

Recomendações da ESC sobre Diabetes, Pré-diabetes, e Doenças Cardiovasculares Desenvolvidas em Colaboração com a EASD – Resumo*

ESC Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD - Summary

"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)."

Autores/"Task Force Members": Lars Rydén (Presidente, ESC) (Suécia), Peter J. Grant (Presidente, EASD) (RU), Stefan D. Anker (Alemanha), Christian Berne (Suécia), Francesco Cosentino (Itália), Nicolas Danchin (França), Christi Deaton (RU), Javier Escaned (Espanha), Hans-Peter Hammes (Alemanha), Heikki Huikuri (Finlândia), Michel Marre (França), Nikolaus Marx (Alemanha), Linda Mellbin (Suécia), Jan Ostergren (Suécia), Carlo Patrono (Itália), Petar Seferovic (Sérvia), Miguel Sousa Uva (Portugal), Marja-Riita Taskinen (Finlândia), Michal Tendera (Polónia), Jaakko Tuomilehto (Finlândia), Paul Valensi (França), e Jose Luis Zamorano (Espanha).

> 1. INTRODUÇÃO

Este artigo é um resumo da segunda edição actualizada das Recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia ("European Society of Cardiology" – ESC) para o tratamento da diabetes *mellitus*, "pré-diabetes" e doença cardiovascular, desenvolvidas em colaboração com a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes ("European Association for the Study of Diabetes" - EASD). Estas recomendações, primeiro publicadas "online" em 30/08/2014, foram concebidas para ajudar os clínicos e outros profissionais de saúde a tomar decisões diagnósticas e terapêuticas com base na evidência.

O crescente reconhecimento da forte relação existente entre diabetes *mellitus* e doença cardiovascular levou estas duas sociedades a colaborar para a elaboração de Recomendações relevantes para os seus interesses mé-

dico-científicos. A primeira edição destas Recomendações foi publicada em 2007.

Os processos envolvidos na elaboração desta segunda edição das Recomendações pode ser consultado em: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>.

A EASD e a ESC nomearam presidentes para dirigirem as actividades do grupo de trabalho. Os membros deste foram escolhidos em função das suas áreas particulares de especialização. A edição e revisão inicial do manuscrito foi feita nas reuniões do grupo de trabalho, com revisões sistemáticas e comentários providenciados pelo "ESC Committee for Practice Guidelines" e pelo "EASD Panel for Overseeing Guidelines and Statements".

Para complementar estas Recomendações, estão disponíveis vários outros documentos adicionais, baseados na versão integral das mesmas. Assim, para lá deste resumo, existem também Recomendações de bolso, um resumo em diapositivos, brochuras com as mensagens essenciais e uma versão electrónica para aplicações digitais (smartphones etc.). Essas versões são todas resumidas; portanto, se necessário, deve-se sempre consultar a versão integral, que está disponível para acesso livre no sítio da ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>).

> 2. ANOMALIAS DO METABOLISMO DA GLUCOSE E RISCO CARDIOVASCULAR

2.1 Definição, Classificação e Diagnóstico

A classificação da diabetes *mellitus* (DM) é baseada nas recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) ^[1,2] e da "American Diabetes Association (ADA);

* Tradução: Carlos Pina e Brito (Médico). Revisão científica da tradução: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal – APDP). Versão integral disponível, em regime de acesso livre em: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>

Quadro I - Comparação dos critérios de diagnóstico da OMS (2006 e 2003/2011) e da “American Diabetes Association” (ADA) (2012).

Diagnóstico/parâmetro	OMS 2006 [2]/OMS 2011 [6]	ADA [4,5]
Diabetes		
HbA1c	Pode ser usada Se avaliada $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) Recomendada	Recomendada $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
GJ	≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL)	≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL)
G2hPC	ou ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	ou ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
TDG		
GJ	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)
G2hPC	≥ 7.8 - < 11.1 mmol/L (≥ 140 - < 200 mg/dL)	Não requerida Se avaliada 7.8-11.0 mmol/L (140-198 mg/dL)
GJA		
GJ	6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)
G2hPC	Se avaliada < 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL)	--

G2hPC = glicemia 2 horas pós-carga; ADA = American Diabetes Association; GJ = glicemia em jejum; TDG = tolerância diminuída à glucose; GJA = glicemia de jejum alterada; OMS = Organização Mundial de Saúde.

Quadro I) [3-5]. A hemoglobina glicada A1c (HbA1c) tem sido recomendada como teste diagnóstico da DM [6,7], mas continuam a manter-se as preocupações relativas à sua sensibilidade para predizer DM [8] e valores $< 6.5\%$ não excluem DM, que pode ser detectada pela glicemia em jejum [6,7,9].

2.2 Epidemiologia

As estimativas globais, para 2011, da “International Diabetes Federation” (IDF) sugerem que 52 milhões de Europeus, com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos têm DM, número que aumentará para mais de 64 milhões em 2030 [10]. Em 2011, a nível mundial, um total de 281 milhões de homens e de 317 milhões de mulheres faleceram devido a complicações da DM, a maioria cardiovasculares. Na Europa, em 2011, os custos de saúde com a DM foram de cerca de 75 biliões de euros, estimando-se que aumentem para 90 biliões em 2030. O diagnóstico da DM baseia-se no nível de glicemia a partir do qual ocorre retinopatia, mas as complicações cardiovasculares, tais como doença arterial coronária (DAC), doença cerebrovascular e doença arterial periférica (DAP), surgem mais cedo e encontram-se, com frequência, presentes quando a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) é diagnosticada, utilizando os critérios correntes de classificação dos valores de glicemia, e 60% das pessoas com diabetes desenvolvem doença cardiovascular (DCV).

O estudo DECODE (“The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe”) (Fi-

gura 1) proporcionou dados sobre as anomalias do metabolismo da glucose nas populações europeias de diferentes escalões etários [11]. Nos europeus, o risco de DM, durante toda a vida, é de 30 a 40% e a prevalência de tolerância diminuída à glucose (TDG) aumenta de forma linear desde cerca de 15% na meia idade para 35 a 40% nos idosos.

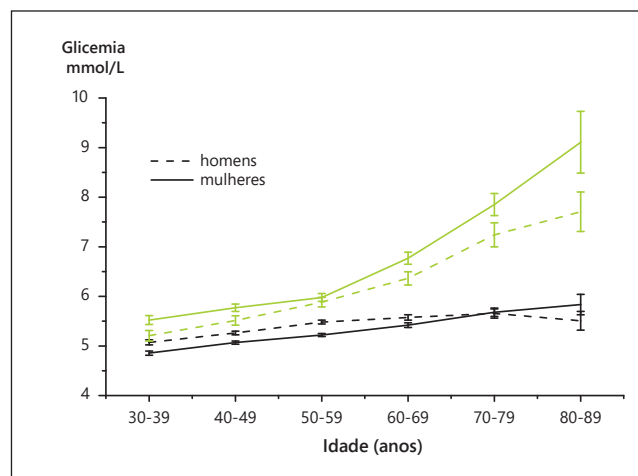


Figura 1 - Glicemia em jejum média (GJ; duas linhas inferiores) e glicemia 2 horas pós-carga média (G2hPC; duas linhas superiores) (as barras verticais representam os intervalos de confiança de 95%) nas 13 coortes de populações europeias incluídas no estudo DECODE [11]. A G2hPC aumenta, particularmente, após os 50 anos de idade. As mulheres têm uma G2hPC média significativamente mais elevada que a dos homens, diferença que se torna maior acima dos 70 anos de idade. A GJ média aumenta apenas ligeiramente com a idade.

2.3 Rastreio das Anomalias do Metabolismo da Glucose

Há um crescente interesse na identificação das pessoas com TDG, dado que poderão desenvolver DMT2 e que a progressão de TDG para DMT2 poderá ser atrasada através de intervenções sobre o estilo de vida [12-16]. Quando se tenta detectar a DM avaliando apenas a glicemia em jejum (GJ) e/ou a HbA1c, comparativamente à avaliação com uma prova de tolerância à glucose oral (PTGO) a probabilidade de um resultado falsamente negativo é substancial [17]. Foram desenvolvidos vários questionários de risco de DM, a maioria dos quais têm um bom desempenho [18]. O “FINnish Diabetes Risk Score” (FINDRISC; www.diabetes.fi/english) é o questionário de risco mais frequentemente usado na Europa. Essa ferramenta de avaliação prevê o risco a 10 anos de DMT2, incluindo de DM assintomática e TDG, com uma precisão de 85% [19,20]. Tem sido validado em populações europeias e está disponível na maioria das línguas europeias. Quando se faz o rastreio têm de considerar-se 3 tipos de coortes: (i) a população geral; (ii) as pessoas que se assume terem anomalias da glicemia (e.g. obesos, hipertensos, ou com história familiar de DM); (iii) as pessoas com DCV. Na população geral, a estratégia de rastreio apropriada é começar com o questionário de risco de DM e, nos que tiverem pontuação mais elevada, avaliar a HbA1c e/ou a GJ [19,20]. Nas pessoas com DCV, não é necessário aplicar o questionário de risco mas, se a HbA1c e/ou a GJ forem inconclusivas (normais), está indicada uma PTGO, dado que as pessoas pertencentes a esses grupos poderão, com frequência, ter DM apenas revelada por uma glicemia elevada 2 horas após uma sobrecarga de glucose [21].

2.3 Anomalias do Metabolismo da Glucose e Doença Cardiovascular

A evidência mais convincente de que as anomalias do metabolismo da glucose constituem factores de risco de DCV foi providenciada pelo estudo DECODE europeu [22-24]. Foi observada mortalidade aumentada na DM e na TDG, mas não na anomalia da glicemia em jejum (AGJ). Uma glicemia elevada às 2 horas pós sobrecarga de glucose era preditiva da mortalidade total e a mortalidade por DCV, após ajuste para outros factores *major* de risco cardiovascular, enquanto que a AGJ

isolada não era preditiva (se a glicemia às 2 horas pós sobrecarga de glucose fosse tida em conta). Na população, o excesso mais elevado de mortalidade por DCV observou-se nas pessoas com TDG, em especial nas que tinham uma GJ normal [24]. A relação entre glicemia às 2 horas pós sobrecarga de glucose e mortalidade era linear (Figura 2). Vários estudos mostram que o aumento da HbA1c está associado a um aumento do risco de DCV [25-27]. Estudos que compararam os 3 parâmetros glicémicos (GJ, glicemia às 2 horas pós sobrecarga de glucose e HbA1c), relativamente à sua associação com a mortalidade e o risco de DCV, mostraram que a associação é maior no caso da glicemia às 2 horas pós sobrecarga de glucose e que o risco observado associado à GJ e à HbA1c não é significativo, após controlo relativo ao efeito da glicemia às 2 horas pós sobrecarga de glucose [28].

Uma revisão do impacto do género sobre a ocorrência de mortalidade por DAC mostrou que o risco relativo global (o rácio entre o risco das mulheres e o risco dos homens) era de 1.46 [intervalo de confiança (IC) de 95% 1.21-1.95], nas pessoas com DM e de 2 [29]. (IC 95% 2.05-2.55) nas pessoas sem DM, sugerindo que, na DM, o bem conhecido diferencial de género na DAC se encontra reduzido [30]. Uma meta-análise de 37 estudos prospectivos de coorte (n = 447 064 pessoas com DM) estimou o risco de DAC fatal relacionado com o género e mostrou mortalidade mais elevada nas pessoas com DM, comparativamente às sem DM (5.4 vs. 1.6%, respectivamente) [31]. O risco relativo de DM foi significativamente maior nas mulheres (3.50) do que nos homens (2.06). Um estudo

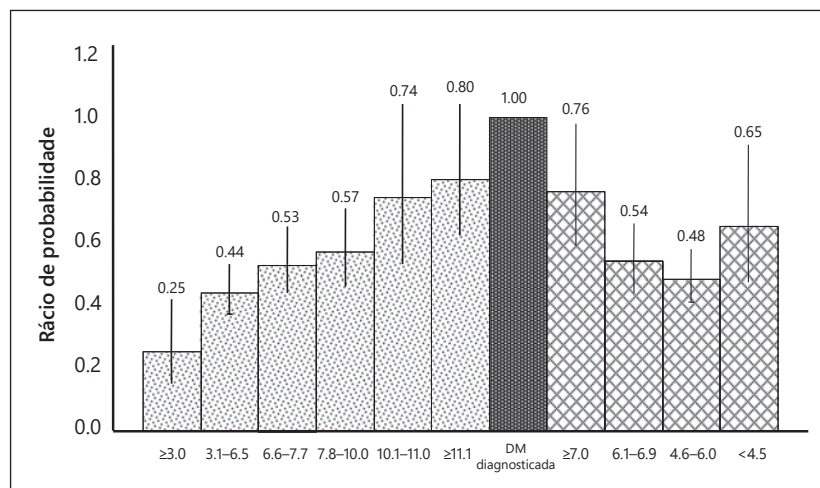


Figura 2 - Rácios de probabilidades e intervalos de confiança de 95% (barras verticais) relativos à mortalidade por doença cardiovascular (DCV), para a glicemia em jejum (GJ; barras tracejadas) e para a glicemia 2 horas pós-carga (G2hPC; barras pontilhadas) utilizando a diabetes *mellitus* (DM) previamente diagnosticada (barra negra) como categoria de referência. Os dados foram ajustados para a idade, sexo, coorte, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, colesterol total e tabagismo [22,23].

RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO DAS ANOMALIAS DO METABOLISMO DA GLUCOSE

Diagnóstico das anomalias do metabolismo da glucose

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
É recomendado que o diagnóstico de diabetes se baseie na HbA1c e na GJ, em conjunto, ou numa PTGO se ainda houver dúvidas.	I	B	1-4, 7, 9
É recomendado que para o diagnóstico da TDG se utilize uma PTGO.	I	B	1-4, 7, 9
É recomendado que o rastreio da DMT2 potencial, em pessoas com DCV, seja iniciado com a HbA1c e a GJ e, que caso estas sejam inconclusivas, se efectue ainda uma PTGO.	I	A	19, 20, 35
Deverá ser dada especial atenção à aplicação de medidas preventivas nas mulheres com anomalias do metabolismo da glucose.	IIa	C	-
É recomendado que as pessoas em elevado risco de DMT2 recebam aconselhamento apropriado sobre o estilo de vida para reduzir o seu risco de desenvolver DM.	I	A	36, 37

DCV = doença cardiovascular; HbA1c = hemoglobina glicada A1c; GJ = glicemia em jejum; PTGO = prova de tolerância à glucose oral; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2.
^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

recente, evidenciou uma influência adversa maior da DM sobre a adiposidade, o modelo homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR), a pressão arterial a jusante, o perfil lipídico, a disfunção endotelial e a inflamação sistémica, nas mulheres comparativamente aos homens, o que poderá contribuir para o seu maior risco relativo de DAC [32]. De igual modo, parece que as mulheres ganham mais peso antes de desenvolverem diabetes e, em consequência, sofrem maiores alterações do *status* de factores de risco [33].

2.5 Atrasar a Conversão para Diabetes Tipo 2

Os hábitos alimentares e o estilo de vida sedentário são de grande importância no desenvolvimento de DMT2 [34,35]. Os estudos clínicos aleatorizados (RCTs) demonstram que a alteração do estilo de vida, baseada numa modesta perda de peso e num aumento da actividade física, previne ou atrasa a progressão para DMT2 nos indivíduos com TDG (em risco elevado dessa progressão) [36]. As pessoas em risco elevado de DMT2 e/ou com TDG devem ser alvo de aconselhamento apropriado sobre o estilo de vida (Ver 4.1) [37]. A redução absoluta de risco com a intervenção sobre o estilo de vida é de aproximadamente 15 a 20 casos por 100 pessoas-ano. Na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a alteração do estilo de vida em 6 indivíduos em risco elevado, durante 3 anos, evitará um caso de DM [16]. Um seguimento de 12 anos em homens com TDG que participaram no “Estudo de Viabilidade” de Malmo [38] mostrou que, no grupo de intervenção sobre o estilo de vida, a mortalidade total era mais baixa (e semelhante às dos indivíduos com tolerância normal à glucose), comparativamente ao grupo que foi submetido a “terapia de

rotina” (6.5 vs. 6.4 por 1000 pessoas-ano em risco; *P* = 0.009). No estudo chinês “Da Qing” [39] os participantes com TDG, do grupo de intervenção sobre o estilo de vida durante 3 anos apresentaram, 20 anos mais tarde, uma redução persistente da incidência de DMT2 e uma redução, não significativa, de 17% da morte por DCV; nesse grupo a incidência ajustada de retinopatia era 47% inferior [40]. No seguimento a 10 anos do “Finnish Diabetes Prevention Study” (DPS), a mortalidade total e a incidência de DCV não foram diferentes no grupo de intervenção e no grupo de controlo, mas os participantes com TDG na linha de base evidenciaram menor mortalidade total e incidência de DCV, comparativamente a uma coorte populacional finlandesa de pessoas com TDG [41].

> 3. AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NOS PACIENTES COM DISGLICEMIA

3.1 Avaliação Geral do Risco

Existem grelhas (“scores”) de risco desenvolvidas para as pessoas com diabetes, mas as “2012 Joint European Society Guidelines on CVD” [42] defendem uma classificação simples, considerando que todas as pessoas com DM e pelo menos outro factor de risco cardiovascular (CV) ou lesão de órgão alvo se encontram em risco CV muito elevado e todas as restantes pessoas com DM se encontram em risco elevado de desenvolver DCV.

3.2 Avaliação do Risco CV Baseada em Biomarcadores e Imagiologia

Nas pessoas com DMT2, após ajuste para outros factores de risco, a albuminúria é um factor de risco de even-

RECOMENDAÇÕES PARA A AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES

Avaliação do risco cardiovascular na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Deverá ser considerado classificar as pessoas com DM como estando em risco elevado ou muito elevado de DCV, em função da presença de um factor de risco CV concomitante ou de lesão de órgão-alvo.	IIa	C	-
Não é recomendado avaliar o risco de DCV nas pessoas com diabetes com base nas grelhas de risco desenvolvidas para a população geral.	III	C	-
Quando se estratifica o risco CV nas pessoas com diabetes está indicado estimar a taxa de excreção urinária de albumina.	I	B	43
Poderá ser considerado o rastreio de isquemia silenciosa do miocárdio em pessoas com DM e risco CV elevado seleccionadas.	IIb	C	-

DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*.

