de autogestión de cuidados indican que son rentables a largo plazo⁵⁶³.

Once estudios evaluaron las estrategias de empoderamiento, incluyendo las consultas individuales, las llamadas telefónicas, las sesiones en línea y el uso de folletos. Las variables incluyeron los valores de HbA_{1c}, la autoeficacia, el grado de conocimientos sobre la DM y la calidad de vida. Además, algunos de los estudios evaluaron las variables secundarias en forma de factores de riesgo de ECV. Estos estudios se llevaron a cabo tanto en pacientes con DM1 como en pacientes con DM2 en atención primaria y secundaria. Las mejoras con estrategias de empoderamiento individuales se apreciaron en la autoeficacia, el grado de conocimientos sobre la DM y la calidad de vida. Sin embargo, no se encontró una mejora estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c}⁵⁶⁴.

Los pacientes con prediabetes se benefician de intervenciones estructuradas de empoderamiento y formación sobre el estilo de vida para reducir la progresión a DM2^{565–567}, y se ha informado de efectos beneficiosos en los factores de riesgo de ECV tales como la PA y el colesterol total^{82,568}. El *Diabetes Prevention Program* muestra la evidencia más fuerte para la prevención de la DM en pacientes con prediabetes⁵⁶⁹.

Cuatro ECCA incluidos en una revisión sistemática evaluaron la efectividad de las intervenciones sobre autocuidados más un programa de rehabilitación cardíaca intensivo en pacientes con DM tras un SCA. La revisión concluyó que actualmente no hay evidencia que respalde la efectividad de las intervenciones combinadas en la promoción de los autocuidados en los resultados clínicos, psicológicos y conductuales⁵⁷⁰. En pacientes sometidos a ICP, un estudio retrospectivo demostró que los pacientes con DM se benefician de la rehabilitación cardíaca en muerte por cualquier causa en grado similar que aquellos sin DM⁵⁷¹. Sin embargo, también han informado de que la adherencia de los pacientes con DM a la rehabilitación cardíaca es baja^{571,572}.

Recomendaciones para los cuidados centrados en el paciente diabético

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan los programas estructurados de formación en grupos para que los pacientes con DM mejoren el conocimiento sobre la DM, el control glucémico, el tratamiento de la enfermedad y el empoderamiento del paciente ^{560–562}	I	A
Se recomiendan los cuidados centrados en el paciente para facilitar el control compartido y el proceso de toma de decisiones en el contexto de las prioridades y los objetivos del paciente ^{553,554,573}	I	C
Se debería considerar facilitar estrategias de empoderamiento individuales para mejorar la autoeficacia, el autocuidado y la motivación en pacientes con DM ^{564,574–579}	IIa	B

DM: diabetes mellitus.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan más estudios para determinar los efectos de los programas de formación estructurados, tanto grupales como individuales, en los factores de riesgo de ECV.
- Se desconocen las consecuencias en las complicaciones microvasculares y macrovasculares de las intervenciones centradas en el paciente.
- Se necesitan más estudios para desarrollar intervenciones de autocuidado combinadas robustas, incluida la rentabilidad de las evaluaciones de las intervenciones de DM y ECV. Los estudios futuros deberían comparar distintas

formas de implementar estrategias de empoderamiento individuales.

- Se deben explorar los obstáculos para la rehabilitación cardíaca en pacientes con ECV y DM concomitante y los futuros estudios prospectivos deberían investigar el beneficio de los programas de rehabilitación cardíaca.
- La adherencia de distintos grupos étnicos a los programas de empoderamiento requiere evaluación.
- Deberían explorarse las posibles diferencias entre varones y mujeres respecto a la implantación óptima de los cuidados centrados en el paciente, la formación estructurada y los programas de autocuidados.

13. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Diagnósticos de trastornos del metabolismo de la glucosa		
Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que el cribado de una posible DM2 en pacientes con ECV se inicie con HbA _{1c} y GPA y que se añada un TTOG si los valores de HbA _{1c} y GPA no son concluyentes ^{13–18}	I	A
Se recomienda el uso del TTOG para diagnosticar IG ^{2–4,16–22}	I	A
Se recomienda el diagnóstico de DM se base en HbA _{1c} /GPA o en TTOG en caso de dudas ^{1–4,9,10,16–22}	I	B
Uso de pruebas de laboratorio, ECG y técnicas de imagen para la evaluación del riesgo CV en pacientes con DM		
Se recomienda la determinación sistemática de la microalbuminuria para identificar a pacientes con riesgo de disfunción renal o con riesgo muy alto de ECV futura ^{27,38}	I	B
Se recomienda ECG en reposo para pacientes diabéticos con hipertensión diagnosticada o ECV sospechada ^{38,39}	I	C
No se recomienda la medición por ecografía del grosor íntima-media carotídeo para el cribado del riesgo CV ^{62,73,78}	III	A
No se recomienda la evaluación sistemática de los biomarcadores circulantes para la estratificación del riesgo CV ^{27,31,35–37}	III	B
No se recomienda el uso de las puntuaciones de riesgo desarrolladas para la población general en la evaluación del riesgo CV en la DM	III	C
Modificaciones en el estilo de vida en la diabetes y la prediabetes		
Se recomienda el abandono del tabaquismo apoyado por recomendaciones estructuradas para todos los pacientes diabéticos y prediabéticos ^{27,117}	I	A
Se recomienda la intervención en el estilo de vida para retrasar o prevenir la conversión de la prediabetes (p. ej., IG) a DM2 ^{85,86}	I	A
Se recomienda una reducción de la ingesta calórica para reducir el exceso de peso corporal para los pacientes con prediabetes y DM ^{82,83,89,90,c}	I	A
Se recomienda la actividad física de moderada a vigorosa, especialmente una combinación de entrenamiento aeróbico y resistencia, durante ≥ 150 min/semana para la prevención y el control de la DM, a no ser que haya contraindicaciones como comorbilidades graves o una esperanza de vida disminuida ^{110–113,119,d}	I	A
No se recomiendan los suplementos vitamínicos o de micronutrientes para reducir el riesgo de DM o ECV en la DM ^{79,120}	III	B
Control glucémico en la DM		
Se recomienda un control glucémico estricto, con un objetivo de HbA _{1c} lo más cercano posible al normal (7,0% o < 53 mmol/mol) para disminuir las complicaciones microvasculares en la DM ^{145–149}	I	A
Se recomienda que los objetivos de HbA _{1c} estén individualizados según la duración de la DM, las comorbilidades y la edad ^{122,150}	I	C
Se recomienda evitar las hipoglucemias ^{136,139,140,151}	I	C
Tratamiento de la PA en pacientes con DM y prediabetes		
Objetivos de tratamiento		
Se recomienda el tratamiento con antihipertensivos para pacientes con DM cuando la PA en consulta sea > 140/90 mmHg ^{155,178–180}	I	A
Se recomienda el tratamiento individualizado de los pacientes con DM e hipertensión. El objetivo de PA es una PAS reducida a 130 mmHg y < 130 si se tolera, pero no < 120 mmHg. En pacientes mayores de 65 años, el intervalo de PAS es 130–139 mmHg ^{155,159,160,181–183}	I	A
Se recomienda un objetivo de PAD < 80 mmHg pero no < 70 mmHg ¹⁶⁰	I	C
Tratamiento y evaluación		
Se recomiendan cambios en el estilo de vida (pérdida de peso si hay sobrepeso, actividad física, restricción del consumo de alcohol y sodio, aumento del consumo de frutas [p. ej., 2–3 raciones], verduras [p. ej., 2–3 raciones] y productos lácteos bajos en grasas) para los pacientes con DM o prediabetes e hipertensión ^{161–163,166}	I	A
Se recomienda un bloqueador del sistema SRAA para el tratamiento de la hipertensión, especialmente si hay microalbuminuria, albuminuria, proteinuria o hipertrofia ventricular izquierda en la DM ^{167–170}	I	A
Se recomienda que el tratamiento se inicie con una combinación de bloqueador del SRAA con un bloqueador de los canales del calcio o un diurético tiazídico o similar ^{167–171}	I	A