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

tos CV futuros, ICC e mortalidade total ^[43] e um nível circulante elevado de péptido natriurético pró-tipo B N-terminal (NT-proBNP) constitui um forte preditor de mortalidade CV aumentada, de forma independente da albuminúria e dos factores de risco CV convencionais ^[44]. A imagiologia do cálcio das artérias coronárias (CAC) é superior às grelhas (“scores”) de risco estabelecidas para prever isquemia do miocárdio silenciosa (IMS) e o resultado a curto prazo. O CAC e a cintigrafia de perfusão miocárdica são sinérgicos a nível da predição de eventos CV ^[45]. O índice tornozelo-braço (ITB) ^[46], a espessura da íntima-média carotídea e a detecção de placas carotídeas ^[47], a rigidez arterial, avaliada pela velocidade da onda de pulso ^[48], e a neuropatia autonómica cardíaca (NAC), avaliada por testes de reflexos padrão poderão ser considerados marcadores cardiovasculares úteis ^[49], que adicionam valor preditivo às estimativas habituais do risco. Na DM, a DAC é com frequência silenciosa e até 60% dos enfartes do miocárdio (EM) poderão ser assintomáticos, sendo diagnosticados apenas por rastreio electrocardiográfico (ECG) sistemático ^[50]. Em doentes assintomáticos, o rastreio de rotina da DAC é controverso; por exemplo, não é recomendado pela ADA, uma vez que não melhora os resultados, contanto que os factores de risco CV sejam tratados ^[51]. Todavia, essa posição está a ser alvo de debate e as características dos doentes que deverão ser alvo de rastreio precisa de ser melhor definida ^[52].

O EM silencioso (EMS) pode ser detectado por ECG com prova de esforço, cintigrafia miocárdica ou ecocardiografia com prova de esforço. O EMS afecta 20 a 35% das pessoas com DM que têm factores de risco CV adicionais e 35 a 70% dos pacientes com EMS apresentam estenoses coronárias significativas na angiografia. Quando associado a estenoses coronárias na angiogra-

fia, o EMS constitui um factor de risco cardíaco *major* e o valor preditivo do EMS e das estenoses coronárias silenciosas adiciona-se ao das estimativas rotineiras de risco CV ^[53]. É necessária mais evidência para apoiar o rastreio do EMS, que poderá ser efectuado nos indivíduos em risco muito elevado (com evidência de DAP, “score” de CAC elevado ou proteinúria) e nos indivíduos que queiram iniciar programas de exercício ^[54]. Nos pacientes com EMS poderá ser proposta revascularização coronária, numa base individual. Contudo, o custo-eficácia desta estratégia necessita de ser avaliado.

> 4. PREVENÇÃO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR

4.1 Estilo de Vida

4.1.1 Dieta

As intervenções dietéticas recomendadas pelo “EASD Diabetes and Nutrition Study Group” são menos restritivas do que as anteriores ^[34], mas enfatizam uma ingestão adequada de calorias e uma dieta em que predominam as frutas, vegetais, cereais integrais e fontes de proteínas com baixo teor de gorduras. Tem sido sugerido que, na DMT2, uma dieta rica em proteínas não confere benefício, comparativamente a uma dieta rica em hidratos de carbono ^[55]. As recomendações dietéticas específicas incluem limitação das gorduras saturadas, das gorduras trans e da ingestão de álcool, monitorização do consumo de hidratos de carbono e aumento do conteúdo em fibras. A suplementação de rotina com anti-oxidantes, tais como as vitaminas E e C e caroteno, não é aconselhada ^[56]. Para os que preferem uma ingestão mais elevada de gorduras, uma dieta de tipo Mediterrânico é

RECOMENDAÇÕES SOBRE MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA NA DIABETES

Modificação do estilo de vida na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
É recomendada a cessação do tabagismo, através de um aconselhamento estruturado, em todas as pessoas com DM e TDG.	I	A	63
É recomendado que, na prevenção da DMT2 e no controlo da DM, a ingestão total de gordura seja <35%, de gordura saturada <10% e de ácidos gordos mono-insaturados >10%, em percentagem das calorias totais.	I	A	34, 55, 66, 67
Na prevenção da DMT2 e no controlo da DM, é recomendado que a ingestão de fibras da dieta seja >40 g/dia (ou 20g/1000 Kcal/dia).	I	A	34, 55, 66, 67
Para reduzir o peso corporal excessivo, na DM, pode ser recomendada qualquer dieta com restrição calórica.	I	B	66, 67
Não é recomendada suplementação com vitaminas ou micro nutrientes para reduzir o risco de DMT2 ou de DCV na DM.	III	B	56, 66
É recomendada actividade física moderada a intensa ≥150 min/semana para a prevenção e controlo da DMT2 e para a prevenção da DCV na DM.	I	A	58, 68
São recomendados exercício aeróbico e treino de resistência para a prevenção da DMT2 e o controlo da DM, mas funcionam melhor em combinação.	I	A	60

DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes mellitus; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2.
^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

aceitável, desde que as fontes de gordura sejam principalmente derivadas de óleos monoinsaturados (azeite virgem) ^[57].

4.1.2 Actividade física

O treino de resistência e o treino aeróbico melhoram a acção da insulina, a glicemia, os níveis lipídicos, a pressão arterial e o risco CV ^[58]. Para obter um benefício continuado é necessário um exercício regular. Sabe-se pouco sobre a melhor maneira de promover a actividade física; todavia, dados de um certo número de RCTs apoiam a necessidade de reforço por parte dos profissionais de saúde ^[59-61]. Revisões sistemáticas relataram que, na DMT2, o exercício aeróbico estruturado ou o exercício de resistência reduz a HbA1c em cerca de 0.6% na DMT2 ^[59,60]. O treino aeróbico e o treino de resistência, combinados, têm um impacto mais favorável sobre a HbA1c do que o treino aeróbico ou de resistência isolados ^[62]. Numa recente meta-análise de 23 estudos, o treino de exercício estruturado associou-se a uma redução da HbA1c de 0.7%, comparativamente aos controlos ^[59]. Um exercício estruturado, com a duração de >150 min./semana, associou-se a uma redução da HbA1c de 0.9%; <150 min./semana associou-se a uma redução da HbA1c de 0.4%. Globalmente, as intervenções de aconselhamento sobre a actividade física só se associaram a níveis mais baixos de HbA1c quando combinadas com aconselhamento dietético ^[62].

4.1.3 Cessação do tabagismo

O tabagismo aumenta o risco de DMT2 ^[63], DCV e morte prematura ^[64], e a cessação do tabagismo diminui o risco de DCV ^[65]. Às pessoas com DM que sejam fumadoras deve ser oferecido um programa estruturado para deixarem de fumar, incluindo suporte farmacológico, se necessário. Nas “2012 Joint European Prevention Guidelines” são apresentadas instruções detalhadas sobre cessação do tabagismo ^[42].

4.2 Controlo da Glicemia

Estudos aleatorizados e controlados providenciaram evidência muito forte de que as complicações microvasculares da DM são reduzidas por um controlo apertado da glicemia ^[69-71], que também tem um efeito favorável - embora mais pequeno - sobre a DCV, efeito este que, contudo, só se evidencia após muitos anos ^[72,73]. O controlo intensivo da glicemia, em combinação com uma redução eficaz da pressão arterial e dos parâmetros lipídico, encurta de forma marcada o tempo necessário para se registarem reduções dos eventos CV ^[74].

4.2.1 Doença microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia)

A retinopatia é a complicação microvascular mais frequente da DM. Embora a sua incidência tenha diminuído após a implementação dos regimes de tratamento

intensivo, a retinopatia proliferativa, potencialmente causadora de cegueira, afecta 50% das pessoas com DM tipo 1 (DMT1); 29% das pessoas com DMT2 desenvolvem edema macular, também potencialmente causador de cegueira [75-77]. Uma retinopatia rapidamente progressiva indica risco CV aumentado e a combinação de retinopatia e nefropatoprediz um aumento da morbidade e da mortalidade; na DMT2 a retinopatia avançada mais do que duplica o risco [78]. O controlo apertado da glicemia, tendo como valor-alvo para a HbA1c 6.0 a 7.0%, (42 a 53 mmol/mol) [79], tem sido associado, de forma consistente, a uma diminuição da frequência e gravidade das complicações microvasculares. Isso aplica-se quer à DMT1, quer à DMT2, embora seja menos evidente na DMT2 com complicações já estabelecidas [80-84]. Análises do “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) e do “United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)” demonstraram uma relação contínua entre o aumento da HbA1c e as complicações microvasculares, sem um limiar aparente [85,86]. No DCCT, uma redução da HbA1c de 2% (22 mmol/mol) reduziu significativamente o risco do desenvolvimento e progressão de retinopatia e nefropatia [69], embora a redução absoluta fosse baixa para uma HbA1c de 7.5% (58 mmol/mol).

4.2.2 Doença macrovascular: efeitos a médio prazo do controlo glicémico

“*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*” (ACCORD). Um total de 10.251 indivíduos com DMT2 e risco CV alto, foram aleatorizados para tratamento de controlo intensivo da glicemia ou tratamento padrão. O grupo do controlo intensivo atingiu uma HbA1c média de 6.4% (46 mmol/mol) e o de tratamento padrão uma HbA1c média de 7.5% (58 mmol/mol) [81]. Após um período de seguimento médio de 3.5anos, o estudo foi terminado devido a uma mortalidade mais elevada no braço do controlo intensivo (14/1000 vs. 11 mortes/1.000 doentes/ano), que era pronunciada nos indivíduos com múltiplos factores de risco CV e decorrente sobretudo da mortalidade CV. A hipoglicemia foi mais comum no grupo de controlo intensivo e nos doentes com pior controlo glicémico, embora o papel da hipoglicemia no desenvolvimento de eventos de DCV não seja inteiramente claro. Análises posteriores mostraram que a mortalidade mais elevada poderia dever-se a flutuações da glicemia, em combinação com uma incapacidade para controlar a glicemia para o valor-alvo, apesar do tratamento agressivo da hiperglicemia [87]. Um estudo de seguimento do ACCORD não apoiou uma relação entre hipoglicemia sintomática grave e mortalidade mais elevada [88].

“*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*” (ADVANCE). Onze mil cento e quarenta indivíduos com DMT2 e risco CV alto foram aleatorizados para controlo intensivo ou convencional da glicemia [82]. O braço de controlo intensivo atingiu uma HbA1c média de 6.5% (48 mmol/mol), comparativamente com 7.3% (56 mmol/mol) no braço do controlo padrão.

No braço do controlo glicémico intensivo, o “endpoint primário” (complicações macrovasculares ou microvasculares *major*) foi reduzido [“hazard Ratio” (HR) 0.90; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0.82-0.98] devido a uma redução da nefropatia. O controlo glicémico intensivo não teve influência sobre a componente macrovascular do “endpoint” primário (HR 0.94; IC 95% 0.84–1.06). Em contraste com o ACCORD, não se registou um aumento da mortalidade (HR 0.93; IC 95% 0.83-1.06) apesar de uma redução semelhante da HbA1c. Comparativamente ao ACCORD, os episódios de hipoglicemia grave foram três vezes menores no braço de controlo glicémico intensivo do ADVANCE e o valor-alvo de HbA1c foi atingido a um ritmo mais lento. Além disso, esses estudos tinham um risco de DCV diferente na linha de base, com uma taxa mais elevada de eventos CV no grupo de controlo do ADVANCE.

“*Veterans Administration Diabetes Trial*” (VADT). Mil setecentos e noventa e um indivíduos com DMT2 foram aleatorizados para controlo glicémico intensivo ou padrão; no grupo do controlo intensivo foi atingida uma HbA1c média de 6.9% (52 mmol/mol), comparativamente a 8.4% (68 mmol/mol) no grupo do controlo padrão [83]. No grupo do controlo intensivo não se registou uma redução significativa do “Endpoint” CV composto (HR 0.88; IC 95% 0.74-1.05).

“*ORIGIN*” (“Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention”). Dose mil quinhentos e 37 indivíduos (média de idades de 63.5 anos) em risco alto de DCV e com TDG, GJA ou DMT2 foram aleatorizados para tratamento com insulina glargina (com um nível-alvo de GJ de 5.3 mmol/L (\leq 95 mg/dL) ou tratamento padrão. Após um seguimento de 6.2 anos, os resultados CV foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento (insulina glargina e tratamento padrão); as taxas de hipoglicemia graves foram, respectivamente, de 1.0 vs. 0.31 por 100 pessoas-ano. O peso médio aumentou 1.6 kg no grupo da insulina glargina e diminuiu 0.5 kg no grupo do tratamento padrão [89].

Conclusão. Uma meta-análise dos resultados CV, efectuada com base nos estudos VADT, ACCORD e ADVANCE, sugeriu que uma redução da HbA1c de aproximadamente 1% estava associada a uma redução de 15% do

risco relativo (RRR) de EM não fatal, sem benefícios em termos de AVC ou mortalidade total [90]. Todavia, os indivíduos com uma DMT2 de menor duração, HbA1c baixa na altura da aleatorização e sem história de DCV pareceram beneficiar com as estratégias de redução intensiva da glicemia.

Esse resultado é apoiado pelo ORIGIN, que não demonstrou quer benefício, quer detrimento, dos “endpoints” CV, embora a insulina estivesse associada a um aumento da hipoglicemia. Isto sugere que a estratégia de controlo glicémico intensivo deverá ser utilizada de uma maneira apropriada, de forma individualizada, tendo em conta a idade, a duração da DMT2 e a história de DCV.

4.2.3 Doença macrovascular: efeitos a longo prazo do controlo glicémico

“*Diabetes Control and Complications Trial*” (DCCT) e “*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*” (EDIC). No DCCT, os eventos CV não foram alterados no grupo do tratamento hipoglicemiante intensivo [69]. Após o final do estudo, 93% da coorte foi seguida durante mais 11 anos (estudo EDIC), durante os quais as diferenças a nível da HbA1c desapareceram [72]. No grupo do controlo glicémico intensivo, durante o período de seguimento de 17 anos o risco de qualquer evento CV foi reduzido em 42% (9-63%; $P = 0.01$).

“*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” (UKPDS). Embora fosse evidente uma redução clara das complicações microvasculares, a redução do EM foi só de 16% ($P = 0.052$). Na fase de extensão do estudo, manteve-se uma redução de 15% do risco de EM a qual se tornou significativa à medida que o número de casos aumentava [73]. Deverá notar-se que o estudo foi efectuado numa altura em que os parâmetros lipídicos e a pressão arterial eram controlados de forma menos eficaz, pelo que poderá ter sido mais fácil verificar os efeitos benéficos dos fármacos hipoglicemiantes do que em estudos subsequentes.

Conclusão. O DCCT e o UKPDS mostraram que, na DMT1 e na DMT2: (i) o controlo glicémico é importante para reduzir as complicações macrovasculares a longo prazo; (ii) é necessário um período de seguimento muito longo para demonstrar esse efeito e (iii) o controlo precoce da glicemia é importante.

4.2.4 Níveis-alvo de glicemia

Para reduzir a doença microvascular é geralmente recomendado um nível-alvo de HbA1c de $<7.0\%$ (<53 mmol/mol) [69-71,73,81]. A evidência relativa a um nível-alvo de

HbA1c relacionado com o risco macrovascular é menos esmagadora, devido às complexidades que envolvem a natureza crónica e progressiva da DM e aos efeitos da memória metabólica [71,73,90]. O consenso indica que uma HbA1c $\leq 7\%$ deveria ser o nível-alvo, mas com reconhecimento dos requisitos individuais dos pacientes. Idealmente, deveria ser fomentado, o mais cedo possível, um controlo apertado da glicemia nos indivíduos mais jovens sem co-morbilidades. A redução bem sucedida da glicemia é ajudada pela auto-monitorização da glicemia, sobretudo nas pessoas com DM insulino-tratadas [91]. Embora a hiperglicemia pós-prandial esteja associada a uma incidência aumentada de eventos de DCV, é controverso se tratá-la tem benefícios a nível dos eventos de DCV [92-95]. Níveis-alvo mais rigorosos (e.g. HbA1c 6.0 - 6.5% [(42-48 mmol/mol)] poderão ser considerados em pacientes seleccionados com DM ainda de curta duração, longa esperança de vida e DCV não significativa, se puderem ser atingidos sem hipoglicemia ou outros efeitos adversos.

Tal como foi anteriormente discutido, os resultados acumulados dos estudos de eventos CV na DMT2 sugerem que nem toda a gente beneficia de uma redução agressiva da glicemia e que é importante individualizar os os níveis-alvo desta [96].

4.2.5 Medicamentos hipoglicemiantes

Uma descrição detalhada dos medicamentos hipoglicemiantes e do papel da terapêutica hipoglicemiante de associação está fora do alcance deste documento e foi exaustivamente revista nas recentes Recomendações conjuntas da ADA e da EASD [96].

Segurança cardiovascular dos medicamentos hipoglicemiantes. Os possíveis efeitos CV adversos da rosiglitazona [97] suscitaram questões sobre a segurança CV dos medicamentos hipoglicemiantes, em particular quando usados em associação. Um seguimento pós-estudo, a 10 anos, do UKPDS mostrou que os pacientes tratados com a associação sulfonilureia +insulina tinham um rácio de risco (RR) de EM de 0.85 ($P = 0.01$) e de morte de 0.87 ($P > 0.007$) [71,73]. Os RRs correspondentes para a metformina nos doentes com excesso de peso eram de 0.67 ($P = 0.005$) e de 0.73 ($P = 0.002$). Embora o UKPDS tenha indicado que a metformina tem um efeito benéfico sobre os eventos de DCV, não existe outra evidência clara para apoiar este ponto de vista e a metformina em associação com uma sulfonilureia poderá ser prejudicial. Todavia, os resultados dessa meta-análise também sugerem um benefício em doentes mais jovens, após um longo período de tratamento [98]. No estudo PROactive

RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLO DA GLICEMIA NA DIABETES

Controlo da glicemia na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
É recomendado que a redução da glicemia seja instituída de forma individualizada, tendo em conta a duração da DM, as co-morbilidades e a idade.	I	C	-
Na DMT1 e na DMT2, é recomendado o controlo apertado da glicemia, com um nível-alvo de HbA1c quase normal (>7.0% ou <53 mmol/mol), para diminuir as complicações microvasculares.	I	A	69-71, 73, 81
Na DMT1 e na DMT2, para a prevenção da DCV, deverá ser considerado um nível-alvo de HbA1c ≤7.0% (≤53 mmol/mol).	Ila	C	-
Para otimizar o controlo glicémico na DMT1 é recomendado um regime de insulina basal (em bólus), em conjunto com monitorização frequente da glicemia.	I	A	69, 72
Nas pessoas com DMT2, após avaliação da função renal, a metformina deverá ser considerada a terapêutica de primeira linha.	Ila	B	71

DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*; HbA1c = hemoglobina glicada A1c; DMT1 = diabetes *mellitus* tipo 1; DMT2 = diabetes *mellitus* tipo 2.
^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

("PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events") a pioglitazona reduziu um "endpoint" secundário vascular composto (HR 0.84; IC 95% 0.72-0.98; P = 0.027) [99]; contudo, o efeito sobre o "endpoint" primário não atingiu significado estatístico e a interpretação dos resultados permanece controversa. A pioglitazona associa-se a retenção de fluidos, secundária a efeitos renais, edema periférico e agravamento da insuficiência cardíaca estabelecida, em indivíduos susceptíveis.

No estudo STOP-NIDDM ("Study to prevent non insulin-dependent diabetes"), em pessoas com TDG, a acarbose reduziu o número de eventos de DCV, incluindo a mortalidade CV [93]. As meglitinidas não têm sido formalmente testadas na DMT2 mas, em pessoas com TDG em alto risco CV, a nateglinida não reduziu os eventos CV fatais e não fatais [100].

Até agora, ainda não foram publicados dados de RCTs relativos aos resultados CV dos agonistas do péptido glucagon-"like" 1, dos inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) ou dos inibidores do co-transportador 2 de sódio-glucose (SGLT-2), mas encontram-se a decorrer estudos clínicos prospectivos.

4.2.6 Considerações especiais

Hipoglicemia. Quer na DMT1, quer na DMT2, a redução intensiva da glicemia aumenta a incidência de hipoglicemia grave três a quatro vezes [69,84]. O comprometimento da percepção da hipoglicemia aumenta com a duração da DM e constitui um factor de risco significativo de hipoglicemia, que tem de ser levado em conta quando se considera a terapêutica hipoglicemiante [101]. Além dos riscos a curto prazo (arritmias cardíacas e eventos CV),

os riscos a longo prazo incluem demência e disfunção cognitiva [102,103]. Os resultados dos estudos clínicos de redução da glicemia suscitaram a questão se, nas pessoas com DM, a hipoglicemia constitui um factor de risco importante de EM. Frier *et al.* [102] efectuaram uma revisão extensiva deste tópico, providenciando evidência sobre um certo número de efeitos adversos da hipoglicemia sobre o sistema CV, em particular na presença de neuropatia autonómica. A insulina, as meglitinidas e as sulfonilureias estão particularmente associadas à hipoglicemia, que é comum quer na DMT1, quer na DMT2. **Medicamentos hipoglicemiantes na doença renal crónica.** Cerca de 25% das pessoas com DMT2 têm doença renal crónica (DRC) nos estádios 3 a 4 [taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) <50 mL/min]. À parte o risco CV aumentado associado, os medicamentos hipoglicemiantes poderão ter de ser substituídos ou o seu regime modificado, quer por contra-indicação na DRC, quer por necessidade de alteração da dose [104]. A metformina, a acarbose e a maioria das sulfonilureias deverão ser evitadas na DRC estádios 3 e 4, enquanto que nessa situação a insulina e a pioglitazona podem ser usadas. Os inibidores da DPP-4 requerem um ajustamento da dose de acordo com a progressão da DRC; a excepção é a linagliptina, que é bem tolerada nessas circunstâncias. Os inibidores da SGLT2 ainda não foram avaliados na DRC.

Pessoas idosas. Nas pessoas idosas, com diabetes de longa duração e complicações os níveis-alvo de glicemia deverão ser menos ambiciosos do que nas pessoas mais jovens e mais saudáveis. Se não puderem ser atingidos níveis-alvo mais baixos, uma HbA1c de 7.5 a 8.0% (<58-64 mmol/mol) poderá ser aceitável, transitando

para valores superiores à medida que a idade aumenta e a capacidade de auto-cuidado e o *status* cognitivo, psicológico e económico e os sistemas de apoio declinam [96]. **Cuidados individualizados.** Em cada doente com DM, as influências sobre a qualidade de vida, os efeitos adversos da polimedicação e a inconveniência dos regimes de redução intensiva da glicemia devem ser cuidadosamente avaliados. De uma perspectiva de Saúde Pública, mesmo reduções menores da glicemia média poderão provar-se vantajosas. Por outro lado, o tratamento intensivo poderá impôr uma “carga” considerável e, possivelmente, prejudicar a pessoa com DM. Cada pessoa com DM deverá ser encorajada a alcançar o melhor compromisso entre controlo glicémico e risco vascular e, se for instituída terapêutica hipoglicemiante intensiva, deve ser informada e compreender os benefícios e riscos desta.

4.3 Pressão Arterial

Hipertensão arterial (HTA) e diabetes são uma associação frequente que causa um aumento quádruplo do risco de DCV [105,106]. A obesidade, o envelhecimento e o aparecimento de doença renal aumentam a prevalência de HTA, enquanto que a DMT2 duplica o risco de DCV nos homens e triplica o risco de DCV nas mulheres.

4.3.1 Alvos para o tratamento

Os estudos clínicos, aleatorizados e controlados, da DMT2 mostraram os efeitos positivos sobre os “endpoints” CV da redução da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) para <140 mm (sistólica) e da pressão arterial diastólica (PAD) para <85 mmHg [107-110]. No estudo ACCORD, a redução relativa do “endpoint” composto (EM não fatal, AVC não fatal ou morte devida a DCV) pelo tratamento intensivo da PA (PAS média atingida = 119 mm Hg), comparativamente ao tratamento padrão da PA (PAS média atingida = 134 mm Hg) não atingiu significado estatístico [108]. Com o tratamento agressivo, a proporção de doentes com efeitos secundários graves (hipotensão arterial e declínio da função renal) aumentou de 1.3 para 3.3%. Por consequência, esse estudo não apoia a redução da PAS para um valor abaixo de 130 mm Hg. Bangalore *et al.* [111] relataram uma meta-análise de 13 RCTs em pessoas com DM, GJA ou TDG que, no grupo do tratamento intensivo tinham uma PAS \leq 135 mm Hg e no grupo do tratamento padrão uma PAS \leq 140 mm Hg. O controlo intensivo da PA associou-se a uma redução de 10% da mortalidade total (IC 95% 0.83-0.98) e a uma redução de 17% da incidência de AVC, mas também a um aumento de

20% dos eventos adversos graves. Uma PAS \leq 130 mm Hg associou-se a uma redução da incidência de AVC, mas não afectou os outros eventos de DCV.

Em resumo, a evidência disponível sugere que, nas pessoas com DM, o nível-alvo de PA deve ser <140/85 mm Hg. Poderá ser considerada uma PAS mais baixa (<130 mm Hg) em pessoas com DM e HTA com nefropatia e proteinúria manifesta.

Uma redução maior da PA poderá estar associada a um risco aumentado de efeitos adversos, especialmente com a idade avançada e uma duração mais longa da DMT2 e o risco-benefício do controlo intensivo da PA tem de ser considerado numa base individual

4.3.2 Gestão da redução da PA

A *intervenção a nível do estilo de vida*, incluindo restrição do sal e perda de peso, é a base terapêutica para todos os indivíduos com HTA; no entanto, é geralmente insuficiente para um controlo adequado da PA.

Especificamente em pessoas com DM, a *terapêutica farmacológica* só foi testada em poucos RCTs, que compararam os “endpoints” CV com diversos anti-hipertensivos [107,112,113]. Todavia, vários RCTs com subgrupos apreciáveis de pessoas com DM relataram especificamente resultados desses subgrupos [114-121]. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com um inibidor da ECA (IECA) ou um bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (ARA II), tem particular valor no tratamento da HTA na DM em indivíduos com risco CV alto [114,115,119-121]. Na DMT2 [107,109], mas não na DMT1 [122-124], utilizado em prevenção primária, o controlo da PA com bloqueadores do SRAA previne a eclosão de microalbuminúria. Em prevenção secundária, na DMT1, o controlo intensificado da PA com um IECA atrasou a progressão da doença renal e reduziu a incidência de doença renal terminal [125,126]. Na DMT2, doses elevadas de ramipril reduziram os “endpoints” renais e CV [127]. Os ARA II diminuíram a progressão de microalbuminúria para proteinúria e reduziram os “endpoints” renais, mas não a morte de causa CV [128,129]. Os estudos DIRECT (“Diabetic REtinopathy Candesartan Trials”) investigaram os efeitos da redução da PA com candesartan sobre o desenvolvimento ou progressão da retinopatia, em indivíduos com DMT1 e DMT2; registou-se uma tendência favorável, não significativa [130,131].

Como terapêutica inicial, para prevenir ou atrasar a ocorrência de microalbuminúria nos indivíduos hipertensos com DM, a evidência apoia a utilização de um IECA (em vez de um antagonista do cálcio) [132]. No “Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ra-

RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLO DA PRESSÃO ARTERIAL NA DIABETES

Controlo da pressão arterial na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Nas pessoas com DM e hipertensão arterial, é recomendado o controlo da pressão arterial para reduzir o risco de eventos cardiovasculares.	I	A	105-107, 109, 110, 137
Nas pessoas com DM e hipertensão arterial, é recomendado que o tratamento seja individualizado, tendo como nível-alvo para a pressão arterial <140/85 mm Hg.	I	A	107-109, 137
Para alcançar o controlo da pressão arterial, é recomendada a utilização de uma associação de medicamentos anti-hipertensivos.	I	A	108-110, 119-121, 137
No tratamento da hipertensão arterial na DM, é recomendado um bloqueador do SRAA (IECA ou ARA II), em particular na presença de proteinúria ou microalbuminúria.	I	A	114, 119-121
Nas pessoas com DM, deverá ser evitada a administração simultânea de dois bloqueadores do SRAA.	III	B	133, 134

IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA II = inibidores dos receptores AT1 da angiotensina II; DM = diabetes *mellitus*; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona.
^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

mipril Global Endpoint Trial” (ONTARGET), o duplo bloqueio do SRAA, com a associação de um IECA e de um ARA II, não evidenciou benefício acrescido e associou-se a mais eventos adversos. No “Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints” (ALTITUDE), a adição de aliskireno ao bloqueio do SRAA, em pessoas com DMT2 e risco CV alto, não resultou numa diminuição do número de eventos CV e poderá mesmo ter sido prejudicial [133,134].

Comparativamente aos inibidores do SRAA e aos antagonistas do cálcio, as tiazidas e os beta-bloqueantes associam-se a um risco aumentado de desenvolvimento de DMT2 [135], mas não é sabido se causam efeitos adversos metabólicos na DMT2 manifesta. Uma meta-análise recente enfatiza a prioridade de redução da PA sobre a escolha do anti-hipertensivo [136]. Na ausência de comorbilidade cardíaca, os beta-bloqueantes não são a primeira escolha e um controlo apropriado da PA requer, com frequência, terapêutica de associação com um inibidor do SRAA e um antagonista dos canais de cálcio ou um diurético [119,120].

O estudo “Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension” (ACCOMPLISH) indicou que o antagonista dos canais de cálcio amlodipina é superior à hidroclorotiazida na terapêutica de associação com um IECA [121].

Na maioria dos paciente é necessária uma associação de anti-hipertensivos. Todos os anti-hipertensivos disponíveis podem ser utilizados mas, na presença de proteinúria, a evidência apoia fortemente a inclusão de um inibidor do SRAA (IECA ou ARA II).

Dado que as pessoas com DM tendem a ter uma PA elevada durante a noite, a administração de anti-hipertensivos ao deitar deverá ser considerada, idealmente após

a avaliação do perfil da PA ambulatória durante as 24 horas (MAPA) do paciente.

4.4 Dislipidemia

Na DMT1, os triglicéridos (TG) séricos têm valores normais e o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) tem também valores normais ou ligeiramente aumentados. A DMT2 acompanha-se de uma aglomeração de anomalias dos parâmetros lipídicos, cujos componentes nucleares são uma elevação moderada dos TG, em jejum e pós-prandial, e um C-HDL baixo; outras anomalias incluem elevações das lipoproteínas ricas em TG, incluindo quilomicras, remanescentes das VLDL e LDL pequenas e densas. Na DMT2, o desequilíbrio entre a importação e a exportação hepáticas de lípidos resulta numa acumulação excessiva de gordura no fígado (esteatose hepática não alcoólica), que impulsiona a superprodução de grandes partículas VLDL e de hipertrigliceridemia (associada às primeiras). Ocorre um fluxo aumentado de ácidos gordos livres (AGL) que deriva, quer, dos “pools” sistémicos de AGL, quer da neolipogénese (no contexto da resistência à insulina (RI)) [138,139].

Dislipidemia e doença macrovascular. Existe uma associação causal entre aumento das partículas ricas em TG, C-HDL e risco de DCV [140,141]. Os dados dos estudos clínicos com as estatinas fortalecem a posição das HDL como marcador independente do risco de DCV, mesmo quando os níveis de C-LDL não se encontram elevados [142,143]. Os dados dos estudos “Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes” (FIELD) e ACCORD demonstraram que as taxas de eventos de DCV eram significativamente mais elevadas na dislipidemia (C-LDL 2.6 mmol/L -100 mg/dL.- TG ≥2.3 mmol/L e C-HDL ≤0.88 mmol/L) [144,145].

No estudo FIELD, as variáveis na linha de base que prediziam eventos de DCV eram os rácios lipídicos (não-HDL/C-HDL e colesterol total/C-HDL). A potência preditiva de DCV dos TG séricos era atenuada pelo ajustamento para o C-HDL [146]. Estes dados são concordantes com os da “Emerging Risk Factor Collaboration” (ERFC) [147], que mostrou que um aumento de 1 DP do C-HDL (0.38 mmol/L ou 15 mg/dL) se associava a uma redução de 22% do risco de doença cardíaca coronária.

Dislipidemia e doença microvascular. No estudo FIELD, o fenofibrato reduziu a albuminúria e atrasou o declínio da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) durante 5 anos, apesar do aumento inicial, reversível, da creatinina na DMT2 [148]. A redução dos lípidos não parece afectar directamente a retinopatia; no FIELD, o fenofibrato associou-se a uma redução da fotocoagulação por laser da retinopatia, embora essa redução parecesse ser independente dos níveis lipídicos.

O estudo ACCORD relatou uma redução da progressão da retinopatia [“odds ratio” (OR) 0.60; P, 0.0056] com a terapêutica de associação com estatinas e fenofibrato.

4.4.1 Tratamento da dislipidemia

DMT2: prevenção primária. No “Collaborative Atorvastatin Diabetes Study” (CARDS), 2,838 pacientes foram aleatorizados para tratamento com atorvastatina ou placebo [149]; o estudo foi terminado prematuramente, devido a uma redução de 37% (P = 0.001) do “endpoint” primário (primeiro evento agudo de doença cardíaca coronária). No “Heart Protection Study” (HPS), a sinvastatina (na dose de 40 mg/dia) reduziu o “endpoint” primário em 33% (P = 0.0003) [150] e no subgrupo com DM do “Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial” (ASCOT), a atorvastatina reduziu os eventos *major* de DCV e os procedimentos CV em 23% (P = 0.04) [151].

DMT2: prevenção secundária. Na DM, os benefícios da terapêutica com estatinas foram aparentes em todas as análises de subgrupos dos principais RCTs [152]. Uma meta-análise de 14 RCTs, incluindo 18.686 pessoas com DM, relatou uma redução de 9% da mortalidade total e de 21% da incidência de eventos vasculares *major* por mmol/L de redução do C-LDL (P < 0.0001), semelhante à registada nas pessoas sem DM. Essas reduções estavam associadas a uma redução absoluta do C-LDL e verificaram-se mesmo para um C-LDL tão baixo quanto 2.6 mmol/L [153]. Os dados de 10 RCTs relataram que a terapêutica intensiva com estatinas reduzia o “endpoint” composto de DAC em 10% (P < 0.0001), mas não reduzia a mortalidade [154]. Quer nos indivíduos com DM, quer nos

sem DM, a redução intensiva do C-LDL tinha um efeito benéfico sobre a progressão do ateroma [155].

Associando a ezetimiba a uma estatina pode conseguir-se uma intensificação da redução do C-LDL. Embora não existam dados de RCTs sobre o efeito dessa associação sobre os eventos de DCV, está decorrer um estudo clínico (IMPROVE-IT [“IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial”]: ClinicalTrials.gov:NCT 00202878). Uma análise de dados de segurança agrupados, que comparou o perfil de eficácia e segurança da terapêutica de associação com ezetimiba + estatina com da monoterapia com estatina, em pessoas com e sem DM (n = 21.794) [156], relatou que a associação teve maiores efeitos sobre todos os parâmetros lipídicos *major*. “The Study of Heart and Renal Protection” (SHARP) relatou uma redução de 17% dos eventos ateroscleróticos *major* na DCR nos indivíduos tratados diariamente com sinvastatina + ezetimiba, comparativamente ao placebo [157]. Deverá enfatizar-se que, embora a redução relativa dos eventos possa ser semelhante, nas pessoas com e sem DM, o benefício absoluto será maior nas pessoas com DM, devido ao seu risco CV ser mais elevado.

DMT1. A análise dos “Cholesterol Treatment Trialists” (CTT), de 1,466 pessoas com DMT1, muitas com DCV prévia, relatou uma redução do risco de eventos de DCV (RR 0.79) semelhante à registada nas pessoas com DMT2 [153].

Embora não existam dados de estudos clínicos sobre a utilização das estatinas em pessoas jovens com DMT1, esta deve ser considerada, independentemente dos níveis de C-HDL, naqueles que tenham um risco alto de DCV.

Segurança da terapêutica com estatinas. Os RCTs demonstram que as estatinas são seguras e bem toleradas [158]. Com excepção das mialgias, os seus efeitos adversos são raros. Na maioria dos casos de miopatia ou rhabdomiólise, existem interacções farmacológicas com uma dose de estatinas superior à padrão [159]. A associação do gemfibrozil com as estatinas deverá ser evitada, devido à interacção farmacocinética, mas não se colocam questões de segurança com a associação do fenofibrato com as estatinas [144,145]. Uma meta-análise, que incluiu 91.140 indivíduos, mostrou que a terapêutica com estatinas se associava a um risco de aparecimento de novos casos de DMT2 (OR 1.09) [160] que se traduzia por num novo caso de DMT2 em cada 255 doentes tratados durante 4 anos. Durante o mesmo período de tempo, as estatinas preveniram 5.4 eventos de DCV por cada mmol/L de redução do C-LDL. Uma meta-análise de cinco estudos clínicos, efectuados com estatinas, mostrou que o risco de novos casos de DM aumentava com a terapêutica intensiva

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA NA DIABETES

Dislipidemia na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
A terapêutica com estatinas é recomendada nos pacientes com DMT1 e DMT2 e risco CV muito alto (i.e. se associada a DCV documentada ou a um ou mais outros factores de risco CV e/ou lesão de órgão-alvo), sendo o nível-alvo de C-LDL <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) ou no mínimo uma redução ≥50% do C-LDL, se o nível-alvo não puder ser atingido.	I	A	143, 153, 157
A terapêutica com estatinas é recomendada nos pacientes com DMT2 e risco CV muito alto (sem qualquer outro factor de risco CV e sem lesão de órgão-alvo), com um nível-alvo de C-LDL <2.5 mmol/L (<100 mg/dL).	I	A	143, 153
As estatinas poderão ser consideradas em pessoas com DMT1 com risco alto de eventos CV, independentemente do nível basal de C-LDL.	IIb	C	–
Poderá ser considerado ter como objectivo secundário um não C-HDL <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) nas pessoas com DM e risco muito alto e de <3.3 mmol/L (<130 mg/dL) nas pessoas com DM e risco alto.	IIb	C	–
Deverá ser considerada a intensificação da terapêutica com estatinas antes da introdução de terapêutica de associação com adição da ezetimiba.	IIa	C	–
Não é recomendada a utilização de medicamentos que aumentem o C-HDL para prevenir a DCV na DMT2.	III	A	167, 168, 170

CV = cardiovascular; DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*; C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DMT1 = diabetes *mellitus* tipo 1; DMT2 = diabetes *mellitus* tipo 2.