(Continuación)

Tratamiento de la dislipemia con hipolipemiantes		
Objetivos		
Para pacientes con DM2 y riesgo CV moderado, se recomienda un objetivo de cLDL < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) ^{210–212,e}	I	A
Para pacientes con DM2 y riesgo CV alto ^e , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción ≥ 50% ^{210–212,f}	I	A
Para pacientes con DM2 y riesgo CV muy alto ^e , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) o una reducción ≥ 50% ^{200,201,210,f}	I	B
Para pacientes con DM2, se recomienda un objetivo secundario de colesterol no unido a HDL < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) y de 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) para los pacientes con muy alto riesgo CV ^{213,214}	I	B
Tratamiento		
Se recomiendan las estatinas como el tratamiento hipolipemiente de primera elección para pacientes diabéticos con cifras de cLDL altas. La administración de estatinas está definida por el perfil de factores de riesgo CV del paciente y de las recomendaciones de cLDL (o no unido a HDL) ¹⁸⁷	I	A
Se recomienda el tratamiento combinado con ezetimiba si no se logra el objetivo de cLDL ^{200,201}	I	B
Se recomienda un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con muy alto riesgo CV y cLDL persistentemente elevado a pesar de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, en combinación con ezetimiba, o en pacientes con intolerancia a las estatinas ^{203–206}	I	A
No se recomiendan las estatinas para mujeres en edad fértil ^{189,190}	III	A
Tratamiento antiagregante plaquetario en la prevención primaria de la DM		
No se recomienda el AAS en la prevención primaria de pacientes con DM y riesgo CV moderado ^e	III	B
Tratamientos hipoglucemiantes en la DM		
SGTL2		
Se recomiendan la empagliflozina, la canagliflozina, o la dapagliflozina para pacientes con DM2 y riesgo CV alto/muy alto para reducir eventos CV ^{306,308,309,311,e}	I	A
Se recomienda la empagliflozina para reducir el riesgo de muerte en pacientes con DM2 y ECV ³⁰⁶	I	B
Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1		
Se recomiendan la liraglutida, la semaglutida o la dulaglutida para reducir el riesgo de eventos CV en pacientes con DM2 y ECV o riesgo CV alto/muy alto ^{176–300,302,303,e}	I	A
Se recomienda la liraglutida para reducir el riesgo de muerte en pacientes con DM2 y ECV o riesgo CV alto/muy alto ^{176,e}	I	B
Tiazolidinedionas		
No se recomiendan las tiazolidinedionas para pacientes con IC	III	A
Inhibidores de la DPP4		
No se recomienda la saxagliptina en pacientes con DM2 y alto riesgo de IC ²⁹¹	III	B
Tratamiento de pacientes con DM, SCA o EC crónica		
Los IECA o ARA-II están indicados para la EC para reducir el riesgo de eventos CV en la DM ^{326,345–347}	I	A
Se recomienda el tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de eventos CV en la DM ^{211,348}	I	A
Se recomienda una dosis de AAS 75–160 mg/día como prevención secundaria para pacientes con DM ³⁴⁹	I	A
Se recomienda el tratamiento con inhibidores del receptor plaquetario P2Y ₁₂ , ticagrelor o prasugrel en la DM con SCA durante 1 año con AAS y para los pacientes sometidos a ICP o CABG ^{350,351}	I	A
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones en pacientes que reciben TAPD o anticoagulantes orales en monoterapia y tienen un riesgo alto de hemorragias gastrointestinales ^{253,336,352}	I	A
Se recomienda el clopidogrel como tratamiento antiagregante plaquetario alternativo en caso de intolerancia al AAS ³⁵³	I	B
Revascularización coronaria en pacientes con DM		
Se recomienda implementar las mismas técnicas de revascularización (p. ej., SFA y acceso radial para ICP, y el uso de la arteria mamaria interna izquierda como injerto para CABG) en pacientes con y sin DM ³⁴⁴	I	A
Se recomienda comprobar la función renal si los pacientes han tomado metformina inmediatamente antes de una angiografía y suspender la metformina si la función renal deteriora	I	C
Tratamiento de la IC en pacientes con DM		
Los IECA y los bloqueadores beta están indicados para pacientes sintomáticos con IC-Fer y DM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{458,461,473–476,497}	I	A
Los ARM están indicados para pacientes con IC-Fer y DM que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y bloqueadores beta para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{465,466}	I	A
Se recomienda el tratamiento con dispositivos DCI, TRC y TRC-D en la DM, así como para la población general con IC ^{479–481}	I	A
Los ARA-II están indicados para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de pacientes con IC-Fer y DM que no toleran los IECA ^{457,459,460}	I	B
El sacubitrilo-valsartán está indicado en lugar de los IECA para reducir el riesgo de hospitalización y muerte de pacientes con IC-Fer y DM que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA, bloqueadores beta y ARM ^{421,471}	I	B

(Continuación)

Se recomiendan los diuréticos para pacientes con IC-FEC, IC-FEm, IC-FEr o signos o síntomas de retención de fluidos para mejorar los síntomas ⁴⁷⁸	I	B
La revascularización con cirugía CABG ha demostrado beneficios similares para la reducción del riesgo de muerte a largo plazo en pacientes con IC-FEr sin DM y se recomienda para pacientes con EC de 2 o 3 vasos, incluida la estenosis significativa en la DA ⁴⁸²	I	B
No se recomienda el aliskireno (un inhibidor directo de la renina) para pacientes con IC-FEr y DM debido a un alto riesgo de hipotensión, deterioro de la función renal, hiperpotasemia y ACV ⁴⁵⁵	III	B
Tratamiento de la DM2 para la reducción del riesgo de IC		
Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, y dapagliflozina) en la DM, ya que se asocian con menos riesgo de hospitalización por IC ^{306,311,496}	I	A
Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) se asocian con un aumento del riesgo de IC en la DM y no se recomiendan para el tratamiento de la DM en pacientes con riesgo de IC (o antecedente de IC) ^{279,491–493}	III	A
El inhibidor de la DDP4 saxagliptina se asocia con un aumento del riesgo de hospitalización por IC y no se recomienda para el tratamiento de la DM en pacientes con riesgo de IC (o antecedentes de IC) ²⁹¹	III	B
Tratamiento de las arritmias en la DM		
Se recomienda anticoagular con NACO antes que con AKV a los pacientes diabéticos mayores de 65 años con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2 si no está contraindicado ⁵⁰³	I	A
a. Se recomienda el tratamiento con DCI en la DM con IC sintomática (NYHA II o III), FEVI $\leq 35\%$ tras 3 meses de tratamiento médico óptimo y esperanza de vida ≥ 1 año en buen estado funcional b. No se recomienda el tratamiento con DCI en la DM con fibrilación ventricular documentada o TV hemodinámicamente inestable en ausencia de causas reversibles o en las 48 h siguientes a un IM ⁵⁰⁶	I	A
Se recomiendan los bloqueadores beta para prevenir la muerte súbita cardíaca en la DM con IC tras un IAM con FEVI $< 40\%$ ⁵¹²	I	A
Diagnóstico y tratamiento de la EAP en la DM		
Enfermedad coronaria		
Se recomienda la implementación de las mismas pruebas diagnósticas y las mismas opciones de tratamiento (conservador, quirúrgico o endovascular) para la enfermedad coronaria en la DM que en la población general	I	C
Diagnóstico de EAEI		
Se recomienda el cribado anual de EAEI con evaluación clínica o ITB	I	C
Se recomienda formar a los pacientes sobre cuidados podálicos en la DM, especialmente aquellos con EAEI, incluso si es asintomática. El reconocimiento temprano de la pérdida de tejido o infección y su derivación a un equipo multidisciplinario ^g son imprescindibles para salvar la extremidad ⁵²²	I	C
Un ITB $< 0,90$ confirma el diagnóstico de EAEI independientemente de los síntomas. En caso de síntomas, se recomiendan más pruebas de evaluación, incluida una ecografía dúplex	I	C
En caso de ITB elevado ($> 1,40$), están indicadas otras pruebas como IDPB o ecografía dúplex	I	C
La ecografía dúplex está indicada como la técnica de imagen de primera línea en la evaluación de la anatomía y el estado hemodinámico de las arterias de las extremidades inferiores	I	C
La angiografía por TC o resonancia magnética está indicada en caso de EAEI cuando se considere la revascularización	I	C
Tratamiento de la EAEI		
Para pacientes con DM y EAEI sintomática, se recomienda tratamiento antiagregante plaquetario ⁵⁴¹	I	A
Se recomienda un objetivo de cLDL $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ para los pacientes diabéticos y con EAEI ^{200,201,210,d,e}	I	B
Se recomienda la evaluación del riesgo de amputación de los pacientes con DM con ICAEI. La puntuación Wif ^h es útil para este propósito ^{494,522}	I	B
En caso de ICAEI, la revascularización está indicada siempre que sea posible para salvar la extremidad ⁵⁴²	I	C
Prevención y tratamiento de la ERC en la DM		
Se recomienda un cribado anual de nefropatías basado en la TFGe y el cociente albumina:creatinina urinario ⁵⁴³	I	A
Se recomienda el control glucémico estricto, con un objetivo de HbA _{1c} $< 7,0$ (o < 53 mmol/mol) para disminuir las complicaciones microvasculares en la DM ^{145–149}	I	A
Se recomienda tratar a los pacientes con hipertensión y DM de manera individualizada, con una PAS de 130 mmHg y < 130 si se tolera, pero no < 120 mmHg. Para pacientes mayores de 65 años, el intervalo de PAS es 130-139 mmHg ^{155,159,181–183}	I	A
Se recomienda un bloqueador del SRAA (IECA o ARA-II) para el tratamiento de la hipertensión en la DM, especialmente en presencia de proteinuria, microalbuminuria o hipertrofia ventricular izquierda ^{167–170}	I	A
El tratamiento con un inhibidor del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) se asocia con menos riesgo de enfermedades renales y se recomienda si la TFGe es 30 a < 90 ml/min/1,73 m ² ^{2306,311,313,496}	I	B