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

(atorvastatina ou sinvastatina, na dose de 80 mg/dia) (OR 1.12), comparativamente à terapêutica com doses moderadas (sinvastatina 20 mg/dia ou pravastatina 40 mg/dia) [161]. No grupo da terapêutica intensiva verificaram-se dois novos casos de DMT2 por 1000 pacientes-ano, enquanto que os eventos de DCV foram reduzidos em 6.5 casos. A "Food and Drug Administration" (FDA) aprovou alterações do RCM das estatinas (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf), mas enfatizou que o pequeno risco de desenvolver DM era sobrepujado pela redução dos eventos vasculares [161,162]. Uma meta-análise, de 27 estudos clínicos aleatorizados, demonstrou que, em indivíduos com um risco de eventos vasculares a 5 anos inferior a 10%, cada mmol/L de redução do C-LDL resultava numa redução absoluta dos eventos CV de 11 por 1000 em cinco anos, sem aumento da incidência de neoplasias ou da mortalidade devida a outras causas. Esse benefício excede em muito quaisquer riscos da terapêutica com estatinas [163].

Risco residual em indivíduos sob terapêutica de redução do C-LDL. Os indivíduos com C-LDL dentro dos níveis-alvo continuam em risco alto de eventos de DCV [140]; nesses indivíduos, ter como alvo os TG elevados (> 2.2 mmol/L) e/ou o C-HDL baixo (< 1.0 mmol/L) poderá proporcionar benefícios CV acrescidos. No estudo FIELD, o fenofibrato não reduziu o "endpoint" primário (morte relacionada com DAC e EM não fatal), mas os eventos de DCV totais foram reduzidos de 14 para 12.5% (HR 0.9; P = 0.035) [144,164]. No estudo ACCORD, os pacientes foram

alocados para tratamento com fenofibrato + sinvastatina (20-40 mg/dia) ou placebo, sem efeito adicional sobre o "endpoint" primário.

Numa análise, pré-especificada, do subgrupo de indivíduos com TG >2.3 mmol/L (>204 mg/dL) e C-HDL < 0.9 mmol/L (< 34 mg/dL), o risco de DCV foi reduzido em 31% no grupo do fenofibrato + sinvastatina [145]. Uma análise do subgrupo de indivíduos dislipidémicos (TG > 2.3 mmol/L e C-HDL < 0.9 mmol/L) do estudo FIELD, evidenciou uma redução do risco de DCV de 27% [144]. Quer no FIELD, quer no ACCORD, o fenofibrato associou-se a uma redução robusta (22%) dos TG, enquanto que a elevação do C-HDL foi inferior à esperada (+2% e +2.4%, respectivamente).

Meta-análises confirmaram os benefícios clínicos dos fibratos a nível dos eventos *major* de DCV, mas não da mortalidade CV [165,166].

Estratégias para elevar o C-HDL. Nos estudos epidemiológicos, e em muitos estudos com as estatinas, o C-HDL mostrou estar inversamente relacionado com a DCV [218]. Níveis baixos de C-HDL associam-se a níveis aumentados de TG e surgem, com frequência, nos indivíduos com síndrome metabólica e/ou DM. Todavia, tomar como alvo o C-HDL, para a prevenção da DCV, não é suportado pela evidência. Em dois RCTs recentemente publicados, os inibidores da CETP ("cholesteryl ester transfer protein") torcetrapib e dalcetrapib [167,168], não conseguiram reduzir os eventos CV apesar de terem aumentado o C-HDL em 30 a 40%. O fenofibrato tem uma

eficácia reduzida na elevação do C-HDL; embora a niacina aumente o C-HDL em aproximadamente 15 a 30%, estudos recentes não mostraram qualquer benefício CV desta ^[169], mas sim uma associação com um risco aumentado de efeitos adversos ^[170], o que levou à retirada da sua autorização de introdução no mercado.

4.5 Função Plaquetária

A activação das plaquetas desempenha um papel chave no início e progressão da aterotrombose ^[171]. Na DM, têm sido descritas, por numerosos grupos, anormalidades da função plaquetária “ex vivo” ^[172] e quer a hiperglicemia pós-prandial, quer a hiperglicemia persistente, têm sido identificadas como determinantes *major* da activação plaquetária nas fases iniciais e tardias da história natural da DMT2 ^[173,174].

4.5.1 Aspirina

A aspirina inibe a activação e agregação plaquetárias dependentes do tromboxano (TX) A2, através de uma inactivação irreversível da actividade da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) plaquetária ^[175]. Não existem estudos sobre os resultados da dose e da dependência do tempo de administração do efeito antiplaquetário da aspirina na DMT2, sendo a dose recomendada de 75 a 162 mg/dia (ou seja, a mesma que é usada nos indivíduos sem DM ^[175,176]). Contudo, a administração diária de uma dose baixa de aspirina poderá associar-se a uma inibição incompleta da actividade da COX-1 plaquetária ^[177] e da função plaquetária dependente do TXA2 ^[178,179], talvez devido ao aumento do “turnover” plaquetário que ocorre na DM ^[180]. Nos indivíduos com DM e DCV, existe evidência emergente de eficácia continuada quando se utiliza a aspirina duas vezes por dia ^[180,181].

Prevenção secundária. A primeira revisão da “Antiplatelet Trialists’ Collaboration” estabeleceu que a terapêutica antiplaquetária (sobretudo com aspirina) tem eficácia semelhante nos indivíduos com DCV sintomática prévia, independentemente da presença de DM ^[182].

Analisaram os dados individuais relativos a “eventos vasculares graves” (EM não fatal, AVC não fatal ou morte de causa vascular) de aproximadamente 4.500 indivíduos com DM, incluídos em estudos aleatorizados, e mostraram que o tratamento com antiplaquetários produz uma redução proporcional de cerca de um quarto desses eventos ^[182]. Em consequência, não há razão para tratar as pessoas com DM e DCV de forma diferente das pessoas sem DM e com DCV e a aspirina em baixa dose é uniformemente recomendada quer para o tratamento

agudo das síndromes isquémicas, quer para a sua prevenção secundária ^[175].

Prevenção primária. A aspirina em baixa dose é recomendada, por várias organizações Norte-Americanas, para a prevenção primária dos eventos CV em adultos com DM ^[176,183]. Todavia, falta evidência da sua eficácia e segurança neste contexto – ou a evidência é, na melhor das hipóteses inconclusiva ^[184,185]. Assim, nas meta-análises mais recentes, que incluíram três estudos clínicos conduzidos especificamente em pessoas com DM e seis outros estudos em que as pessoas com DM eram um subgrupo da população geral, a aspirina mostrou estar associada a uma redução, não significativa, de 9%, do risco de eventos coronários (RR 0.91; IC 95% 0.79-1.05) e a uma redução, não significativa, de 15%, do risco de AVC (RR 0.85; IC 95% 0.66-1.11) ^[176]. Deve enfatizar-se que o número total de pessoas com diabetes incluído nesses nove estudos foi de 11.787, e tinham taxas de eventos coronários, extrapoladas a 10 anos, compreendidas entre valores tão baixos quanto 2.5% e tão altos quanto 33.5% ^[176]. Esses resultados têm sido interpretados como sugerindo que a aspirina, provavelmente, produz uma redução modesta do risco de eventos CV mas a quantidade limitada de dados disponíveis impossibilita uma estimativa precisa da dimensão do seu efeito. Consistentemente com essa incerteza, a terapêutica antiplaquetária com aspirina em adultos com risco CV baixo não é recomendada pela “Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on CVD Prevention in Clinical Practice” ^[42].

Rácio de risco-benefício da aspirina. Numa meta-análise de seis estudos clínicos de prevenção primária, a aspirina associou-se a um aumento de 55% das hemorragias extra-cranianas (sobretudo gastro-intestinais), quer nas pessoas com DM, quer nas sem DM ^[186]. Em termos de balanço de risco-benefício, na prevenção primária, estes resultados provavelmente representam um melhor caso, dado que as pessoas em risco aumentado de hemorragia gastro-intestinal foram excluídas e os idosos se encontravam sub-representados ^[186]. Nessa análise, a DM, na linha de base, estava associada a uma duplicação dos eventos vasculares e a um risco 50% aumentado de hemorragias extracranianas *major* ^[186].

O “ADA/AHA/ACCF Scientific Statement” e a “Endocrine Society Clinical Practice Guideline” favorecem a utilização de aspirina em adultos com DM quando o risco de eventos CV a 10 anos é > 10% ^[176,183]. Todavia, dão relativamente pouca ênfase à necessidade de avaliar o risco de hemorragia. Nas pessoas com DM, e comparativamente às sem DM, o risco anual de eventos CV encontra-se aumentado ^[176], mas esse risco tem de ser coteja-

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA ANTIPLAQUETÁRIA EM PESSOAS COM DIABETES

Terapêutica antiplaquetária em pessoas com diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Nas pessoas com DM, a terapêutica antiplaquetária com aspirina em baixa dose e risco de DCV baixo não é recomendada.	III	A	184-186
Nas pessoas com DM e risco CV alto, poderá ser considerada terapêutica antiplaquetária para prevenção primária numa base individual.	IIb	C	–
Na prevenção secundária da DM é recomendada aspirina, na dose de 75-160 mg/dia.	I	A	182
Nas pessoas com DM e SCA, durante 1 ano e nas pessoas submetidas a PCI (com duração dependente do tipo de “stent”) é recomendado um bloqueador do receptor P2Y ₁₂ . Nas pessoas com PCI devido a SCA devem ser utilizados, de preferência, o prasugrel e o ticagrelor.	I	A	188, 189, 192, 194, 196
Em caso de intolerância à aspirina, é recomendado como terapêutica antiplaquetária alternativa o clopidogrel.	I	B	192, 197

SCA = síndrome coronária aguda; DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*; PCI = intervenção coronária percutânea.
^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

do com o risco anual de hemorragia digestiva alta (que varia consideravelmente de acordo com a idade e a história de doença ulcerosa péptica ^[175,187].

4.5.2 Bloqueadores dos receptores P2Y₁₂

O clopidogrel, um bloqueador irreversível do receptor P2Y₁₂ da adenosina difosfato (ADP), é uma alternativa válida para os pacientes que são intolerantes à aspirina ou têm doença vascular periférica sintomática ^[188,189]. O clopidogrel (na dose de 75 mg/1xdia) tem efeitos cardioprotectores aditivos, quando associado à aspirina em baixa dose (75 a 160 mg/1xdia), em doentes com síndrome coronária aguda (ACS) e/ou submetidos a intervenção coronária percutânea (PCI) ^[188]. No entanto, a evidência do estudo CHARISMA (“Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events”) indica que o clopidogrel, associado à aspirina, poderá ter efeitos deletérios nos pacientes com nefropatia avançada ^[190]. Os inibidores mais eficazes da P2Y₁₂ incluem o prasugrel e o ticagrelor, que é reversível ^[188].

No TRITON-TIMI (“Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction”) ^[38], o prasugrel mostrou superioridade sobre o clopidogrel na prevenção pós-síndrome coronária aguda (SCA) de eventos isquémicos recorrentes; todavia, o prasugrel acarretava um risco aumentado de trombose, no EM (TIMI) com hemorragia *major* ^[191]. Num sub-estudo de pessoas com DM, ocorreu uma redução semelhante dos eventos isquémicos recorrentes, mas não foi acompanhada de um aumento da hemorragia ^[192]. O ticagrelor foi tam-

bém mais eficaz do que o clopidogrel na redução da mortalidade aos 12 meses pós-SCA ^[193], e diminuiu os eventos isquémicos nas pessoas com DM sem aumentar a hemorragia ^[194]. O ticagrelor foi superior ao clopidogrel na SCA com insuficiência renal ^[195]. Não existe evidência convincente de que o clopidogrel ou os novos antiplaquetários sejam mais ou menos eficazes nas pessoas com ou sem DM ^[188].

4.6 Abordagens Multifactoriais

As pessoas com anomalias do metabolismo da glucose necessitam de uma avaliação precoce de: (i) factores de risco (e.g. hábitos de estilo de vida, incluindo tabagismo, HTA e dislipidemia); (ii) doença micro e macrovascular e disfunção do sistema nervoso autónomo; (iii) co-morbilidades (e.g. insuficiência cardíaca e arritmias); (iv) isquemia induzida (prova de esforço, ecocardiografia de “stress” ou cintigrafia do miocárdica) (v) viabilidade do miocárdio e da função do VE, avaliadas por eco-Doppler e/ou ressonância magnética nuclear ^[198]. O nível de fiabilidade da prova de esforço, da ecocardiografia de “stress” ou da cintigrafia miocárdica tem especial interesse na detecção da isquemia na DM. Os factores de confusão são: - um limiar de dor elevado, devido à disfunção do sistema nervoso autónomo; - doença coronária em múltiplos vasos; - anomalias do ECG; - co-existência de DAP; - utilização de múltiplas medicações. O tratamento deverá ser orientado para atingir alvos (Quadro II).

O valor da intervenção multifactorial nas pessoas com DM e microalbuminúria manifesta foi demonstrado pelo estudo Steno 2 que, num contexto altamente especializado, aleatorizou 160 indivíduos para terapêutica

Quadro II - Resumo dos níveis-alvo para o tratamento de pessoas com diabetes *mellitus* ou diminuição da tolerância à glucose e doença arterial coronária.

Pressão arterial (mm Hg) Em caso de nefropatia	<140/85 Sistólica <130
Controlo glicémico HbA1c (%) ^a	Geralmente <7.0 (53 mmol/mol) Numa base individual <6.5-6.9% (48-52 mmol/mol)
Perfil lipídico mmol/l (mg/dl) C-LDL	Indivíduos com risco CV muito alto <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) ou redução de pelo menos 50% Pessoas com risco CV alto <2.5 mmol/L (<100mg/dL)
Estabilização plaquetária	Pessoas com DCV e DM: aspirina 75-160 mg/dia
Tabagismo	Cessaçao obrigatória; nenhum tabagismo passivo
Actividade física	Moderada a intensa ≥150 min/semana
Peso	Ter como alvo a estabilização do peso nas pessoas com DM e excesso de peso ou obesidade, com base no balanço calórico e a redução do peso em indivíduos com TDG para prevenir o desenvolvimento de DMT2
Hábitos dietéticos	
Ingestão de gorduras (em % da energia da dieta)	
Total	<35%
Saturadas	<10%
Ácidos gordos monoinsaturados	>10%
Ingestão de fibras na dieta	>40 g/dia (or 20 g/1000 Kcal/dia)

CVD = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*; HbA1c = hemoglobina glicada A1c; TDG = tolerância diminuída à glucose; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DMT2 = diabetes *mellitus* tipo 2.
^a Padrão do "Diabetes Control and Complication Trial".

multifactorial orientada para atingir alvos ou terapêutica convencional.

No grupo da terapêutica intensiva o alvos foram HbA1c < 6.5%, colesterol total < 4.5 mmol/L (175 mg/dL) e PA <130/80 mm Hg. Todos os doentes desse grupo foram tratados com bloqueadores do SRAA e aspirina em baixa dose. Embora no grupo da terapêutica intensiva os alvos não fossem sempre atingidos, a sua redução foi consideravelmente maior. Isso resultou numa redução dos eventos microvasculares e macrovasculares de cerca de 50%, após 7.8 anos de seguimento.

O nível-alvo de colesterol total foi atingido com muito sucesso, tornando o papel das estatinas crucial ^[199,200]. Subsequentemente, foi recomendada terapêutica orientada para atingir alvos nos indivíduos de ambos os gru-

pos estudados e estes foram seguidos durante 13 anos. Nessa altura, os indivíduos alocados inicialmente para a terapêutica intensiva evidenciaram uma redução da mortalidade absoluta de 20% e o seu HR para morte, comparativamente ao do grupo inicialmente alocado para terapêutica convencional era de 0.54 (P < 0.02); a redução absoluta dos eventos CV foi de 29%. Adicionalmente, ocorreu uma redução substancial da nefropatia diabética e da progressão de retinopatia ^[74]. Uma análise fármaco-económica mostrou que a terapêutica intensiva era superior à terapêutica convencional, em termos de custo-eficácia ^[201]. Os dados do "Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart" apoiam uma abordagem multifactorial. De 1.425 indivíduos com DMT2 declarada e DAC, 44% receberam uma terapêutica abrangente com

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO MULTIFACTORIAL DO RISCO CV NA DIABETES

Tratamento multifactorial do risco CV na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
A estratificação do risco CV deve ser considerada uma parte integrante da avaliação das pessoas com DM ou TDG.	Ila	C	-
Nas pessoas com DM ou TDG a avaliação do risco CV é recomendada como base para o tratamento multifactorial.	I	B	74, 202
Nas pessoas com DM ou TDG e DCV devem ser considerados os valores-alvo de tratamento listado no Quadro II..	Ila	B	74, 202

DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*; TDG = tolerância diminuída à glucose.
^a Classe da recomendação. ^b Nível de evidência. ^c Referências que apoiam os níveis de evidência.

base na evidência (uma associação de aspirina, beta-bloqueantes, inibidores do SRAA e estatinas). Após um ano de seguimento, os pacientes tratados com essa associação tiveram uma mortalidade total significativamente inferior (3.5 vs. 7.7%; $P = 0.001$) e menos eventos CV combinados (11.6 vs. 14.7%, $P = 0.05$) [202].

> 5. TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA ESTÁVEL E INSTÁVEL

5.1 Tratamento Médico da Doença Arterial Coronária

Os pacientes com DAC, sem perturbações do metabolismo da glucose previamente conhecidas, deverão ser avaliados quanto ao seu "status" glicémico. Níveis elevados de HbA1c e GJ poderão estabelecer o diagnóstico de DM [203], mas um valor normal não exclui anomalias do metabolismo da glucose. Por consequência, o método apropriado de rastreio é a PTGO [2,21], que não deverá ser efectuada mais cedo do que 4 a 5 dias após uma SCA para minimizar falsos positivos [204,205]. Após um EM, a mortalidade hospitalar e a longo prazo tem diminuído, mas na DM o resultado ainda é pobre devido a uma prevalência mais elevada de complicações e à falta de tratamentos baseados na evidência [206,207]. A informação disponível favorece uma eficácia proporcional semelhante do tratamento do risco CV nas pessoas com e sem DM, mas, devido ao seu risco absoluto mais elevado o número que é necessário tratar (NNT) para evitar um evento CV é mais baixo nas pessoas com DM [202].

5.1.1 Terapêutica Farmacológica

Bloqueadores beta-adrenérgicos. Tal como se encontra consignado nas Recomendações Europeias correntes, os beta-bloqueantes são advogados para todo o espectro da DAC (com diferentes níveis de recomendações e diferentes níveis de evidência) [208-212]. Os beta-bloqueantes aliviam os sintomas da isquemia miocárdica (angina *pectoris*), em doentes com DAC estável, e poderão providenciar benefícios prognósticos (que são sugeridos pela análise retrospectiva de estudos clínicos controlados com placebo [209]). Os beta-bloqueantes são eficazes na melhoria do prognóstico dos doentes pós-EM com DM, porque reduzem a probabilidade de re-enfarte, de morte súbita e de arritmias ventriculares [213,214]. Por aumentarem a RI e mascararem os sintomas de hipoglicemia, os beta-bloqueantes poderão ter efeitos metabólicos negativos e, a esse respeito, não parece haver diferença entre antagonistas beta-1 não vasodilatadores (e.g. me-

toprolol e atenolol) e beta-bloqueantes com propriedades vasodilatadoras (e.g. bloqueadores beta ou alfa adrenérgicos - carvedilol e labetalol - e bloqueadores beta-1, que modulam a síntese de NO, tais como o nebivolol) [215]. Globalmente, os efeitos positivos do beta-bloqueio sobre o prognóstico ultrapassam de longe os seus efeitos glucometabólicos negativos.

Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Nos indivíduos com DM e FEVE > 40%, HTA ou doença renal crónica, o tratamento com IECAs ou ARA II deverá ser iniciado durante a hospitalização por SCA e continuado [208,210,211]; em todos os pacientes com EM e elevação do ST (STEMI), deverá ser considerado. Nas pessoas com DM e DAC estável está também recomendado um IECA [209]. O estudo "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) mostrou uma redução de 25% do EM, AVC ou morte de causa CV nos pacientes com doença vascular conhecida ou DM, aleatorizados para tratamento com placebo ou ramipril. Este achado foi consistente no subgrupo, pré-especificado, de indivíduos com DM [216]. Uma tendência proporcionalmente semelhante, no sentido do benefício, foi observada num subgrupo de indivíduos com DM do estudo "European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease" (EUROPA) [217]. No estudo ONTARGET, o telmisartan foi equivalente ao ramipril quanto ao efeito sobre o "endpoint" primário composto (morte de causa CV + EM + AVC + hospitalização devida a insuficiência cardíaca), enquanto que associar o temisartan e o ramipril causava efeitos adversos, sem benefício adicional [134].

Hipolipemiantes. Os efeitos benéficos das estatinas estão demonstrados, conforme descrito (ver 4.4.1).

Nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio. Não existe evidência de um impacto dos nitratos no prognóstico, mas estes poderão ser utilizados para alívio da sintomatologia [208,210,211].

Os **bloqueadores dos canais de cálcio** são eficazes no alívio da sintomatologia isquémica e o verapamil e o diltiazem poderão prevenir o re-enfarte e a morte [208-211]. Esses fármacos poderão ser apropriados para utilização a longo prazo nos doentes com insuficiência cardíaca, como alternativa aos beta-bloqueantes ou quando os beta-bloqueantes constituírem uma escolha menos atractiva (e.g. devido a doença obstrutiva das vias respiratórias). A combinação desses medicamentos e dos beta-bloqueantes deverá ser evitada na bradicardia, nas perturbações da condução aurículo-ventricular ou quando existe comprometimento da função do VE. Uma alternativa é a utilização de um bloqueador do cálcio dihidropiridínico, como a amlodipina, a felodipina ou a nicardipina.

Ivabradina. Este anti-anginoso, que reduz a frequência cardíaca, inibe a corrente I_f - modulador primário da despolarização diastólica espontânea do nódulo sinusal. A ivabradina está indicada no tratamento da angina crónica estável em pacientes com DAC com contra-indicação ou intolerância aos beta-bloqueantes ou em combinação com estes (se o paciente permanecer sintomático ou tiver uma frequência cardíaca > 70 bpm, especialmente se tiver também disfunção do VE. Pode ser utilizada em doentes seleccionados com SCA sem elevação do segmento ST, se houver intolerância aos beta-bloqueantes ou redução insuficiente da frequência cardíaca (apesar de estar a ser utilizada a dose máxima tolerada do beta-bloqueante) [209,210].

Antiplaquetários e antitrombóticos. Na prevenção secundária, a terapêutica antiplaquetária sob a forma de aspirina em baixa dose (75-160 mg/dia) ou clopidogrel (em monoterapia ou associação com a aspirina) reduz o risco de AVC, EM ou morte de causa CV, embora os benefícios sejam menores na DM (ver 4.5.1) [218]. Em pacientes com SCA, e quando adicionadas à aspirina, as tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) reduzem os eventos CV [196,208,211]. No estudo "Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events" (CAPRIE) a taxa anual de eventos na DM foi de 15.6% com o clopidogrel e de 17.7% com a aspirina o que representa uma redução adicional absoluta do risco CV de 2.1% (que corresponde a uma redução relativa do risco CV de 13%), com menor incidência de hemorragia. Nos indivíduos com DM, devido às elevadas taxas de eventos CV o benefício absoluto do clopidogrel é amplificado [197]. No TRITON, os indivíduos com DM tendiam para uma maior redução dos eventos isquémicos com o prasugrel, comparativamente ao clopidogrel, e sem aumento da incidência de hemorragia *major* [192].

5.1.2 Controlo da glicemia e síndromes coronárias agudas

Na DM, uma GP elevada durante uma SCA associa-se a um prognóstico mais grave [219-223]. O controlo glicémico foi testado nos estudos "Diabetes and Insulin - Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction" (DIGAMI) 1 e 2 e "Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction" (HI-5) [224,225,226]. O primeiro estudo DIGAMI aleatorizou 620 indivíduos com DM e EAM para terapêutica com uma infusão de insulina-glucose durante 24 horas ou mais, seguida de insulina (múltiplas administrações) ou terapêutica hipoglicemiante de rotina (grupo de controlo) [224]. Após 3.4 anos, a mortalidade foi de 33% no grupo da insulina e de 44% ($P = 0.011$) no grupo de

controlo [227]. Em contraste, o DIGAMI 2 não conseguiu demonstrar benefícios a nível do prognóstico [225]; uma explicação plausível para isto é o facto de, no DIGAMI 1, a HbA1c na admissão ter diminuído 1.5%, a partir de um valor inicial, mais elevado, de 9.1% [224,228], enquanto que no DIGAMI 2 essa redução foi de apenas 0.5%, a partir de um valor inicial, menos elevado, de 8.3% [225]. Além disso, a utilização de beta-bloqueantes, estatinas e procedimentos de revascularização foi mais extensa no DIGAMI 2. No estudo HI-5, a diferença de níveis de glicemia entre os grupos controlo e insulina foi também pequena e não se registou redução da mortalidade no grupo da insulina [226]. Dados agrupados de três estudos clínicos confirmaram que a infusão de insulina-glucose não reduziu a mortalidade nos pacientes com EAM e DM, na ausência de controlo da glicemia (RR 1.07; $P = 0.547$) [229]. O estudo Heart2D ("Hyperglycaemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus") comparou os efeitos do controlo glicémico prandial (insulina pré-prandial, 3x/dia; $n = 557$) vs. controlo glicémico basal (insulina de longa duração de acção, 1 ou 2x/dia vezes dia; $n = 558$), sobre os eventos CV na DMT2. Os níveis-alvo de glicemia foram uma glicemia pós-prandial (GPP) de 7.5 mmol/L (135 mg/dL) e uma GJ de 6.7 mmol/L (121 mg/dL), respectivamente. O estudo foi terminado após um período de seguimento médio de 963 dias, devido a falta de eficácia [94].

Alguns estudos de registos sugerem que existe uma relação do tipo curva em J ou curva em U entre a GP e o prognóstico [220,222,223], com a implicação de que quer a hipoglicemia, quer a hiperglicemia, são desfavoráveis. Os mecanismos compensatórios induzidos pela hipoglicemia, tais como um aumento da libertação de catecolaminas, poderá agravar a isquemia miocárdica e provocar arritmias [230,231]. Dados recentes indicam que os episódios de hipoglicemia identificam os pacientes em risco devido a outras razões (e.g. insuficiência cardíaca, disfunção renal e malnutrição) e a hipoglicemia não se mantém como factor de risco após correcção para essas variáveis [232,233].

Uma conclusão razoável é que a DM e o EAM beneficiarão com um controlo glicémico se a hiperglicemia for significativa (> 10 mmol/L ou > 180 mg/dL). Nos pacientes com comorbilidades graves, uma aproximação à normoglicemia, com níveis-alvo menos rigorosos, constitui um objectivo razoável, mas estão ainda por definir quais serão esses níveis.

Nessas circunstâncias, a infusão de insulina é a forma mais eficiente de alcançar um rápido controlo da glicemia.

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DAS PESSOAS COM DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA ESTÁVEL OU INSTÁVEL E DIABETES

Tratamento das pessoas com doença arterial coronária estável ou instável e diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
É recomendado que as pessoas com DCV sejam investigadas relativamente a perturbações do metabolismo da glucose.	I	A	234, 235
Nas pessoas com DM e SCA, os beta-bloqueantes devem ser considerados para reduzir a mortalidade e a morbilidade.	Ila	B	213, 214
Nas pessoas com DM e DAC, os IECAs e os ARA II estão indicados para reduzir o risco de eventos CV.	I	A	134, 216, 217
Nas pessoas com DM e DAC, as estatinas estão indicadas para reduzir o risco de eventos CV.	I	A	143
Nas pessoas com DM e DAC, a aspirina está indicada para reduzir o risco de eventos CV.	I	A	186, 218
Nas pessoas com DM e DAC, os inibidores dos receptores P2Y ₁₂ plaquetários estão recomendados em associação à aspirina.	I	A	192, 194, 196, 197, 208, 211
Nas pessoas com SCA e hiperglicemia significativa (>10 mmol/L ou >180 mg/dL) deverá ser considerado controlo da glicémia com base na insulino-terapia, com um nível-alvo adaptado às possíveis comorbilidades.	Ila	C	–
Nas pessoas com DM e SCA, o controlo glicémico, que poderá ser atingido com diferentes fármacos hipoglicemiantes, deverá ser considerado.	Ila	B	224, 226, 228

IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; SCA = síndrome coronária aguda; ARA II = antagonista do receptor AT1 da angiotensina II; DAC = doença arterial coronária; DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*.

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

5.2 Revascularização

Um quarto dos procedimentos de revascularização são efectuados na DM, doença em que existe um envolvimento aterosclerótico mais difuso dos vasos epicárdicos, uma maior propensão para o desenvolvimento de re-estenose após PCI e de oclusão de enxerto de safena após cirurgia de enxerto de “bypass” (CABG) e progressão incessante da aterosclerose, causando novas estenoses [236]. Tudo isso resulta num risco CV mais alto e em maior mortalidade CV a longo prazo do que nas pessoas sem DM, independentemente da modalidade de revascularização [237].

5.2.1 Revascularização miocárdica na doença arterial coronária estável e instável

Doença coronária estável. No estudo “Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes” (BARI 2D), foi efectuada uma comparação aleatorizada da revascularização miocárdica - quer por CABG, quer por PCI - com a terapêutica médica óptima (TMO), em pessoas com DM consideradas elegíveis para esses procedimentos [238]. Após cinco anos, não foram registadas diferenças significativas, a nível do “endpoint” combinado (morte, EM ou AVC), entre os braços da TMO (12%) e da revascularização (12%). No grupo da cirurgia, a ocorrência de eventos adversos cardíacos e cerebrovascula-

res *major* (MACE) foi significativamente maior com a CABG (78%) do que com a TMO isolada (70%; P = 0.01), mas não se registou diferença a nível da sobrevivência (CABG 86%; TMO 84%; P = 0.33). No grupo da PCI, constituído por pacientes com DAC menos extensa do que os do grupo da CABG, não se registam diferenças significativas, a nível da ocorrência de MACE ou da sobrevivência, entre a PCI e a TMO.

Durante o seguimento subsequente, 38% dos pacientes aleatorizados para TMO foram submetidos pelo menos a um procedimento de revascularização devido a sintomatologia, comparativamente a 20% no grupo da revascularização, mostrando que uma estratégia conservadora inicial com TMO evitou cerca de 80% das intervenções nos cinco anos seguintes. Globalmente, excepto em situações específicas como a estenose ≥50% da artéria coronária principal esquerda, a estenose proximal da LAD ou a doença dos três vasos com função ventricular esquerda alterada, em pessoas com DM a revascularização miocárdica não melhorou a sobrevivência, comparativamente à terapêutica médica. É de notar que os critérios de exclusão do estudo incluíam: necessidade imediata de revascularização ou estenose da coronária esquerda principal; creatinina > 2.0 mg/dL (>177 mmol/L); HbA1c >13.0%; insuficiência cardíaca das Classes III – IV; PCI ou CABG nos 12 meses anteriores à inclusão.

Síndromes coronárias agudas. Nos estudos da SCA sem elevação de ST não foi documentada interacção entre o

efeito da revascularização miocárdica e a presença de DM. No estudo “*Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction*” (TACTICS-TIMI 18), uma estratégia invasiva precoce melhorou os resultados na população geral, com maior benefício nas pessoas com DM [239-241]. Nos pacientes com STEMI, uma análise agrupada de dados dos pacientes individuais de 19 RCTs, que compararam a PCI primária com a fibrinólise, mostrou que os indivíduos com DM submetidos a reperfusão tinham uma mortalidade aumentada, comparativamente aos sem DM. Todavia, comparativamente aos benefícios da fibrinólise, os benefícios da PCI primária eram consistentes nos indivíduos com e sem DM [242]. As pessoas com DM tinham atrasado significativamente o início dos procedimentos de reperfusão e um tempo de isquemia mais longo, mas a redução da mortalidade aos 30 dias observada nos pacientes tratados com PCI foi mais pronunciada neste grupo. Devido a um risco absoluto mais alto, o NNT para salvar uma vida aos 30 dias era significativamente mais baixo nas pessoas com DM (NNT 17; IC 95% 11-28) do que nas sem DM (NNT 48; 95% IC 37-60).

5.2.2 Tipo de intervenção: cirurgia coronária de enxerto de “bypass” vs. intervenção percutânea

Uma meta-análise, baseada nos dados individuais de 10 RCTs que compararam ambos os tipos de revascularização, sugeriu uma nítida vantagem a nível de sobrevivência da CABG nas pessoas com DM [237]. A mortalidade aos cinco anos foi de 20% para a PCI, em comparação com 12% para a CABG (OR 0.7; IC 95% 0.6-0.9), não se registando diferenças nas pessoas com DM. No estudo “*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*” (CARDIA) foi efectuada uma comparação específica da eficácia e segurança da PCI e da CABG em pessoas com DM [243]. A introdução de “stents” libertadores de fármacos (SLF) coincidiu com o período de inclusão, levando a uma utilização mista de “stents” metálicos (SM) (31%) e de SLF (69%). Após um ano registou-se uma incidência mais elevada, mas não significativa, do “endpoint” composto morte + EM + AVC, causada por uma taxa mais elevada de EM, e taxas significativamente mais elevadas de repetição da revascularização no grupo da PCI (2 vs. 12%; $P < 0.001$).

A literatura sobre CABG vs. PCI é confundida por viés dos registos, pelo desenvolvimento em curso dos SLF e também, com exclusão do estudo FREEDOM, por uma falta de RCTs. A implicação é de que muita da informação disponível se baseia em análises de subgrupos de

estudos em que os indivíduos com DM poderão ser relativamente poucos ou seleccionados. Em consequência das revascularizações repetidas, no estudo “*SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*” (SYNTAX) [244], efectuado já na era dos SLF (utilizando “stents” libertadores de paclitaxel), a taxa de MACE, após um ano, foi duas vezes mais elevada com a PCI, comparativamente à CABG. Após 5 anos, as taxas de seguimento de MACE foram significativamente mais elevadas na DM - PCI 46% vs. CABG 29%; $P < 0.001$ – o mesmo sucedendo relativamente às taxas de revascularização repetida (PCI 35.3% vs. CABG 14.6%; $P < 0.001$).

Não se registaram diferenças entre o “endpoint” composto de mortalidade total + AVC + EM (PCI 23.9% vs. CABG 19.1%; $P = 0.26$). Conclui-se que, embora a PCI constitua uma opção potencial de tratamento nos pacientes com lesões menos complexas, a CABG deve ser o processo de revascularização de escolha para as pessoas com DM com doença anatomicamente complexa [245]. Dados obtidos em registos recentes apoiam um melhor resultado nas pessoas com DM submetidas a CABG, comparativamente aos SLF, mesmo em termos de mortalidade, à custa de uma taxa mais elevada de AVC com a CABG [246].

Numa análise de 86.244 pacientes, com idade ≥ 65 anos, submetidos a CABG e de 103.549 pacientes submetidos a PCI, entre 2004 e 2008, a sobrevivência aos quatro anos foi significativamente mais elevada com a cirurgia e a associação entre cirurgia e melhoria da sobrevivência foi mais marcada na DM tratada com insulina [247].

O estudo FREEDOM aleatorizou 1.900 patients, a maioria com doença dos três vasos, para CABG ou PCI, com “stents” libertadores de sirolimus ou de paclitaxel. A todos esses pacientes foram prescritas terapêuticas médicas correntemente recomendadas para o controlo do C-LDL, da PA sistólica e da HbA1c. O “endpoint” primário composto utilizado foi mortalidade total + EM não fatal + AVC. Após um seguimento médio de 3.8 anos, o “endpoint” primário ocorreu com mais frequência no grupo da PCI ($P = 0.005$), com uma taxa aos cinco anos de 26.6%, comparativamente a 18.7% no grupo da CABG. O benefício da CABG deveu-se, sobretudo, a menor incidência de EM ($P < 0.001$) e menor mortalidade ($P = 0.049$). Concluiu-se que, nas pessoas com DM e DAC avançada, a CABG é superior à PCI (Figura 3). Com base na pontuação SYNTAX, não se registou uma interacção significativa, dado que as diferenças absolutas a nível do “endpoint” primário, entre PCI e CABG, foram semelhantes nos pacientes com pontuação SYNTAX baixa, intermédia e alta. Dada a elevada variabilidade dos pa-

cientes incluídos no estudo “Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease” (FREEDOM), este estudo é representativo a prática clínica diária.

Análises subsequentes mostraram que, comparativamente à PCI, a CABG constituía uma estratégia válida em termos de custo-eficácia [248,249]. É obrigatória uma avaliação individualizada do risco e uma discussão deste com o paciente antes de ser decidido o tipo de intervenção a efectuar [212].