(Continuación)

Cuidados centrados en el paciente con DM		
Se recomiendan los programas de consejo estructurados en la DM para mejorar el control glucémico, el tratamiento de la enfermedad y el empoderamiento de los pacientes ⁵⁶⁰⁻⁵⁶²	I	A
Se recomiendan los cuidados centrados en el paciente para facilitar el control compartido y el proceso de toma de decisiones en el contexto de las prioridades y los objetivos del paciente ^{553,554,573}	I	C

©ESC 2019

AAS: ácido acetilsalicílico; NACO: nuevos anticoagulantes orales no AVK; ADA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; AVK: antagonistas de la vitamina K; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes mellitus, ACV (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo; CV: cardiovascular; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP4: dipeptidil peptidasa-4; EAP: enfermedad arterial periférica; EAS: *European Atherosclerosis Society*; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; Enfermedad coronaria crónica; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HAS-BLED: hipertensión, funciones renal y hepática anormales, ACV, hemorragia, INR lábil, edad > 65 años, drogas o alcohol; IC-FEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio; ICE: isquemia crítica de las extremidades; IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia); IDPB: índice dedo gordo del pie-brazo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IG: intolerancia a la glucosa; IM: infarto de miocardio; ITB: índice tobillo-brazo; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacológico; SGLT2: cotransportador-2 de sodio y glucosa; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TC: tomografía computarizada; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador implantable; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa; TV: taquicardia ventricular; VI: ventrículo izquierdo; Wlfi: *Wound* (herida); *Ischemia* (isquemia); *Foot Infection* (infección del pie).

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cUn objetivo preestablecido comúnmente para pacientes obesos con diabetes es la pérdida de un ~5% del peso inicial.

^dSe recomienda a todas las personas que reduzcan el tiempo de sedentarismo interrumpiendo estos periodos con actividad física de moderada a vigorosa ≥ 10 min (el equivalente aproximado a 1.000 pasos).

^eVéase la [tabla 7](#).

^fPara los objetivos de colesterol no unido a HDL y apolipoproteína B, véase la GPC de ESC/EAS para el tratamiento de las dislipemias.

^gQue incluya a un diabetólogo y un especialista vascular.

^hVéase la [tabla 12](#).

14. ANEXO

Filiaciones de los autores/miembros del Grupo de Trabajo

Victor Aboyans, *Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, Francia*; Clifford J. Bailey, *Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, Reino Unido*; Antonio Ceriello, *Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS MultiMedica, Milan, Italia*; Victoria Delgado, *Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos*; Massimo Federici, *Department of Systems Medicine, University of Roma Tor Vergata, Roma, Italia*; Gerasimos Filippatos, *University of Athens, Atenas, Grecia and University of Cyprus, Nicosia, Chipre*; Diederick E. Grobbee, *Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, Países Bajos*; Tina Birgitte Hansen, *Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Dinamarca and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca*; Heikki V. Huikuri, *Internal Medicine, University of Oulu, Oulu, Finlandia*; Isabelle Johansson, *Cardiology Unit, Department of Medicine K2, Karolinska Institute and Karolinska University, Estocolmo, Suecia*; Peter Ju ni, *Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge, Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canadá*; Maddalena Lettino, *Cardiology, Cardiovascular Department, San Gerardo Hospital ASST Monza, Monza, Italia*; Nikolaus Marx, *Internal Medicine I, RWTH Aachen University, Aachen, Alemania*; Linda G. Mellbin, *Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia*; Carl J. Östgren, *Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Suecia*; Bianca Rocca, *Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Roma, Italia*; Marco Roffi, *Cardiology, University Hospitals, Geneva, Suiza*; Naveed Sattar, *Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido*; Petar M. Seferović, *Heart Failure Center, Belgrade University Medical Center, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrado, Serbia*; Miguel Sousa-Uva, *Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Carnaxide, Portugal*; Paul Valensi, *Endocrinology Diabetology Nutrition, Jean Verdier Hospital, APHP, Paris Nord University, CINFO, CRNH-IdF, Bondy, Francia*; David C. Wheeler, *Department of Renal Medicine, University College London, London, Reino Unido*.

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica: Stephan

Windecker (presidente) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Chris P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Iung (Francia), Peter Jüni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la guía ESC 2019 sobre diabetes y prediabetes:

Armenia: *Armenian Cardiologists Association*, Parounak H. Zelveian; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Daniel Scherr; **Azerbaiyán:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Tofiq Jahangirov; **Bielorrusia:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Irina Lazareva; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Bharati Shivalkar; **Bosnia-Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Nabil Naser; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Ivan Gruev; **Croacia:** *Croatian Cardiac Society*, Davor Milicic; **Chipre:** *Cyprus Society of Cardiology*, Petros M. Petrou; **República Checa:** *Czech Society of Cardiology*, Aleš Linhart; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Per Hildebrandt; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Hosam Hasan-Ali; **Eslovaquia:** *Slovak Society of Cardiology*, Lubomira Fabryova; **Eslovenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Zlatko Fras; **España:** *Sociedad Española de Cardiología*, Manuel F. Jiménez-Navarro; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Toomas Marandi; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Seppo Lehto; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Jacques Mansourati; **Georgia:** *Georgian Society of Cardiology*, Ramaz Kurashvili; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, Gerasimos Siasos; **Hungría:** *Hungarian Society of Cardiology*, Csaba Lengyel; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Inga S. Thrafnadóttir; **Israel:** *Israel Heart Society*, Doron