5.2.3 Aspectos específicos da revascularização percutânea ou cirúrgica na diabetes mellitus

O estudo DIABETES (“diabetes and sirolimus-eluting stent trial”) demonstrou uma redução substancial (7%) da revascularização do vaso alvo em pessoas com DM tratadas com “stents” libertadores de sirolimus, vs. SM (31%) [250]. Este achado foi corroborado por uma meta-análise de 35 estudos clínicos que compararam SLF e SM, (251) que mostrou uma eficácia semelhante, relativamente a redução da necessidade de revascularização do vaso alvo, dos “stents” libertadores de sirolimus e dos “stents” libertadores de paclitaxel (OR: 0.29 para o sirolimus; 0.38 para paclitaxel), desde que a terapêutica antiplaquetária dupla, após implementação de SLF, fosse continuada durante > 6 meses. Em oito estudos com terapêutica antiplaquetar dupla, com uma duração < 6 meses, o risco de morte associado ao “stent” libertador de sirolimus foi mais do dobro do associado aos SM.

Em contraste, não havia um risco aumentado, associado à utilização de SLF, em 7 estudos clínicos com terapêutica antiplaquetária dupla, mantida durante menos de seis meses. Uma análise dos dados do “National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry” mostrou que, em comparação com os SM, os SLF se associavam a menos repetições das revascularizações (em grau semelhante nas pessoas com DM tratados ou não com insulina [252]. Finalmente, numa comparação directa com os “stents” libertadores de paclitaxel, a segunda geração de “stents” libertadores de everolimus não foi superior, em termos de falha da lesão alvo, enquanto que os “stents” libertadores de zotarolimus foram inferiores aos “stents” libertadores de sirolimus, em pessoas com DM [253,254].

Nas pessoas com DM submetidas a revascularização coronária, devido a angina estável ou SCA, a terapêutica antitrombótica não é diferente da das pessoas sem DM [255,257]. Estudos iniciais dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa relataram uma interacção com a DM, mas esta não foi confirmada no recente estudo “Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Co-

ronary Treatment” (ISAR-REACT 2) [258]. O prasugrel é superior ao clopidogrel na redução do “endpoint” composto morte de causa CV ou EM ou AVC, sem acarretar um excesso de hemorragia *major*. Da mesmo modo, o ticagrelor, em comparação com o clopidogrel, no estudo PLATO (“Platelet inhibition and patient outcomes”) reduziu a taxa de eventos isquémicos no pacientes com SCA, independentemente da presença de DM, sem aumentar a incidência de eventos de hemorragia *major* [192,194].

As pessoas com DM que são submetidas a CABG requerem, com frequência múltiplos enxertos. Na DM, não existe evidência aleatorizada relativamente à utilização de um vs. dois segmentos da artéria torácica interna (ATI). Embora a evidência da observação sugira que utilização de segmentos bilaterais da ATI melhora o resultado do paciente, sem comprometer a estabilidade do esterno, a utilização de segmentos bilaterais da ATI ainda é discutível, dada a prevalência mais elevada de infecção da ferida operatória e de mediastinite na DM [259]. Uma meta-análise recente mostrou que, em pessoas com DM submetidas a enxerto bilateral com ATI, a colheita da ATI por esqueletização (sem as veias satélite e a fáscia) reduz o risco de infecção da ferida esternal [260], embora não existam estudos aleatorizados sobre esta questão.

5.2.4 Terapêuticas hipoglicemiantes, angiografia coronária e intervenções

Na DM, poucos estudos clínicos têm abordado as interacções entre as medicações hipoglicemiantes e a angiografia coronária ou a revascularização miocárdica. Não existe suporte científico para a prática frequente de parar a metformina antes da angiografia ou da PCI e as recomendações mais recentes são menos restrictivas [212]. De preferência a parar a metformina, uma abordagem razoável é interrompe-la durante 48 h, se a função renal se deteriorar e até a função renal voltar ao nível prévio. Dados da observação causaram preocupação sobre a utilização de sulfonilureias em doentes tratados com PCI primária devido a EAM. Isso não foi confirmado pela análise “post hoc” do estudo DIGAMI-2, embora o número de pacientes submetidos a PCI primária nesse estudo fosse baixo [261]. As arritmias e as complicações isquémicas são também menos frequentes nos pacientes em tratamento com gliclazida/glimepirida [262]. As tiazolidinedionas poderão estar associadas a taxas de estenose mais baixas após PCI com SM [263], mas acarretam um risco aumentado de insuficiência cardíaca devido a retenção de fluidos.

Nenhum estudo demonstrou que a insulina ou glucose-insulina-potássio (GIK) melhora o resultado da PCI após

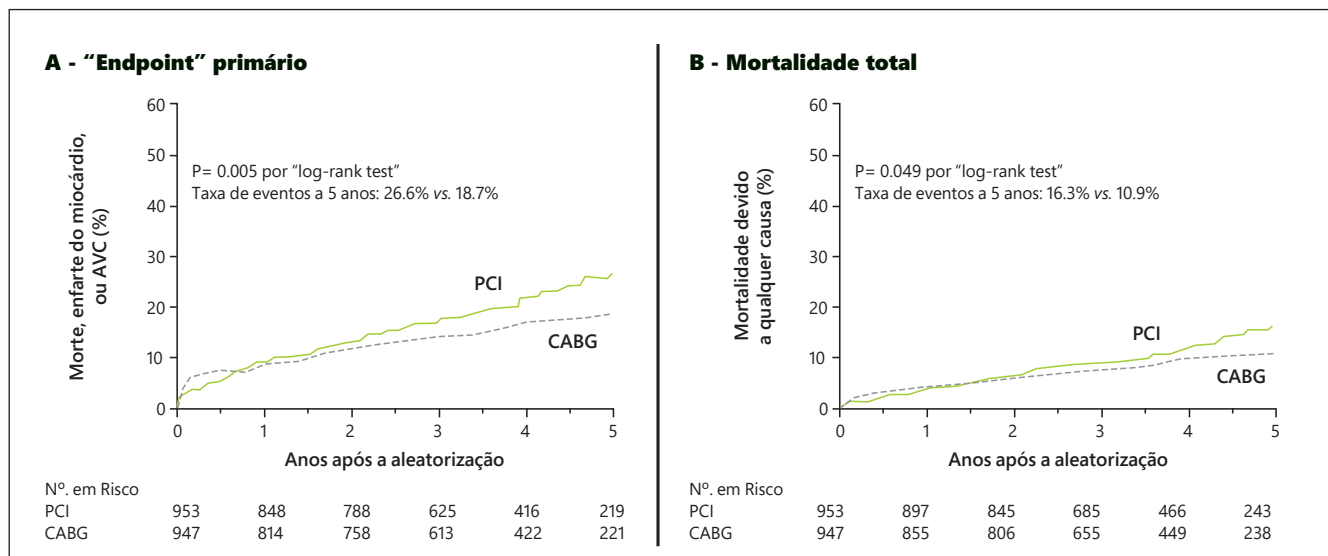


Figura 3 - Estimativas de Kaplan-Meier do "endpoint" primário e da mortalidade total. A: taxas do "endpoint" primário composto (morte, EM ou AVC); B: mortalidade total (mortalidade devida a qualquer causa), 5 anos após a aleatorização. O valor de P foi calculado através de um "log-rank test" com base em todos os dados disponíveis do seguimento. Reproduzido com a autorização de Farkouh *et al.* [248].

STEMI. Dados da observação de CABGs sugerem que a infusão intravenosa contínua de insulina, conseguindo um controlo moderadamente apertado da glicemia (6.6-9.9 mmol/L = 120-180 mg/dL) se encontra associada, de forma independente, a taxas mais baixas de mortalidade e complicações *major*, do que as observadas após um controlo mais apertado (< 6.6 mmol/L = < 120 mg/dL)

ou menos apertado (> 9.9 mmol/L = > 180 mg/dL) da glicemia [264]. No estudo BARI 2D, os resultados foram semelhantes nos pacientes tratados com sensibilizadores à insulina vs. tratados com insulina, para controlo da glicemia. Nos pacientes submetidos a CABG, a utilização de insulina estava associada a mais eventos CV do que a sensibilização à insulina [238,265].

RECOMENDAÇÕES PARA A REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA NAS PESSOAS COM DIABETES

Revascularização coronária nas pessoas com diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Nas pessoas com DAC estável e DM, a menos que existam grandes áreas de isquemia ou lesões significativas da artéria coronária esquerda principal ou do segmento proximal da artéria coronária esquerda anterior descendente, a terapêutica médica otimizada deverá ser considerada o tratamento preferencial.	Ila	B	238
Nas pessoas com DM e DAC multivasos ou complexa (pontuação SYNTAX >22) é recomendada CABG para melhorar a sobrevivência livre de eventos CV <i>major</i> .	I	A	237, 238, 244, 246, 248, 266
Nas pessoas com DM e DAC multivasos menos complexa (pontuação SYNTAX ≤22), em alternativa à CABG, e para controlo dos sintomas, poderá ser considerada PCI.	Iib	B	246, 267, 268
Nas pessoas com DM e STEMI, a PCI primária é recomendada de preferência à fibrinolise, desde que efectuada dentro da janela temporal recomendada.	I	B	242
Nas pessoas com DM submetidas a PCI é recomendado SLF, de preferência a SM, para reduzir o risco de revascularização do vaso alvo.	I	A	247, 269
Nas pessoas tratadas com metformina, após angiografia coronária/PCI, a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada.	I	C	-
Se nas pessoas tratadas com metformina, após angiografia coronária/PCI, a função renal se deteriorar, é recomendado suspender a metformina durante 48H ou até a função renal ter voltado ao seu nível inicial.	I	C	-

SM = "stent" metálico; CABG = cirurgia de enxerto coronário de "bypass"; DAC = doença arterial coronária; SLF = "stents" libertadores de fármacos; DM = diabetes *mellitus*; PCI = intervenção coronária percutânea; STEMI = enfarte do miocárdio com supradesnivelamento de ST.

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

> 6. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES

6.1 Insuficiência Cardíaca na Diabetes Tipo 2

Prevalência e incidência de insuficiência cardíaca na diabetes mellitus. A prevalência de insuficiência cardíaca (IC) na população geral é de 1 a 4% e 0.3 a 0.5% dos pacientes têm IC e DMT2. Estudos na população com IC mostram uma prevalência de DMT2 de 12 a 30%, aumentando com a idade [270,271]. No estudo de Framingham, o risco relativo de IC nos pacientes com DMT2, ajustado para a idade (45 a 74 anos) era de 2.2 para os homens e de 5.3 para as mulheres [272]. A elevada incidência de IC nas pessoas com DMT2 foi confirmada no “National Health and Nutrition Examination Survey” - HR 1.85 (IC 95% 1.51-2.28) na DMT2, comparativamente às pessoas sem DM [273].

Boonman-de Winter *et al.* [274] estudaram 581 indivíduos com DMT2 (idade > 60 anos) e relataram que 28% tinham IC previamente não conhecida. A prevalência aumentava rapidamente com a idade e a IC com fracção de ejeção esquerda preservada era mais comum nas mulheres do que nos homens. Foi diagnosticada disfunção ventricular esquerda em 26% e disfunção diastólica em 25%.

Prevalência e incidência de diabetes mellitus na insuficiência cardíaca. A prevalência de DM na população geral é de 6 a 8% [10]. É mais elevada em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC) sintomática (12 a 30%) aumentando para cerca de 40% nos pacientes hospitalizados [275]. Numa população italiana idosa com IC ocorreram novos casos de DM em 29%, durante os 3 anos de seguimento, comparativamente a 18% nos controlos (sem IC) [276]. Quando os indivíduos, que foram alvo de duas ou mais consultas, do estudo de Reykjavik (n = 7.060) foram seguidos durante 30 anos, a DM e a IC não se prediziam uma à outra de forma independente, embora a GJ e o índice de massa corporal (IMC) constituíssem factores de risco significativos, quer de anomalias da glicemia, quer de IC [277].

Miocardíopatia diabética: A hiperglicemia de longa data poderá afectar de forma independente o miocárdio, podendo ser detectável uma redução da “compliance” do ventrículo esquerdo (VE) – sinal precoce de miocardíopatia diabética [278]. A co-existência frequente de HTA e DM torna difícil de isolar a contribuição do estado glucometabólico para a disfunção diastólica. Os mecanismos fisiopatológicos envolvem a acumulação de produtos avançados da glicação, formação de colagénio e fibrose intersticial, levando a uma alteração da homeostase do cálcio e da sinalização miocárdica da insulina, as

quais aumentam a rigidez do miocárdio e reduzem a sua “compliance” [279,280].

A disfunção diastólica é identificada pela estimativa quantitativa das propriedades diastólicas do VE, utilizando parâmetros Doppler convencionais do influxo transmitral de sangue, e imagiologia Doppler tecidual do “annulus” mitral [281].

6.2 Morbilidade e Mortalidade

A IC foi uma causa principal de hospitalização nas pessoas com DMT2 do estudo “Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril” (DIABHYCAR), que investigou as hospitalizações nas pessoas com DMT2 e albuminúria [282]. Por outro lado, no “Beta blocker Stroke trial (BEST) a DMT2 aumentou o risco de hospitalização em pacientes com IC (RR 1.16; P = 0.027) [283]. No “Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure” (MERIT-HF) [284], pacientes com IC e DMT2 tiveram uma taxa de hospitalização a um ano de 31%, comparativamente a 24% nas pessoas sem DM. No estudo DIABHYCAR, a combinação de IC e DMT2 resultou numa taxa de mortalidade 12 vezes superior à das pessoas com DMT2 e sem IC (36% vs. 3%) [282]. O BEST e os “Studies Of Left Ventricular Dysfunction” (SOLVD) [283,285] mostraram que a DMT2 é um preditor independente de mortalidade, principalmente na IC isquémica.

6.3 Terapêutica Farmacológica

Os IECAs e os ARA II melhoram a sintomatologia e reduzem a mortalidade e estão indicados na DMT2 e na IC. No estudo SOLVD, o IECA enalapril reduziu significativamente a mortalidade nas pessoas com DM e IC [285]. No estudo “Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival” (ATLAS), a redução do risco de morte com a dose mais elevada de lisinopril, vs. dose menos elevada, foi de 14% nas pessoas com DM e de 6% nas pessoas sem DM [286]. Análises de subgrupos dos estudos clínicos indicam que os efeitos benéficos dos ARA II são equivalentes aos dos IECAs [287,290]. Em consequência, nos pacientes intolerantes aos IECAs pode ser utilizado um ARA II, em alternativa a um IECA, e os ARA II não devem ser utilizados em associação nos pacientes com redução da fracção de ejeção do VE, 40%, dos quais permanecem sintomáticos após tratamento optimizado com um IECA e um beta-bloqueante. De acordo com as “2012 ESC Heart Failure Guidelines”, a esse tipo de pacientes deve ser prescrito um antagonista dos receptores mineralocorticóides (ver abaixo), que proporciona uma re-

dução maior da morbidade e da mortalidade do que a adição de um ARA II [281]. Quando os IECAs e os ARA II são utilizados em indivíduos com DM, a vigilância da função renal e da caliemia é obrigatória, dado que a nefropatia é frequente.

Beta-bloqueantes. Adicionalmente a um IECA (ou, se este não for tolerado, de um ARA) deve ser dado um beta-bloqueante a todos os pacientes com uma fracção de ejeção do VE $\leq 40\%$. Uma análise de subgrupos do estudo MERIT-HF mostrou que os beta-bloqueantes reduzem a mortalidade e as admissões hospitalares e melhoram a sintomatologia, sem diferenças significativas entre pacientes com e sem DM [284]. Meta-análises posteriores dos estudos clínicos principais da IC indicam que, em pessoas com DM tratadas com um beta-bloqueante, o RR da mortalidade foi significativamente melhorado (0.84 vs. 0.72) [291,292]. Os beta-bloqueantes também reduzem as hospitalizações por IC, quer nas pessoas com DM, quer nas sem DM [283,284,293,294]. Apesar disso, os indivíduos com DMT2 e IC têm menor probabilidade de terem alta medicados com um beta-bloqueante do que os indivíduos sem DM com IC [295]. Os beta-bloqueantes recomendados na IC, nas pessoas com DMT2 são: succinato de metoprolol de libertação prolongada (MERIT-HF), bisoprolol [“Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study” (CIBIS II)] e carvedilol [“Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival” (COPERNICUS) and “Carvedilol Or Metoprolol European Trial” (COMET)] [293,294,296,297].

Antagonistas dos receptores mineralocorticóides. Em baixa dose, os antagonistas dos receptores mineralocorticóides (ARM) estão indicados nos pacientes com sintomas persistentes [Classes II-IV da “New York Heart Association” (NYHA)] e uma fracção de ejeção do VE $\leq 35\%$, apesar de tratamento com um IECA (ou, se não tolerado com um ARA II) e um beta-bloqueante [298]. Os benefícios, a nível da mortalidade da espironolactona e da eplerenona não diferem nas pessoas com e sem DMT2 e IC [299,300]. É obrigatória a vigilância da função renal, devido ao risco aumentado de nefropatia na DM.

Diuréticos. O efeito dos diuréticos sobre a mortalidade e a morbidade não tem sido investigado mas, na IC com sobrecarga de fluidos, são úteis para o alívio da dispneia e do edema, independentemente da fracção de ejeção (FE). Os diuréticos de ansa são recomendados de preferência às tiazidas, que mostraram promover hiperglicemia.

Ivabradina. Num estudo, controlado com placebo, que incluiu 6.558 pacientes (30% com DMT2) com IC, ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, a ivabradina demonstrou associar-se a uma redução significativa de

“endpoints” compostos de morte de causa CV e admissão hospitalar devida a agravamento da IC. Numa análise pré-especificada de subgrupos, esses efeitos benéficos foram semelhantes nas pessoas com e sem DM [301].

6.4 Terapêuticas Não Farmacológicas

Terapêutica de ressincronização cardíaca e desfibriladores cardioversores implantáveis. A terapêutica de ressincronização cardíaca reduz a mortalidade em pacientes com IC das classes funcionais III - IV da NYHA, com uma FEVE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e com uma duração prolongada de QRS (≥ 120 -130 ms), apesar da terapêutica farmacológica otimizada [302]. Não existe razão para acreditar que o efeito da terapêutica de ressincronização seja diferente nas pessoas com DM.

A **transplantação cardíaca** é uma terapêutica aceite para a IC terminal. A presença de DM não constitui uma contra-indicação, mas os critérios de selecção são apertados. Num estudo de um registo de 22.385 pacientes transplantados entre 1987 e 1999, a DM constituiu um factor de risco independente para a diminuição da sobrevivência a 10 anos [303].

6.5 Terapêutica Hipoglicemiante

O impacto de vários medicamentos hipoglicemiantes, em pessoas com DMT2 e IC, foi revisto por Gitt *et al.* [304]. Os únicos hipoglicemiantes estudados em RCTs foram as tiazolidinedionas; a evidência sobre outros hipoglicemiantes baseia-se largamente em análises de subgrupos de grandes estudos de intervenção na IC sistólica, estudos observacionais ou registos. A utilização de metformina tem sido considerada contra-indicada, devido às preocupações com a acidose láctica. Todavia, a metformina tem sido associada com menor mortalidade, menor número de admissões hospitalares e menos eventos adversos [305,306]. Quando estudada, a acumulação de acidose láctica não foi verificada [307]. Um estudo de casos vs. controlos que incluiu casos recém-diagnosticados de IC e DM, a utilização da metformina [OR ajustado 0.65 (0.48-0.87)] ou de metformina, em conjunto ou não com outros hipoglicemiantes [0.72 (0.59-0.90)], associou-se a uma mortalidade mais baixa, enquanto que outros hipoglicemiantes orais ou a insulina mostraram ser neutros a esse respeito [308].

As recomendações sobre sulfonilureias e IC baseiam-se em dados observacionais. No UKPDS, não se evidenciou uma relação entre sulfonilureias e mortalidade por IC [70] mas, na base de dados “Saskatchewan Health”, a mor-

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA DIABETES

Tratamento da insuficiência cardíaca na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Nas pessoas com IC sistólica e DMT2 está recomendado um IECA, em adição a um beta-bloqueante, para reduzir a mortalidade e as hospitalizações.	I	A	284, 286, 292, 313
Nas pessoas com IC sistólica e DMT2, que tenham uma clara intolerância aos IECAs, devido a efeitos secundários, poderá ser utilizado um ARA II como alternativa aos IECAs.	I	A	287-289
Em todas as pessoas com IC sistólica e DMT2 está recomendado um beta-bloqueante, em adição a um IECA (ou a um ARA II, se o IECA não for tolerado) para reduzir a mortalidade e as hospitalizações.	I	A	284, 291, 293, 294, 296, 297
Em todas as pessoas com sintomas persistentes (NYHA, Classes II-IV) e FEVE \leq 35%, apesar de tratamento com um IECA ou ARA II (se o IECA não for tolerado) e um beta-bloqueante, está recomendado um antagonista dos receptores mineralocorticóides.	I	A	298-300
Nas pessoas com ritmo sinusal, DMT2, IC e FEVE $<$ 40%, que tenham sintomas persistentes (NYHA, Classes II-IV) e uma frequência cardíaca $>$ 70 b.p.m., apesar de tratamento com a dose optimizada tolerada de um beta-bloqueante, associado a um IECA ou ARA II e a um antagonista dos receptores mineralocorticóides, poderá considerar-se adicionar a esses fármacos ivabradina.	IIb	B	301, 314
Em pessoas com IC e DMT2 não deverão ser utilizadas tiazolidinedionas, dado que a retenção hídrica poderá piorar a IC ou provocá-la.	III	B	99, 310, 311

IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA II = antagonista do receptor AT1 da angiotensina II; FEVE = fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA = New York Heart Association; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2.

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

talidade (52 vs. 33%) e as hospitalizações (85 vs. 77%) foram mais elevadas nos pacientes tratados com sulfonilureias do que nos tratados com a metformina, durante um período de seguimento médio de 2.5 anos ^[309]. Uma diferença semelhante não foi confirmada noutro estudo, que concluiu não haver uma associação entre a utilização de sulfonilureias ou insulina e a mortalidade ^[307]. As tiazolidinedionas induzem retenção de sódio e expansão do volume plasmático; a retenção de fluídos resultante poderá provocar IC ou agravá-la e causar um aumento das hospitalizações ^[99,310,311].

Há uma falta de informação sobre o impacto dos análogos da GLP-1 ou dos inibidores da DPP-4 em pacientes com IC, embora a evidência experimental e as primeiras observações clínicas indiquem efeitos favoráveis sobre o desempenho do miocárdio ^[312]. Um estudo retrospectivo de coorte, que incluiu 16.417 pessoas com DM e diagnóstico primário de IC, não evidenciou qualquer associação entre utilização de insulina e mortalidade (HR 0.96; IC 95% 0.88-1.05), comparativamente com várias outras classes de hipoglicemiantes ^[307]. No estudo ORIGIN, pessoas em risco de DCV com GJA, TDG ou DMT2 foram tratados com insulina glargina ou terapêutica padrão, que incluía sobretudo metformina e sulfonilureias. Durante o longo período de seguimento de 6.2 anos, não se registaram diferenças a nível das hospitalizações por IC ^[89].

> 7. ARRITMIAS: FIBRILHAÇÃO AURICULAR E MORTE SÚBITA DE CAUSA CARDÍACA

7.1 Diabetes Mellitus e Fibrilhação Auricular

Os indivíduos com fibrilhação auricular (FA) encontram-se em risco substancialmente aumentado de AVC e têm o dobro da taxa de mortalidade por DCV, comparativamente aos indivíduos com ritmo sinusal ^[315,316]. Os estudos efectuados na comunidade demonstraram a presença de DM em 13% dos pacientes com FA ^[317], que partilham factores predisponentes comuns, tais como HTA, aterosclerose e obesidade. No “Manitoba Follow-up Study”, que incluiu 3.983 homens ^[318], a DM estava significativamente associada a FA, com um risco relativo de 1.82 na análise univariada. No modelo multivariado a associação com DM não era significativa, sugerindo que o risco aumentado poderá estar relacionado com doença cardíaca isquémica, HTA ou IC. Um estudo multicêntrico de 11.140 pessoas com DM confirmou que a FA é comum na DMT2 e demonstrou que, quando ambas coexistem, há um risco mais alto de mortalidade devida a todas as causas, mortalidade CV, AVC e IC ^[319]. Estes achados sugerem que a FA identifica pessoas com DM com maior probabilidade de obterem maiores benefícios com um tratamento agressivo de todos os factores de risco CV. Porque a FA é assintomática - ou levemente

sintomática - numa proporção substancial (cerca de 30%) dos indivíduos, o seu rastreio pode ser recomendado em grupos seleccionados de pessoas com DMT2, onde existe suspeita de FA paroxística ou permanente, por palpação do pulso, ECG de rotina de 12 derivações ou registos de Holter.

Diabetes e risco de AVC na FA. Duas revisões sistemáticas recentes abordaram a base de evidência relativa aos factores de risco de AVC na FA e concluíram que os factores de risco mais importantes são AVC/AIT/tromboembolismo prévios, idade, HTA, DM e doença cardíaca estrutural [320,321].

Diabetes e métodos de estratificação do risco de AVC. O método mais simples de estratificação é usar o índice de risco CHADS₂, que considera os parâmetros IC, HTA, idade, diabetes e AVC (este pontua 2 vezes). As "2010 ESC Guidelines for the management of AF, updated 2012", propuseram um novo índice de risco. Re-enfatizam a estratificação por categorias de risco "baixo", "moderado" e "alto", reconhecendo que o risco constitui um contínuo [322,323]. O novo índice de risco a utilizar é designado pelo acrónimo "CHA₂DS₂VASc" [IC, HTA, idade ≥75 anos (pontua 2 vezes), DM, AVC (pontua 2 vezes) - doença vascular, idade 65 -74 anos e género (feminino)]. Utiliza um sistema de pontuação, no qual são atribuídos dois pontos a uma história de AVC ou AIT e a uma idade ≥75 anos e é atribuído um ponto a cada uma das outras variáveis. A IC é definida como IC sintomática ou disfunção sistólica do VE (FE < 40%) e a doença vascular como história de EM, placa aórtica complexa ou DAP.

Terapêutica antitrombótica nas pessoas com diabetes. Uma meta-análise de 16 RCTs, incluindo 9.874 doentes, mostrou que a anticoagulação oral era eficaz na prevenção primária e secundária do AVC, com uma redução total do risco relativo de 62% (IC 95% 48-72) [324]. A redução do risco absoluto foi de 2.7% por ano, no caso da prevenção primária, e de 8.4% por ano no caso da prevenção secundária. A terapêutica anticoagulante aumentou as hemorragias extracranianas *major* em 0.3% por ano. A aspirina reduziu o risco de AVC em apenas 22% (IC 95% 2-38), com uma redução do risco absoluto de 1.5% por ano, no caso da prevenção primária, e de 2.5% por ano no caso da prevenção secundária. Em cinco estudos que comparam a terapêutica anticoagulante com os antiplaquetários, em 2.837 pacientes, a varfarina foi mais eficaz do que a aspirina, com um RRR de 36% (IC 95% 14-52). A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVKs) ou um dos novos anticoagulantes orais (ver abaixo) é recomendada nos pacientes com FA [322,323], e deverá ser efectuada em pessoas com DM e FA, se for

aceite pelo paciente e a menos que esteja contra-indicada. Quando se utilizam os AVKs, o intervalo ideal do "internacional normalized ratio" - rácio normalizado internacional - (INR), para prevenir o AVC e o embolismo sistémico nas pessoas com DM, é de 2.0 a 3.0. Foi proposto um intervalo de INR mais baixo (1.8 - 2.5) nos idosos, mas não é baseado na evidência.

No estudo "Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events" (ACTIVE W), a varfarina foi superior à aspirina + clopidogrel (RRR 0.40; IC 95% 18-56), sem diferenças a nível das taxas de hemorragia [325]. Nos pacientes tratados com aspirina + clopidogrel os eventos vasculares *major* foram reduzidos, de forma adicional, comparativamente à monoterapia com aspirina (RR 0.89; P = 0.01) [326]. Assim, a terapêutica com aspirina + clopidogrel poderá ser considerada uma medida provisória se um AVK for inadequado, mas não nos pacientes em risco elevado de hemorragia. As associações de AVK com antiplaquetários não oferecem benefícios adicionais e resultam em mais hemorragias [322], pelo que essas associações devem ser evitadas.

Foram desenvolvidas duas novas classes de anticoagulantes orais: os inibidores directos da trombina (e.g. dabigatran) e os inibidores do factor Xa (e.g. rivaroxabano, apixabano, edoxibano e betrixibano). Esses novos anticoagulantes orais (NACOs) têm potencial para serem utilizados em alternativa à varfarina, em especial em doentes intolerantes aos AVKs ou inadequados para estes. Em análises pré-especificadas de subgrupos do "Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation" (ROCKET), os indivíduos com DM, tratados com rivaroxabano, evidenciaram ter beneficiado de uma protecção contra o AVC semelhante à da população global do estudo [327].

Antes de se iniciar a anticoagulação, deverá efectuar-se uma análise do risco de hemorragia. Com base numa coorte de 3.978 indivíduos europeus com FA do "Euro Heart Survey", foi desenvolvido um sistema de pontuação de risco conhecido como "Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 ponto cada), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65), Drugs/alcohol concomitantly (1 ponto cada)" (HAS-BLED) [328], que inclui, como factores de risco de hemorragia, HTA, função renal e/ou hepática anormal, AVC, história de hemorragia ou predisposição para hemorragia, INR lábil, ser idoso (idade > 65 anos) e fármacos/álcool. Uma pontuação ≥ 3 indica risco alto e é necessária alguma cautela e revisão regular dos pacientes, após iniciar a terapêutica antitrombótica.

7.2 Morte Súbita de Causa Cardíaca

Os estudos na população geral mostram que as pessoas com DM se encontram em risco mais alto de morte súbita de causa cardíaca, a qual é responsável por aproximadamente 50% das mortes de causa CV. A maioria são causadas por taquiarritmias ventriculares, com frequência desencadeadas por SCAs, que podem ocorrer sem doença cardíaca conhecida ou associadas a doença cardíaca estrutural [329,330]. No estudo de Framingham, a DM associava-se a um risco aumentado de morte súbita de causa cardíaca (quase quatro vezes mais), em todas as idades; esse risco era consistentemente maior nas mulheres do que nos homens [331]. O “The Nurses’ Health Study” [332], que incluiu 121.701 mulheres, com idades entre os 30 e os 55 anos, seguidas durante 22 anos, mostrou que a morte súbita de causa cardíaca ocorreu como primeiro sinal de doença cardíaca em 69% dos casos. A incidência de morte súbita de causa cardíaca pós-EM, em pessoas com DM e FEVE < 35%, era igual à dos indivíduos sem DM com uma FE ≤ 35%. Nas pessoas com DMT2 e IC congestiva ou pós-EM a FEVE deve ser quantificada, para identificar candidatos para tratamento com desfibrilhador implantável. Analogamente, a prevenção secundária com desfibrilhador implantável está indicada nas pessoas com DM ressuscitadas de fibrilhação ventricular ou com taquicardia ventricular mantida, tal como recomendado nas “Guidelines” [333]. Todos os pacientes pós-EM com IC deverão também ser tratados

com beta-bloqueantes, que reduzem a incidência de morte súbita de causa cardíaca [329,330]. Jouven *et al.* [334] estudaram o RR de morte súbita de causa cardíaca num grupo de doentes com diferentes graus de disglucemia e mostraram que valores mais altos da glicemia se associavam a um risco mais alto da primeira. Após ajustamento, mesmo as pessoas com DM “borderline” - definidas como tendo uma glicemia prandial entre 7.7 e 11.1 mmol/L (140 a 200 mg/dL) - tinham um risco aumentado de morte súbita de causa cardíaca (OR 1.24, comparativamente aos indivíduos com normoglicemia). A presença de doença microvascular e o género feminino aumentavam o risco em todos os grupos. Um estudo recente mostrou que os marcadores da actividade do sistema nervosa autónomo, tais como turbulência da frequência cardíaca e capacidade de abrandamento dos registos Holter das 24h, predizem a ocorrência de morte de causa cardíaca e de morte súbita de causa cardíaca nos indivíduos com DMT2 e um EM recente [335]. Numa meta-análise de 15 estudos, nas pessoas com DM a neuropatia CV do sistema nervoso autónomo foi significativamente associada a mortalidade subsequente [336]. O estudo MONICA/KORA (“World Health Organisation Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Health Research in the Region Augsburg”) relatou que o QTc era um preditor independente de morte súbita de causa de cardíaca, correspondendo a um aumento do risco de três vezes nas pessoas com DM e a um aumento do risco de duas vezes nas

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DAS ARRITMIAS EM PESSOAS COM DIABETES

Tratamento das arritmias em pessoas com diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
O rastreio da FA deverá ser considerado, dado que é comum nas pessoas com DM e aumenta a morbidade e a mortalidade.	Ila	C	–
Nas pessoas com DM e FA (paroxística ou persistente) a anticoagulação oral com AVKs ou NACOs (e.g. dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano) é recomendada, se não estiver contra-indicada.	I	A	322, 323, 325-327, 338, 339
Quando se prescreve terapêutica antitrombótica a pessoas com FA e DM deverá ser considerada avaliação do risco de hemorragia (com a pontuação HAS-BLED).	Ila	C	–
Nas pessoas com DM deverá ser considerado rastreio dos factores de risco de morte súbita de causa cardíaca.	Ila	C	–
Nas pessoas com DM e miocardiopatia isquémica com FEVE <35% ou ressuscitadas de fibrilhação ventricular ou taquicardia ventricular mantida, são recomendados desfibriladores cardioversores implantáveis.	I	A	333
Nas pessoas com DM e IC e após EM, estão recomendado beta-bloqueantes para prevenir a morte súbita de causa cardíaca.	I	A	284, 291, 293, 294, 296, 297, 329, 330

FA = fibrilhação auricular; DM = diabetes *mellitus*; FEVE = fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; AVKs = antagonistas da vitamina K; NACOs = novos anticoagulantes orais.
^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

peçoas sem DM [337]. A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e do QTc poderão tornar-se válidas como preditores da morte súbita de causa cardíaca nas peçoas com DM, mas a evidência para a apoiar como uma recomendação geral ainda está em falta.

> 8. DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA E DOENÇA CEREBROVASCULAR

8.1 Doença Arterial Periférica

A diabetes *mellitus* é um factor de risco para o desenvolvimento de aterosclerose em qualquer localização vascular, particularmente de doença arterial das extremidades inferiores (DAEI), que aumenta em duas a quatro vezes, e doença arterial carótídea. NA DAEI, o tabagismo, a DM e a HTA são factores de risco importantes. Embora a associação de DM e DAEI seja inconsistente na análise multivariáveis, parece que a duração e a gravidade da DM afecta particularmente o risco de gangrena e ulceração [340,341]. Em estudos populacionais, a presença de estenose da artéria carótida associou-se a DM e a outros factores de risco clássicos, independentemente da idade [342-344]. A DM está presente numa proporção significativa de pacientes com aterosclerose em múltiplas localizações, que têm pior prognóstico do que os com aterosclerose numa única localização [345,346]. As peçoas com DM deverão ser submetidas a um rastreio abrangente da presença de DAP, em diferentes localizações vasculares. A história clínica e o exame físico são os pilares do diagnóstico e deverão incluir uma revisão dos diferentes leitos vasculares e dos seus sintomas específicos [347], embora muitos doentes permaneçam assintomáticos. Mais avaliações diagnósticas e a terapêutica deverão ser aplicados de acordo com as Recomendações da ESC sobre DAP [347]. Em resumo, em todas as peçoas com DM deverá ser efectuada, anualmente, uma avaliação clínica para detectar DAP e deverão ser encorajadas alterações do estilo de vida [348]. Todos os pacientes com DAP deverão ser alvo de terapêutica hipolipemiantes, antihipertensiva e antiplaquetária adequadas [186,349-351], acompanhada de controlo óptimo da glicemia [72,200,352].

8.1.1 Doença arterial das extremidades inferiores

Nas peçoas com DM, as obstruções vasculares estão, com frequência, localizadas distalmente; as lesões típicas ocorrem na artéria popliteia ou nos vasos da perna. Numa coorte de 6.880 pacientes, com mais de 65 anos de idade, um em cada cinco tinham DAEI embora apenas 10% tivessem sintomas [353].

A incidência e prevalência de DAEI aumenta com a idade e a duração da DM. O “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES II) determinou amplitudes do pulso em adultos e detectou pulsação diminuída ou ausente na artéria dorsal do pé em 16% dos adultos com DM, com idades entre os 35 e os 54 anos, e em 24% dos com idades entre 55 e 74 anos [354]. Em muitos doentes idosos, a DAEI encontra-se presente na altura do diagnóstico de DM. A progressão da DAEI pode resultar em ulceração do pé, gangrena e, em última análise, amputação. Nos EUA, a DM é responsável por aproximadamente 50% de todas as amputações não traumáticas e uma segunda amputação é comum. Nos pacientes com DAEI, a mortalidade está aumentada e a taxa de sobrevivência, três anos após uma amputação, é inferior a 50% [351]. O diagnóstico precoce é importante para a prevenção da progressão da DAEI e para a predição do risco CV global.