Aronson; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda; **Kazajistán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aigul Raissova; **República de Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Saamai Abilova; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Libano:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Libia:** Libian Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Moldavia (República de):** Moldavian Society of Cardiology, Lilia David; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, An Ho Liem; **Macedonia del Norte:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Gard Frodahl Tveitevaag Svingen; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Marianna Janin; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Tahseen Ahmad Chowdhury, **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Marina Deljanin Ilic; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Anna Norhammar; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

BIBLIOGRAFÍA

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. (June 14 2019).
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81-S90.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/. (June 14 2019).
- World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf. (June 14 2019).
- American Diabetes Association. 2 Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 *Diabetes Care*. 2019;42:S13-S28.
- Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017;356:i6538.
- Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Banu I, Nguyen MT, Chiheb S, Ba H, Valensi P. A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/or HbA1c are measured in overweight or obese patients. *Diabetes Metab*. 2010;36:312-318.
- Shahim B, Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:21.
- 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.
- Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons-Sol J, Soler-Soler J. Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93:72-77.
- Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L, EUROASPIRE IV. Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36:1171-1177.
- Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, Klinge A, Lodwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschöpe D, Spitzer SG, Stumpf J, Lohmann T, Schnell O. Oral glucose tolerance test and HbA1c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*. 2011;54:2923-2930.
- Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation*. 2008;117:2172-2177.
- 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.
- Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K. Programme Development Group. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance *BMJ*. 2012;345:e4624.
- Ritsinger V, Tanogldi E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenerz A, Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:23-32.
- Roberts S, Barry E, Craig D, Airolidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. 2017;7:e017184.
- Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care*. 2017;40:1233-1240.
- American Diabetes Association. 2 Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 *Diabetes Care*. 2018;41:S13-S27.
- de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B, Diabetes C. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1969-1977.
- Huelsenmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1365-1372.
- Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, Price JF. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes study. *Atherosclerosis*. 2017;264:67-73.
- 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; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222.
- Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-486.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732.
- Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019;139:2228-2237.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)/Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
- Ritsinger V, Hero C, Svensson AM, Saleh N, Lagerqvist B, Eeg-Olofsson K, Norhammar A. Characteristics and prognosis in women and men with type 1 diabetes undergoing coronary angiography: a nationwide registry report. *Diabetes Care*. 2018;41:876-883.
- Prospective Studies Collaboration, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:538-546.
- Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabak A, Jorgensen ME, Faerch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41:899-906.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RBSr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JMM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat

- A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Toietto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–1320.
32. Hendriks SH, van Dijk PR, van Hateren KJ, van Pelt JL, Groenier KH, Bilo HJ, Bakker SJ, Landman GW, Kleefstra N. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am Heart J*. 2016;174:43–50.
33. Galsgaard J, Persson F, Hansen TW, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92:1242–1248.
34. Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, Moertl D, Berger R, Prager R, Abrahamian H, Riedl M, Pacher R, Luger A, Clodi M. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2008;29:2259–2264.
35. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, Jardine M, Gallagher M, Turnbull F, Chalmers J, Craig J, Huxley R. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008;5(10):e207.
36. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617–622.
37. Gaede P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59:2298–2307.
38. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:178–188.
39. Hadaegh F, Ehteshami-Afshar S, Hajeberahimi MA, Hajsheikholslami F, Azizi F. Silent coronary artery disease and incidence of cardiovascular and mortality events at different levels of glucose regulation; results of greater than a decade follow-up. *Int J Cardiol*. 2015;182:334–339.
40. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Euro Heart Survey Investigators. *Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart Eur Heart J*. 2010;31:3040–3045.
41. Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, Christ ER, Teuscher A, Diem P. QTC interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia*. 2007;50:186–194.
42. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*. 2002;51:3524–3531.
43. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; ACCORD Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33:1578–1584.
44. Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, Cuocolo A. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2013;227:307–312.
45. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713–721.
46. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:65–71.
47. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. *Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study Diabetes Care*. 2004;27:1954–1961.
48. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, Pfister O, Burkard T, Eckstein F, von Felten S, Osswald S, Pfisterer M. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1001–1010.
49. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest*. 2001;119:1576–1581.
50. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattin S, Ramadan A, Meddah D, Attali JR, Valensi P. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med*. 2004;21:342–348.
51. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation*. 2001;103:2566–2571.
52. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, Cosson E, Lormeau B, Attali JR, Marechaud R, Estour B, Halimi S. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. 2005;28:2722–2727.
53. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, Czibik G, Volpi C, Canoui-Poitaine F, Thibault H, Ternacle J, Moulin P, Marwick TH, Derumeaux G. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1704–1716.
54. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300–305.
55. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, Martin J, Fenwick J, Marwick TH. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:693–702.
56. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104:1398–1401.
57. Nguyen MT, Cosson E, Valensi P, Poignard P, Nitenberg A, Pham I. Transthoracic echocardiographic abnormalities in asymptomatic diabetic patients: association with microalbuminuria and silent coronary artery disease. *Diabetes Metab*. 2011;37:343–350.
58. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Hooi Ewe S, Siebelink HM, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;122:2538–2544.
59. Ng ACT, Auger D, Delgado V, van Elderen SGC, Bertini M, Siebelink HM, van der Geest RJ, Bonetti C, van der Velde ET, de Roos A, Smit JWA, Leung DY, Bax JJ, Lamb HJ. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T-1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:51–59.
60. Katakami N, Mita T, Goshio M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, Matsuoka TA, Osonoi T, Watada H, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:1053–1066.
61. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:2126–2134.
62. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plicht M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379:2053–2062.
63. Valenti V, Hartaigh BO, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, Truong QA, Shaw LJ, Knapper J, Kelkar AA, Sciarretta S, Chang HJ, Callister TQ, Min JK. Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e003528.
64. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovize M. DYNAMIT investigators Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12:23.
65. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, Giannopoulos AA, Buechel RL, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:838–846.
66. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2003;26:1313–1314.
67. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Blumke DA, Townner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2234–2243.
68. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE. *DIAD Investigators Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial JAMA*. 2009;301:1547–1555.
69. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, Roberto M, Alberto M. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*. 2005;149:e1–e6.
70. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, Cappelli C, Evandri V, Zanasi A, Romano S, Cavani R, Ghidoni I, Tondi S, Bondi M. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? *The DADDY-D trial Screening diabetic patients for unknown coronary disease Eur J Intern Med*. 2015;26:407–413.
71. Tandon S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Bansal S, Staib LH, Chyun DA, Davey JA, Young LH. *DIAD Investigators Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:124–130.
72. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C,

- Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoeks AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Cieriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyens L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG; ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–3087.
73. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, Szklo M, Barr RG, Wong ND. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011;34:2285–2290.
 74. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, Sadasima E, Kawasaki T, Koga N. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Invest*. 2016;7:396–403.
 75. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Nishio M, Kasami R, Sakamoto K, Umayahara Y, Sumitsuiji S, Ueda Y, Kosugi K, Shimomura I. The utility of ultrasonic tissue characterization of carotid plaque in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2013;230:399–405.
 76. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2012;35:1731–1735.
 77. Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP, Guzzinati S, Mazzucato M, Volpi A, Coracina A, Avogaro A. Carotid plaque calcification predicts future cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:1937–1944.
 78. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
 79. American Diabetes Association. 4 Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S38–S50.
 80. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:S120–S143.
 81. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429–442.
 82. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163:437–451.
 83. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117:1637–1658.
 84. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care*. 2018;41:1526–1534.
 85. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–1350.
 86. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:474–480.
 87. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:452–461.
 88. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development, microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:866–875.
 89. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Shahar J, Kirpich A, Zrebiec J. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000259.
 90. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1447–1463.
 91. Look AHEAD, Research Group. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.
 92. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541–551.
 93. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:344–355.
 94. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–2693.
 95. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connert JE, Bantle JP, Leslie DB, Wang Q, Inabnet III WB, Jeffery RW, Chong K, Chuang LM, Jensen MD, Vella A, Ahmed I, Belani K, Billington CJ. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c. *LDL cholesterol and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study JAMA*. 2018;319:266–278.
 96. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
 97. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000354.
 98. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165:491–500.
 99. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV. American Heart Association Dietary fats and cardiovascular disease: a Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e1–e23.
 100. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35:434–445.
 101. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S; ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:309–318.
 102. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540–1550.
 103. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
 104. Locke A, Schneiderhan J, Zick SM. Diets for health: goals and guidelines. *Am Fam Physician*. 2018;97:721–728.
 105. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Cámara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, Linneberg IL, Daimon A, Panico M, Howard S, Skeie B, Strandberg G, Weiderpass T, Nietert E, Psaty PJ, Kromhout BM, Salamaña-Fernandez D, Kiechl E, Krumholz S, Grioni HM, Palli S, Huerta D, Price JM, Sundstrom J, Arriola J, Arima L, Travis H, Panagiotakos RC, Karakatsani DB, Trichopoulos A, Kuhn A, Grobbee T, Barrett-Connor DE, van Schoor E, Boeing N, Overvad H, Kauhainen K, Wareham J, Langenberg N, Forouhi C, Wennberg N, Despres M, Cushman JP, Cooper M, Rodriguez JA, Sakurai CJ, Shaw M, Knuiman JE, Voortman M, Meisinger T, Tjønneland C, Brenner

- A, Palmieri H, Dallongeville L, Brunner J, Assmann EJ, Trevisan G, Gillum M, Ford RF, Sattar I, Lazo N, Thompson M, Ferrari SG, Leon P, Smith DA, Peto GD, Jackson R, Banks R, Di Angelantonio E, Danesh EJ; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391:1513–1523.
106. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:2618–2626.
107. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med*. 1989;321:1432–1437.
108. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:2053–2063.
109. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monnikhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1285–1295.
110. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Koudi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidebuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. *Part II Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1005–1033.
111. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Scaian BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790–1799.
112. Church TS, Blair SN, Coreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2253–2262.
113. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2065–2079.
114. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:2654–2664.
115. GBD, 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389:1885–1906.
116. Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One*. 2015;10:e0139907.
117. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D; EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1411–1420.
118. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;121:1105–1111.
119. Beulens JW, van der Schouw YT, Bergmann MM, Rohrmann S, Schulze MB, Buijsse B, Grobbee DE, Arriola L, Cauchi S, Tormo MJ, Allen NE, van der AD, Balkau B, Boeing H, Clavel-Chapelon F, de Lauzon-Guillan B, Franks P, Froguel P, Gonzales C, Halkjaer J, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Molina-Montes E, Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Ramon Quiros J, Rolandsson O, Romieu I, Romaguera D, Sacerdote C, Sanchez MJ, Spijkerman AM, Teucher B, Tjønneland A, Tumino R, Sharp S, Forouhi NG, Langenberg C, Feskens EJ, Riboli E, Wareham NJ. *InterAct Consortium Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size The EPIC-InterAct study J Intern Med*. 2012;272:358–370.
120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. <http://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease.html> (July 3 2018).
121. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765–1772.
122. Control GroupTurnbull FM, Abaira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Nino-miya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288–2298.
123. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416–426.
124. The DECODE, study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617–621.
125. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J. Guideline Development Group. *Guideline for management of postmeal glucose Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:S17–S33.
126. Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, Reaven P. VADT Investigators Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial *Diabetes Care*. 2018;41:2187–2194.
127. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozиков V, Gitt AK, Jermendy G, Campagne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32:381–386.
128. 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/pre-meal glycemia. *Diabetes Care*. 2011;34:1511–1513.
129. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Ryden L, Schroder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendera M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877–886.
130. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM, Chen W, Li TC. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012;125(416):e9–e18.
131. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37:2359–2365.
132. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lekdord J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61:48–57.
133. Fysekidis M, Cosson E, Banu I, Duteil R, Cyrille C, Valensi P. Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism*. 2014;63:1553–1561.
134. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. HbA(1)c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia*. 2011;54:69–72.
135. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:221–230.
136. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:413–430.
137. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, Wedel H, Rydén L. DIGAMI Investigators Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial *Heart*. 2009;95:721–727.
138. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Mancia G, Liu L, Mogensen CE, Pan N, Poulter C, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
139. Trial InvestigatorsMellbin ORIGINIL, Ryden LG, Riddle L, Probstfeld MC, Rosenstock J, Diaz J, Yusuf R, Gerstein SHC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3137–3144.
140. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekdord J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE, 3. temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61:58–65.
141. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2887–2894.
142. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle III FJ, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzierl SA, Phillip M. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631–1640.
143. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2254–2263.
144. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*. 2017;8:55–73.
145. UK, Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–853.

146. UK., Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
147. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64:631–642.
148. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
149. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.
150. Doucet J, Vemy C, Balkau B, Scheen AJ, Bauduceau B. Haemoglobin A1c and 5-year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: the GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab*. 2018;44:465–472.
151. ORIGIN., Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care*. 2015;38:22–28.
152. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, Lorenzi G, Zinman B; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*. 2013;62:3976–3986.
153. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116:991–1006.
154. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–2810 p following 810.
155. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–615.
156. Arima H, Anderson C, Omai T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Boussier MG, Tzourio C, Harrap S, Liu L, Neal B, Chalmers J. PROGRESS Collaborative Group. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1284–1285.
157. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. *Evidence against or in favour of an aggressive approach Diabetologia*. 2018;61:517–525.
158. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228–1239.
159. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392–1406.
160. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
161. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin Miller ER III, PR, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–1313.
163. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J, Covas MI, Aros F, Gomez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventos RM, Saez G, Bullo M, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Sorli JV, Martinez-Gonzalez MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PRE-DIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207.
164. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhauserer D, Stettler C, Tonoli C, Greco E, Fagard R, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Pedretti R, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Beckers P, Bussotti M, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Reibis R, Spruit MA, Takken T, Vigorito C, Voller H, Doherty P, Dendale P; Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. 2018;48:1781–1797.
165. Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:730–743.
166. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481–1486.
167. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001;24:2091–2096.
168. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26:2103–2111.
169. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B. ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:77–85.
170. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
171. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012;59:893–898.
172. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Mancia G, Volpe M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011;24:582–590.
173. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355:1551–1562.
174. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jensen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM; NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1477–1490.
175. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenfelz RM, Buse JB. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
176. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e00407.
177. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613–622.
178. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922–944.
179. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–2304.
180. 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.
181. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Leiter LA, Klarenbach SW, Manns BJ. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1296–1303.
182. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435–443.
183. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarasenko L, Hobbs FDR; TSMINH Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TSMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:949–959.
184. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846–853.
185. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep*. 2017;17:112.
186. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of

- vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
188. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:255–262.
 189. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:363–378.
 190. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, Desai RJ, Allen-Coleman C, Mogun H, Avorn J, Huybrechts KF. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1035.
 191. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato Crouse JR III LC, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DJ Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
 192. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
 193. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2010;105:198–204.
 194. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166:597–603.
 195. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526–534.
 196. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1580–1590.
 197. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–2564.
 198. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, 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 clinical trials. *Lancet*. 2010;375:735–742.
 199. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, Ratner R, Barrett-Connor E, Temprosa M. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000438.
 200. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
 201. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–1582.
 202. Leiter LA, Cariou B, Muller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, Ray KK, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Mandel J, Samuel R, Henry RR. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1781–1792.
 203. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
 204. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–950.
 205. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroq G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
 206. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, Committees OO; Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:618–628.
 207. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493–498.
 208. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010;141:157–166.
 209. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmer P. Residual Risk Reduction Initiative The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319–335.
 210. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.
 211. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhaln A, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
 212. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–125.
 213. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*. 2009;55:473–480.
 214. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000759.
 215. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760–765.
 216. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;322:1769–1774.
 217. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost*. 2011;105:S43–S54.
 218. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I, White S, Hill L, Oulhaj A, Coleman RL, Holman RR. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33:224–230.
 219. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattoccio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1220–1230.
 220. Spectre G, Arnetz L, Ostenson CG, Brismar K, Li N, Hjendahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost*. 2011;106:491–499.
 221. Zaccardi F, Rocca B, Rizzi A, Ciminello A, Teofilu L, Ghirlanda G, De Stefano V, Pitocco D. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:902–909.
 222. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31:402–410.
 223. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:802–807.
 224. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:34.

225. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1760–1776.
226. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, 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.
227. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A; Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
228. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T. JPAD Trial Investigators Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation*. 2017;135:659–670.
229. Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306–313.
230. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruitlope LM, Tendera M, Tognoni G. ARRIVE Executive Committee Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036–1046.
231. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529–1539.
232. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanias A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:231–241.
233. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncagliani MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018;392:387–399.
234. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, Grove EL, Halvorsen S, Huber K, Morais J, Patrono C, Rubboli A, Seljeflot I, Sibbing D, Siegbahn A, Ten Berg J, Vilahur G, Verheugt FWA, Wallentin L, Weiss TW, Wojta J, Storey RF; Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39:1672–1686.
235. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125:375–380.
236. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, Ciuffardini F, Tanese L, Pagliaccia F, Cavalca V, Ciminello A, Habib A, Squellerio I, Rizzo P, Tremoli E, Rocca B, Pitocco D, Patrono C. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:503–509.
237. Ng AC, Delgado V, Djaberi R, Schuijff JD, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ, Bax JJ. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36:9–47.
238. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagno M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulich D; EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:133.
239. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633–644.
240. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract*. 2009;59:43–48.
241. Sandbaek A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T, Davies MJ, Khunti K. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care*. 2014;37:2015–2023.
242. Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Lauritzen T, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Griffin SJ. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial *Diabet Med*. 2012;29:e409–e416.
243. Black JA, Sharp SJ, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Griffin SJ, Simmons RK. Does early intensive multifactorial therapy reduce modelled cardiovascular risk in individuals with screen-detected diabetes? Results from the ADDITION-Europe cluster randomized trial *Diabet Med*. 2014;31:647–656.
244. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int*. 2017;91:982–988.
245. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia*. 2018;61:1724–1733.
246. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T; J-DOIT Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:951–964.
247. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:216–223.
248. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591.
249. Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML. Euro Heart Survey Investigators Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969–2974.
250. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168:466–470e1.
251. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart Eur Heart J*. 2004;25:1880–1890.
252. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
253. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
254. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
255. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
256. 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; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.
257. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559.
258. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139.
259. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC Jr, Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER; ACCORD Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33:983–990.

260. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, 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.
261. Malmberg K; Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512–1515.
262. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:627–633.
263. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A; DIGAMI Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650–661.
264. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX, Yang XC. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2010;96:1622–1626.
265. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM; TIMI Study Group. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:178–180.
266. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26:1255–1261.
267. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation*. 2008;117:2523–2533.
268. Selker HP, Udelson JE, Massaro JM, Ruthazer R, D'Agostino RB, Griffith JL, Sheehan PR, Desvigne-Nickens P, Rosenberg Y, Tian X, Vickery EM, Atkins JM, Aufderheide TP, Sayah AJ, Pirrallo RG, Levy MK, Richards ME, Braude DA, Doyle DD, Frascione RJ, Kosiak DJ, Leaming JM, Van Gelder CM, Walter GP, Wayne MA, Woolard RH, Beshansky JR; One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am J Cardiol*. 2014;113:1599–1605.
269. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gubbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:5–33.
270. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:543–551.
271. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko K, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2529–2540.
272. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:740–751.
273. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39:179–190.
274. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Siliman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:329–335.
275. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30:1160–1171.
276. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitao CB, Gross JL. Correction: the association between sulphonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13:e1002091.
277. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra B, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N, for the CAROLINA® investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019.
278. 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, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokal M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrhaj J, Smith U, Taton J, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM; NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1463–1476.
280. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1772–1780.
281. Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865–873.
282. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321–1331.
283. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007;30:2773–2778.
284. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivelles AA, Squatrito S, Giora CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisano G, Sacco M, Signorini S, Cappellini F, Perriello G, Babini AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Iannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scarlana C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotta F, Di Benedetto A, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De Cosmo S, Zavaroni D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di Bartolo P, Fornengo P, Riccardi G; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:887–897.
285. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–2471.
286. Hwang TJ, Franklin JM, Kesselheim AS. Effect of US Food and Drug Administration's cardiovascular safety guidance on diabetes drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102:290–296.
287. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green JB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? *Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum Diabetes Care*. 2018;41:14–31.
288. Herbs R, Bolton W, Shariff A, Green JB. Cardiovascular outcome trial update in diabetes: new evidence, remaining questions. *Curr Diab Rep*. 2017;17:67.
289. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfeld J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319–328.
290. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723–732.
291. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.
292. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–1335.
293. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
294. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:69–79.
295. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, Wanner C, Kahn SE, Toto RD, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, Marx N; CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139:351–361.

296. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579–1588.
297. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–2257.
298. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839–848.
299. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
300. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsboll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019. doi:10.1056/NEJMoa1901118 Published online ahead of print 11 June.
301. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RBSr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KM, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519–1529.
302. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2022–2031.
303. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atiso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–130.
304. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849–870.
305. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102.
306. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
307. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526–1534.
308. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erond N, Desai M, Shaw W, Verccrusse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:387–393.
309. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.
310. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Paterno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin. *Ann Intern Med*. 2019;171:80.
311. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–357.
312. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31–39.
313. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
314. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37:3192–3200.
315. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59:1333–1339.
316. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60:215–225.
317. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939–940.
318. Bailey CJ, Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: insights from recent outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:3–14.
319. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:3139.
320. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL. REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340–1349.
321. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension*. 2017;70:103–110.
322. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:409–418.
323. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyanopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
324. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227–2236.
325. Ozyildiz AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;22:65–70.
326. ACE, Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97:2202–2212.
327. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
328. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038–2045.
329. Gilbert BW, Sherard M, Little L, Branstetter J, Meister A, Huffman J. Antihyperglycemic and metabolic effects of ranolazine in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2018;121:509–512.
330. Fraggaso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopuschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003;146:E18.
331. Li R, Tang X, Jing Q, Wang Q, Yang M, Han X, Zhao J, Yu X. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1657–1661.
332. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P; Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:279–288.
333. Meiszterics Z, Konyi A, Hild G, Sarszegi Z, Gaszner B. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *J Comp Eff Res*. 2017;6:649–657.
334. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf. (June 14 2019).
335. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Bohm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K. SHIFT Investigators Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1294–1300.

336. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
337. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM, Dimas AP, Steg PG, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009;103:1359–1363.
338. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626–1636.
339. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006–3016.
340. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732–2740.
341. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. *Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome* *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
342. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogorova N, Dans AL, Lanas F, Comerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metrarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
343. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205–218.
344. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *Eur Heart J*. 2019;40:87–153.
345. Investigators SOLVDL, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
346. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial *The SAVE Investigators* *N Engl J Med*. 1992;327:669–677.
347. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group* *Lancet*. 2000;355:1575–1581.
348. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409–1415.
349. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81–106.
350. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
351. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
352. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
353. CAPRIE., Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
354. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014;129:293–303.
355. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
356. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.
357. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guernonprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1543–1550.
358. 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; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515.
359. Schwartz L, Bertolo M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, Davidson CJ, Ikeno F, King SB III. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:166–173.
360. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischaemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511–1520.
361. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106–111.
362. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737–746.
363. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, King III, Colling C, Moritz T, Stroupe K, Reda D; VA CARDS Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:808–816.
364. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432–440.
365. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King III S, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375–2384.
366. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, Abizaid A, Buller CE, Devlin G, Rodriguez AE, Lansky AJ, Siami FS, Domanski M, Fuster V; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1189–1197.
367. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ; SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:1006–1013.
368. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000354.
369. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamalesh M,

- Kim YH, Makikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik III JF, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939–948.
370. Bavishi C, Baber U, Panwar S, Pirrotta S, Dangas GD, Moreno P, Tamis-Holland J, Kini AS, Sharma SK. Efficacy and safety of everolimus and zotarolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2017;230:310–318.
371. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Cohen DJ, Yeung AC, Hur SH, Seung KB, Ahn TH, Kwon HM, Lim DS, Rha SW, Jeong MH, Lee BK, Tresukosol D, Fu GS, Ong TK; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1204–1212.
372. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo Brown WM III N, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2223–2235.
373. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2995–3006.
374. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:819–827.
375. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853–872.
376. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Rajeswaran J, Riaz H, Bakaeen FG, Lincoff AM, Sabik JF III. Influence of diabetes on long-term coronary artery bypass graft patency. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:515–524.
377. Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation*. 2014;130:539–545.
378. Gaudino M, Di Franco A, Rahouma M, Tam DY, Iannaccone M, Deb S, D'Ascenzo F, Abouarab AA, Girardi LN, Taggart DP, Fremes SE. Unmeasured Confounders in Observational Studies Comparing Bilateral Versus Single Internal Thoracic Artery for Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(1).
379. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M. ART Investigators Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540–2549.
380. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gaudino M, Zamvar V, Bochenek A, Buxton B, Choong C, Clark S, Deja M, Desai J, Hasan R, Jasinski M, O'Keefe P, Moraes F, Pepper J, Seevanayagam S, Sudarshan C, Trivedi U, Wos S, Puskas J, Flather M; Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med*. 2019;380:437–446.
381. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, Angelini GD, Buxton B, Frati G, Hare DL, Hayward P, Nasso G, Moat N, Peric M, Yoo KJ, Speziale G, Girardi LN, Taggart DP; RADIAL Investigators. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2018;378:2069–2077.
382. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*. 2007;334:617.
383. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, de Waha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:20–26.
384. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Stiermaier T, Lurz P, Holzhey D, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:30–38.
385. Hannan EL, Zhong Y, Walford G, Holmes DR Jr, Venditti FJ, Berger PB, Jacobs AK, Stamato NJ, Curtis JP, Sharma S, King SB III. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2717–2726.
386. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*. 2009;122:152–161.
387. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:483–491.
388. Thiele H, Neumann-Schneiderwind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2324–2331.
389. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC; Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563–570.
390. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*. 2001;142:119–126.
391. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331–341.
392. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1213–1222.
393. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002626.
394. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR Jr, Feldman TE, Stahle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2821–2830.
395. Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open*. 2015;5:e010055.
396. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, Franzone A, Haynes A, Rat-Wirtzler J, Silber S, Serruys PW, Pilgrim T, Raber L, Heg D, Juni P, Windecker S. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003255.
397. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629–638.
398. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961–972.
399. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, Chang M, Park HW, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung C, Lee J, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2198–2206.
400. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease*. *Circulation*. 2013;127:2177–2185.
401. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1426–1432.
402. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H, Tenekecioglu E, Zeng Y, Suwannasom P, Collet C, Albuquerque FN, Onuma Y, Park SJ, Serruys PW. Outcomes after percutaneous coronary intervention or bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:999–1009.
403. Giacoppo D, Collieran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, Schunkert H, Kastrati A, Byrne RA. *Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1079–1088.
404. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129:2388–2394.
405. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of incidences of congestive heart failure in older African-Americans. *Hispanics and whites*. *Am J Cardiol*. 1999;84:611–612A9.

406. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999;106:605–612.
407. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628–1637.
408. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, Gaita F, McMurray JJ. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162:938–948e2.
409. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2154–2162.
410. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27:1879–1884.
411. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24:1614–1619.
412. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, Selvin E. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010;59:2020–2026.
413. Amato L, Paolesio G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group Diabetes Metab*. 1997;23:213–218.
414. Egstrup M, Kistorp C, Schou M, Hofsten DE, Moller JE, Tuxen CD, Gustafsson I. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:349–357.
415. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol*. 2005;100:281–287.
416. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28:612–616.
417. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574–1585.
418. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:494–503.
419. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.
420. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767–771.
421. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
422. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr. Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397–403.
423. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Latini R, Cosmi F, Tavazzi L, Maggioni AP; GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005156.
424. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956–1964.
425. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759–766.
426. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L. ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40:671–678.
427. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, Drozd J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro MG, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L. ESC-HFAHF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:54–65.
428. Demant MN, Gislason GH, Kober L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2014;57:1595–1600.
429. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL, REACH. REGISTRYGRS Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923–931.
430. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1404–1416.
431. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Kober L, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV. CHARM Investigators and Committees. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFrEF and HFpEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:545–549.
432. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29:1377–1385.
433. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Kober L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, Komajda M, Gottdiener JS, Carson PE, McMurray JJ. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135:724–735.
434. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777–781.
435. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:744–758.
436. Pavlovic A, Polovina M, Ristic A, Seferovic JP, Veljic I, Simeunovic D, Milinkovic I, Krjanac G, Asanin M, Ostic-Pavlovic I, Seferovic PM. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:72–82.
437. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoluneni A, Fruhwald F, Fazlievovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613–625.
438. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36:1718–1727.
439. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412–419.
440. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL. Goff DC Jr Heart failure prevalence incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699–703.
441. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, Lindholm LH, Lyle PA, Snapinn SM, Zhang Z, Edelman JM, Shahinfar S. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol*. 2005;96:1530–1536.
442. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, Gonzalez A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rana G, Riksen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39:4243–4254.
443. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, Valensi P. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:743503.
444. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41:416–423.
445. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1186–1190.

446. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1146–1155.
447. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1793–1799.
448. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, Hamburg NM, Frame AA, Caiano TL, Kluge MA, Dues MA, Levit A, Kim B, Hartman ML, Joseph L, Shirihaï OS, Vita JA. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124:444–453.
449. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93:870–875.
450. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Scheyer D, Scheffold T, Kramer F, Krahn T, Klein RM, Barroso MC, Futh R. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:63.
451. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294:334–341.
452. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1943–1949.
453. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kocksamper A, Dungen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schonbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*. 2010;53:1331–1340.
454. 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.
455. Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013;309:1125–1135.
456. Rosano GMC, Seferovic P, Farmakis D, Filippatos G. Renin inhibition in heart failure and diabetes: the real story. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:149–151.
457. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772–776.
458. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P; Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:83–89.
459. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Gupta S, Poole-Wilson PA. HEAAL Investigators Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2009;374:1840–1848.
460. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414–1421.
461. Moya LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D, Farnham DJ, Randall OS, Dinh H, Arnold JM, Kupersmith J, Hager D, Glasser SP, Biddle T, Hawkins CM, Braunwald E; SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enlargement Study. *Eur Heart J*. 1994;15:2–8discussion 26–30.
462. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529–1538.
463. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21:1967–1978.
464. Abissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:821–826.
465. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
466. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
467. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghide M, Kober L, Krum H, Maggioni AP, Ponikowski P, Voors AA, Zannad F, Kim SY, Nowack C, Palombo G, Kolkhof P, Kimmekamp-Kirschbaum N, Pieper A, Pitt B. A randomized controlled study of fimerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37:2105–2114.
468. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiovascular diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:271–305.
469. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Incidence predictors and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail*. 2014;7:573–579.
470. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1135–1143ix.
471. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; Investigators P-H, Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1.).
472. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:333–340.
473. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, Tavazzi L, Maggioni AP. BRING-UP Investigators Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail*. 2003;9:192–202.
474. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149:159–167.
475. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:469–479.
476. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
477. Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ. VICCTA-Heart Failure Collaborators. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol*. 2016;209:310–316.
478. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003838.
479. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Comparison of Medical Therapy Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
480. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, Yong P, Galle EG, Leigh J, Ecklund FL, Bristow MR. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:769–773.
481. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlobo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221–1230.
482. MacDonald MR, She L, Doenst T, Binkley PF, Rouleau JL, Tan RS, Lee KL, Miller AB, Sopko G, Szalewska D, Wacławski MA, Dabrowski R, Castelvécchio S, Adlbrecht C, Michler RE, Oh JK, Velazquez EJ, Petrie MC. Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:725–734.
483. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:699–704.
484. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345–2351.
485. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111:583–590.
486. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6:395–402.
487. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46:145–154.
488. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs:

- retrospective cohort study using UK general practice research database BMJ. 2009;339:.
489. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nystrom T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39–47.
 490. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, Haffner SM, Levy D, Lachin JM, Berry RA, Heise MA, Jones NP, Freed MI. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone glyburide and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1737–1740.
 491. 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; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1096–1100.
 492. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:115–128.
 493. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre randomised open-label trial. *Lancet.* 2006;373:2125–2130.
 494. American Diabetes Association. 9 Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S86–S104.
 495. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H; VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6:8–17.
 496. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Fabbri E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137:323–334.
 497. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR. BEST Investigators The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:914–922.
 498. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:69–77.
 499. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:500–508.
 500. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005;149:168–174.
 501. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Prociak K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:621–627.
 502. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J.* 2009;30:1128–1135.
 503. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962.
 504. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggreffe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huijckur H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman J, Yamada T, Kirchhof P, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva I; EHRA/HRSA/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace.* 2014;16:1257–1283.
 505. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cielecki J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorennek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281–2329.
 506. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793–2867.
 507. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26:2142–2147.
 508. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation.* 1995;91:2591–2595.
 509. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol.* 2010;47:161–168.
 510. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;136:205–212.
 511. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm.* 2010;7:1396–1403.
 512. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes.* 2014;63:1738–1747.
 513. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study JAMA.* 1994;271:840–844.
 514. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370–2375.
 515. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995;98:476–484.
 516. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care.* 2009;32:1851–1856.
 517. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455–2461.
 518. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2169–2178.
 519. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2015;29:1330–1336.
 520. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47:243–261.
 521. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2873–2926.
 522. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzola L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39:763–816.
 523. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1509–1526.
 524. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Hohn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A; Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications.* 2014;28:482–487.
 525. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, Vainieri E, Simonetti G. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care.* 2010;33:977–982.
 526. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation.* 2005;112:3501–3508.
 527. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med.* 2018;23:116–125.

528. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197–208.
529. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890–2909.
530. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197–1203.
531. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogoso N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigou JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:219–229.
532. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
533. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, Buck G, Collins R, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018;198:135–144.
534. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8:363–377.
535. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014;19:307–314.
536. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuo TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care*. 2010;33:2538–2542.
537. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:136–144.
538. Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B, Wang L. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0180804.
539. Hussain MA, Bin-Ayeeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Ofman M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg*. 2016;63:1099–1107.
540. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:755–763.
541. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD000535.
542. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM. BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg*. 2010;51:32S–42S.
543. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), CKD, Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
544. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Chen JL, Cope E, Eggers PW, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, Hall YN, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hutton D, Jacobsen SJ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, Nguyen DV, O'Hare AM, Plattner B, Pisoni R, Port FK, Rao P, Rhee CM, Sakhuja A, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, White S, Woodside K, Hirth RA. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:S1–S305.
545. Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, Salaun-Martin C. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Ther*. 2015;32:1029–1064.
546. Wong MC, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39:694–700.
547. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:529–550.
548. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG. OUTCOMETO. Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–334.
549. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C; The potential for improving cardiovascular outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018;11:749–761.
550. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, Bull S, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Xie J, Zhang H, Zinman B, Desai M, Perkovic V; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*. 2017;46:462–472.
551. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–1686.
552. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med*. 2013;368:1613–1624.
553. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD010523.
554. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD003267.
555. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
556. Stewart M, Belle Brown J, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR. *Patient-Centered Medicine - Transforming the Clinical Method*. 2nd ed Oxford: Radcliffe Medical Press; 2003.
557. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40:804–818.
558. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*. 2018;137:2166–2178.
559. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e48–e74.
560. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD; Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD003417.
561. Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A; Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:213.
562. Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med*. 2017;34:1027–1039.
563. Lian JX, McGhee SM, Chau J, Wong CKH, Lam CLK, Wong WCV. Systematic review on the cost-effectiveness of self-management education programme for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:21–34.
564. Aquino JA, Baldoni NR, Flor CR, Sanches C, Di Lorenzo Oliveira C, Alves GCS, Fabbro ALD, Baldoni AO. Effectiveness of individual strategies for the empowerment of patients with diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;12:97–110.
565. Chen MF, Hung SL, Chen SL. Empowerment program for people with prediabetes: a randomized controlled trial. *J Nurs Res*. 2017;25:99–111.

566. Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine*. 2016;53:18–27.
567. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, Shaw I, Adams GG. The effectiveness of lifestyle adaptation for the prevention of prediabetes in adults: a systematic review. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8493145.
568. Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, Yang HZ. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2015;64:338–347.
569. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin* N Engl J Med. 2002;346:393–403.
570. Tanash MI, Fitzsimons D, Coates V, Deaton C. An evaluation of the effectiveness of self-management interventions for people with type 2 diabetes after an acute coronary syndrome: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2017;26:1458–1472.
571. Jimenez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Perez-Belmonte LM, Lennon RJ, Diaz-Meleán C, Rodriguez-Escudero JP, Goel K, Crusan D, Prasad A, Squires RW, Thomas RJ. Benefits of Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).
572. Harrison AS, Doherty P, Phillips A. An analysis of barriers to entry of cardiac rehabilitation in patients with diabetes: using data from the National Audit of Cardiac Rehabilitation. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:145–149.
573. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, Carlsson J, Dahlin-Ivanoff S, Johansson IL, Kjellgren K, Liden E, Ohlen J, Olsson LE, Rosen H, Rydmark M, Sunnerhagen KS. Person-centered care—ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011;10:248–251.
574. Cox DJ, Taylor AG, Singh H, Moncrief M, Diamond A, Yancy WS Jr, Hegde S, McCall AL. Glycemic load, exercise, and monitoring blood glucose (GEM): a paradigm shift in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;111:28–35.
575. Greenwood DA, Blozis SA, Young HM, Nesbitt TS, Quinn CC. Overcoming clinical inertia: a randomized clinical trial of a telehealth remote monitoring intervention using paired glucose testing in adults with type 2 diabetes. *J Med Internet Res*. 2015;17:e178.
576. Husted GR, Thorsteinsson B, Esbensen BA, Glud C, Winkel P, Hommel E, Zoffmann V. Effect of guided self-determination youth intervention integrated into outpatient visits versus treatment as usual on glycemic control and life skills: a randomized clinical trial in adolescents with type 1 diabetes. *Trials*. 2014;15:321.
577. McCarrier KP, Ralston JD, Hirsch IB, Lewis G, Martin DP, Zimmerman FJ, Goldberg HI. Web-based collaborative care for type 1 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:211–217.
578. Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nurs*. 2009;65:2118–2130.
579. Wu HC, Tan SE, Yeh CH, Wu SM. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Science J*. 2011;8:215–219.