Diagnóstico. Os sintomas sugestivos de claudicação são alterações durante a marcha, ou seja, fadiga, moinha, câibras ou dor localizada na nádega, coxa, pantorrilha ou pé, em particular quando esses sintomas aliviam rapidamente em repouso. Uma medida objectiva da DAEI é o índice tornozelo-braço (ITB), que se calcula dividindo a PA sistólica a nível da artéria tibial posterior ou dorsal do pé pela PA sistólica no braço. Um índice < 0.9 é sugestivo de DAEI, em particular na presença de sintomas ou achados clínicos tais como sopros ou ausência de pulsos. Um ITB < 0.8 indica DAP, independentemente dos sintomas. A sensibilidade do ITB está aumentada após o exercício; após este, o ITB pode identificar DAEI significativa, mesmo nos indivíduos com um ITB normal em repouso [355]. Um ITB > 1.40 indica vasos insuficientemente compressíveis, em resultado de paredes arteriais rígidas (calcinose da média), o que pode impedir a estimativa da PA na artéria.

A prevenção primária e secundária da DAEI nas peçoas com DM consiste em alterações do estilo de vida (dirigidas à obesidade, ao tabagismo e ao sedentarismo) e no controlo dos factores de risco, incluindo a hiperglicemia, hiperlipidemia e HTA.

Tratamento. Numa revisão sistemática de RCTs de programas de exercício na claudicação sintomática, o exercício supervisionado foi eficaz a aumentar a distância da marcha, comparativamente aos cuidados padrão [356]. Embora o cilostazol, o naftidrofuril e a pentoxifilina aumentem a distância da marcha na claudicação intermitente, o seu papel permanece incerto.

Adicionalmente, a terapêutica com estatinas tem sido referida como sendo benéfica, porque aumenta a distância da marcha em pacientes com DAP [347,357]. Se a te-

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA NA DIABETES

Tratamento da doença arterial periférica na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
É recomendado que as pessoas com DM sejam submetidas a um rastreio anual para detectar DAP e à medição do ITB para detectar DAEI.	I	C	–
É recomendado que todas as pessoas com DAP e DM que fumam sejam aconselhadas a deixar de fumar.	I	B	348
É recomendado que as pessoas com DAP e DM tenham o seu C-LDL reduzido para <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) ou em ≥50% (quando o nível-alvo não possa ser atingido).	I	A	349
É recomendado que as pessoas com DAP e DM tenham a sua PA controlada para um valor alvo de <140/85 mm Hg.	I	C	–
A terapêutica anti-plaquetária é recomendada em todas as pessoas com DAP sintomática e DM que não tenham contra-indicações.	I	A	186

DM = diabetes mellitus; ITB = índice tornozelo-braço; DAEI = doença arterial das extremidades inferiores; DAP = doença arterial periférica.

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

rapêutica conservadora não for bem sucedida, deverá ser considerada revascularização. Em caso de claudicação incapacitante, com lesões localizadas nas artérias aorta e/ou ilíacas, a revascularização deverá ser a primeira escolha, em conjunto com o tratamento dos factores de risco ^[347].

A **isquemia crítica de um membro** (ICM) é definida pela presença de dor isquémica em repouso e de lesões isquémicas ou gangrena atribuíveis a doença arterial oclusiva crónica e distinguível da isquemia aguda de um membro. É importante ter presente que os beta-bloqueantes não estão contra-indicados em pessoas com DAEI e DM. Uma meta-análise de 11 RCTs mostrou que, nos pacientes com DPA ligeira a moderada, os beta-bloqueantes não afectam de forma adversa a capacidade de marcha nem os sintomas de claudicação intermitente ^[358]. Num seguimento com a duração de 32 meses, de 490 pacientes com DAP e EM prévio, os beta-bloqueantes causaram uma redução de 53%, significativa e independente, de novos eventos coronários ^[359]. O tratamento integral requer cuidados multidisciplinares para controlar os factores de risco de aterosclerose, revascularização quando possível, optimização do tratamento das feridas, calçado apropriado, tratamento da infecção e reabilitação ^[347]. A pedra angular do tratamento é a reconstrução arterial e o salvamento do membro. A terapêutica médica de base, incluindo antiplaquetários e estatinas, deverá ser iniciada de acordo com os princípios delineados noutra secção deste documento ^[347,360,361].

A escolha da estratégia de revascularização depende, primariamente, da anatomia da lesão arterial. Os resultados da reparação endovascular da artéria ilíaca nas pessoas com DM têm evidenciado ser semelhantes ou piores do que os das pessoas sem DM e a taxa de desobstrução a longo prazo é mais baixa ^[362]. Nas pessoas

com e sem DM, as taxas de desobstrução a longo prazo das intervenções vasculares na região tibio-peroneal são baixas mas, a curto prazo, poderão ser suficientes para facilitar a cicatrização das úlceras do pé ^[362].

O **pé diabético** é uma entidade clínica específica que pode envolver neuropatia, trauma, doença arterial, infecção e inflamação, com frequência combinadas. As consequências graves são ulceração, gangrena e elevadas taxas de amputação. Nas pessoas com DM, a DAEI é, tipicamente, difusa e particularmente grave nos vasos distais. Quando o ITB é inconclusivo, podem ser utilizadas, para avaliar o *status* arterial, a pressão sobre o pé, a análise da forma das ondas Doppler distais ou o oxigénio transcutâneo. Quando está presente isquemia, devem ser utilizados exames imagiológicos para planear a revascularização, empregando os mesmos critérios que na ICM. O seguimento inclui educação do paciente, cessação tabágica, calçado protector, cuidados periódicos do pé e cirurgia reconstrutiva deste, conforme necessário. O tratamento dos factores de risco e a vigilância da revascularização são obrigatórios ^[363].

8.1.2 Doença da artéria carótida

A diabetes *mellitus* é um factor de risco independente de AVC isquémico, associando-se a uma incidência de AVC isquémico 2.5 a 3.5 vezes superior à das pessoas sem DM ^[364,365]. Aqui, a discussão da prevenção do AVC e do acidente isquémico transitório (AIT) será limitada aos aspectos relacionados com a doença da artéria carótida, que está causalmente relacionada com cerca de 20% de todos os AVCs isquémicos. ⁽³⁶⁶⁾ Embora a DM aumente a probabilidade de doença da artéria carótida, não altera a abordagem diagnóstica e terapêutica geral.

RECOMENDAÇÕES PARA CUIDADOS CENTRADOS NO PACIENTE NA DIABETES

Cuidados centrados no paciente na diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Os cuidados centrados no paciente são recomendados para facilitar o controlo partilhado e a tomada de decisões, no contexto das prioridades e objectivos do paciente.	I	C	–
São recomendadas estratégias cognitivo-comportamentais centradas no paciente para ajudar os pacientes a alcançar as mudanças de estilo de vida e praticar o auto-controlo.	I	B	370-373
Para melhorar a adesão à medicação, deverão ser consideradas estratégias cognitivo-comportamentais centradas no paciente, em combinação com a simplificação dos regimes de tomas.	IIa	B	374-376
Deverão ser consideradas equipas multidisciplinares e programas liderados pela enfermagem para apoiar as alterações do estilo de vida e o auto-controlo.	IIa	B	370, 371, 373, 377

^aClasse da recomendação. ^bNível de evidência. ^cReferências que apoiam os níveis de evidência.

Diagnóstico. Sopros carotídeos são comuns, embora muitos pacientes se mantenham assintomáticos, independentemente da gravidade da lesão. Embora o espectro de sintomas seja amplo, apenas os pacientes que sofreram um AVC ou AIT nos últimos seis meses são considerados sintomáticos [367,368]. Nesse grupo de pacientes, a probabilidade de AVC ou AIT recorrente é alta [369]. Em consequência, em todos os pacientes que se apresentem com um AVC ou AIT é obrigatório efectuar exames imagiológicos do cérebro e dos vasos supra-aórticos. Para avaliar a estenose da carótida estão indicadas a ultrasonografia duplex, a angiotomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear.

Tratamento. Enquanto que nos pacientes com doença da artéria carótida sintomática, a endarterectomia parece oferecer uma clara vantagem sobre o tratamento conservador, o papel da revascularização nos pacientes assintomáticos continua a ser menos claro [347]. É necessário enfatizar que a maioria dos dados sobre pacientes assintomáticos foram recolhidos antes de as estatinas e os antiplaquetários se terem tornado terapêutica padrão.

> 9. CUIDADOS CENTRADOS NO PACIENTE

A importância da avaliação multifactorial do risco e das alterações do estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico, na prevenção e tratamento da DM e da DCV tem sido enfatizada nas secções anteriores. Todavia, apoiar os pacientes no sentido de conseguirem e manterem alterações do estilo de vida numa base individualizada, utilizando estratégias e alvos terapêuticos definidos, continua a constituir um desafio substancial. <

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no.

99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf (22 August 2013).

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

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

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

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

6. World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html (22 August 2013).

7. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1: S62–69.

8. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, CosFX, Sole C, Bolibar B, Castell C, Lindstrom J, Barengo N et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA1c criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med* 2011;28:1234–1237.

9. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J, Lindstrom J. HbA1c in diagnosing and predicting type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetic Medicine* 2011;28:36–42.

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

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

12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.

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

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

15. Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009;9:342.

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

17. Zhou X, Pang Z, Gao W, Wang S, Zhang L, Ning F, Qiao Q. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care* 2010;33:545–550.

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

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

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

21. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons-Moler N, Soler-Soler J. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72–77.

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

23. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688–696.

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

25. KhawKT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413–420.

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

27. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leao AM, Machado M, Einarsson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011;54:1327–1334.

28. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, Nissinen A, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Tuomilehto J. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004;57:590-596.
29. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-1850.
30. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:323-333.
31. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-78.
32. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012;55:80-87.
33. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011;54:3003-3006.
34. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-394.
35. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed* 2010;38: 72-82.
36. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S3-36.
37. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gillis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, Pajunen P, Puhl S, Polonen A, Rissanen A et al. Take action to prevent diabetes: the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S37-55.
38. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010-1016.
39. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371: 1783-1789.
40. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, Li H, Jiang Y, Shuai Y, Zhang B et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54: 300-307.
41. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656.
42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
43. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
44. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48: 156-163.
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. 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.
47. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 1158-1162.
48. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-2090.
49. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-1584.
50. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:178-188.
51. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555.
52. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerite SB, Salvucci F, Gallotti P, Pujia A, Garzanti A et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Intern Emerg Med* 2012;7:257-266.
53. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, Takbou K, Valensi P. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34: 2101-2107.
54. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:3244-3262.
55. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859-873.
56. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2361-2369.
57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Farnham D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013 368:p1279-90.
58. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-1033.
59. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-2527.
60. 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.
61. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. *Diabet Med* 2007;24:809-816.
62. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-369.
63. 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.
64. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847-852.
65. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S, Sherman S, Woodcock J. Putting evidence into practice: Smoking cessation. *BMJ Group* 2007.
66. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61-78.
67. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-1575.
68. Sliuk 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 AMW, Monnikhof EV, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Castan'o J, Gallo V, Boeing MH, Nothlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;1-11.
69. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986.
70. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352: 837-853.
71. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
72. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
73. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
74. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
75. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective. *Diabetes* 2010;59:1853-1860.
76. Klein R, Knudson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
77. Wong TY, Mwangi B, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, Ranganathan G, Wirostko B, PleiA, Mitchell P. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2307-2313.
78. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, Chew EY. Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2012.
79. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30: 2399-2400.
80. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-232.
81. Gerstein HC Jr, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigler JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
82. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
83. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
84. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
85. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
86. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
87. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
88. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigler JT et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828.
89. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
90. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.
91. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, Craven A, Goyder L, Holman RR, Mant D et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, ix-xi, 1-50.
92. Cavaliot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:2237-2243.
93. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
94. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-386.
95. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battouli C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacobson SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511-1513.
96. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-1596.
97. Nissen SE, Woloski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
98. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-228.

99. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.

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

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

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

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

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

105. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003;21:S25-30.

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

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

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

109. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.

110. Holman RR, Paul SK, 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.

111. Bangalore S, Kumar S, Lohach J, Messeri FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaird fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123: 2799-2810.

112. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.

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

114. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24:2091-2096.

115. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671-1675.

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

117. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruijlo LM. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-436.

118. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-1409.

119. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristinsson A et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 1004-1010.

120. Ostererg J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-2111.

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

122. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11-20, W13-14.

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

124. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannipieri M, Luong LA, Fuller JH. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes* 1998;47:1507-1511.

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

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

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

128. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapin SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.

129. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 861-869.

130. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1385-1393.

131. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-1402.

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

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

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

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

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

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

138. Adiels M, Olofsson SO, Taskiran MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-1236.

139. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679-683.

140. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovane PT, Kuivenhoven JA et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32: 1345-1361.

141. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.

142. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-1310.

143. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.

144. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Parry C, D'Emden M, Tse D, Taskiran MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.

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

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

147. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.

148. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-290.

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

150. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-2016.

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

152. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.

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

154. Mills EJ, O'Regan C, Ewy 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.

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

156. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:615-628.

157. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Crane V, Cass A, Craig J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377: 2181-2192.

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

159. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:S1-44.

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

161. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305: 2556-2564.

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

163. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.

164. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.

165. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267-272.

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

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

- 2007;357:2109–2122.
168. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099.
 169. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365: 2255–2267.
 170. HPS2-THRIVE. www.thrivestudy.org (21 August 2013).
 171. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482–2494.
 172. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004;2:1282–1291.
 173. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, Averna M, Miccoli R, Di Fulvio P, Ganci A, Pulizzi N, Lattanzio S, Ciabattone G et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010;8:828–837.
 174. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattone G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769–1774.
 175. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.
 176. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694–2701.
 177. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L, Trifiro E, Mattiello T, Pitocco D, Liuzzo G et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009;30:1279–1286.
 178. Di Chiara J, Bleden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007;56:3014–3019.
 179. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, Avanzini F, Giorda CB, Brero L, Levantesi G, Marelli G, Pupillo M, Iacutti G et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;5: 2197–2203.
 180. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattosio D, Zaccardi F, Liani R et al. 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.
 181. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Logeart D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012;164:600–606 e601.
 182. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994; 308:81–106.
 183. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3671–3689.
 184. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
 185. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–2141.
 186. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
 187. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:2.
 188. Patrono C, Andreotti F, Amesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922–2932.
 189. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *CAPRIE Steering Committee*. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 190. Dasgupta A, Steinhilber SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009; 103:1359–1363.
 191. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
 192. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA et al. Greater clinical 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.
 193. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
 194. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontry F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.
 195. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KH, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
 196. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
 197. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90: 625–628.
 198. NgAC, Delgado V, Djaber R, Schuff J, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:9–47.
 199. Gaede P, Vedel P, 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.
 200. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
 201. Gaede P, Valentini WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care* 2008;31:1510–1515.
 202. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216–223.
 203. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
 204. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 2770–2776.
 205. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;117:2172–2177.
 206. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164:1457–1463.
 207. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585–591.
 208. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
 209. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buzman P, Carnici PG, Crea F, Daly C, DeBacker G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
 210. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
 211. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
 212. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J et al. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
 213. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423–428.
 214. Kjekshus J Jr, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43–50.
 215. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010;26:615–629.
 216. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2002;347:145–153.
 217. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26: 1369–1378.
 218. 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.
 219. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773–778.
 220. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; 117:1018–1027.
 221. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827–1831.
 222. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giuliano RP, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:178–180.
 223. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255–1261.
 224. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
 225. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–661.
 226. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765–770.
 227. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–1515.
 228. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997;34:248–253.
 229. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:1622–1626.
 230. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:456–459; discussion 460–461.
 231. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15: 461–465.
 232. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556–1564.
 233. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2009;30: 721–727.
 234. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144.
 235. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890.
 236. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadium M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularisation as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766–774.
 237. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather Met al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373: 1190–1197.
 238. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.

239. Lagerqvist B, Husted S, Konrny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year-outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368: 998–1004.

240. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial: a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858–864.

241. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.

242. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007; 167:1353–1359.

243. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KE et al. 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.

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

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

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

247. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay Cet al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–1476.

248. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.

249. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, Appelwick J, Muratov V, Sleeper L, A, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ, David J. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation* 2013; 127: 820–831.

250. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2009;112:2175–2183.

251. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1331.

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

253. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yaqub M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A et al. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2084–2089.

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

255. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.

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

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

258. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.

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

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

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

262. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R et al. Impact of type of preadmission sulfonyleureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4993–5002.

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

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

265. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529–2540.

266. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Teymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2140–2146.

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

268. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1555–1566.

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

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

271. Bertoni AG Jr, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DJ Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.

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

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

274. 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.

275. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224–1240.

276. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varrichio 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 & metabolism* 1997;23:213–218.

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

278. Jarrett C, Melcher A, Caidahl K, Persson H, Ryden L, Eriksson MJ. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1080–1087.

279. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:1943–1949.

280. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smeitsh OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pelikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.

281. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.

282. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855–860.

283. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 914–922.

284. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159–167.

285. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107: 1291–1296.

286. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967–1978.

287. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752–760.

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

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

290. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov V, Bolellm M, Buse JB, Buckley B Met al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.

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

292. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529–1538.

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

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

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

296. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Alaf D, Vitovec J, Aldershvile J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group*. *JAMA* 2000;283:1295–1302.

297. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.

298. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999;341: 709–717.

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

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

301. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Ivaabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

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

- 2010;12:1143-1153.
303. Kilić A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:699-704.
304. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, Kellner M, Marx N, Meier JJ, Schumm-Draeger PM, Bramlage P, Tschöpe D. Should anti-diabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail* 2012;14: 1389-1400.
305. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497.
306. Aguilár D, ChanW, Borkutz B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circulation Heart failure* 2011;4:53-58.
307. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-590.
308. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010; 33:1213-1218.
309. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-2351.
310. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinncag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
311. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
312. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-699.
313. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618-2626.
314. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertsson M, Tavazzi L, Ford I; SHIFT Investigators. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If) inhibitor ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-45.
315. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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.
316. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
317. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Seboun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99: 3028-3035.
318. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
319. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-1135.
320. Hughes M, Lip Gy. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
321. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
322. Camm AJ, Kirchhof P, Lip Gy, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
323. Camm AJ, Lip Gy, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-1413.
324. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131: 492-501.
325. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibuprofen for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
326. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel add-on to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
327. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
328. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip Gy. Anovel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
329. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-1482.
330. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1374-1450.
331. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-212.
332. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096-2101.
333. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-e484.
334. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26: 2142-2147.
335. Barthel P, Bauer A, Muller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M, Schmidt G. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2011;34:1833-1837.
336. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-1901.
337. Ziegler D, Zentgraf CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31:556-561.
338. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener CH, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
339. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
340. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-340.
341. Criqui MH. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6: 3-7.
342. Bots ML, Bresslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. *The Rotterdam Elderly Study. Hypertension* 1992;19:717-720.
343. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44-51.
344. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
345. Ferrières J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovic A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302-307.
346. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr, Liu CS et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30:2318-2326.
347. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.
348. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26: 341-347.
349. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
350. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2009;30:834-839.
351. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:174-177.
352. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
353. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120:2053-2061.
354. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenland KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med* 2005;29:68-74.
355. de L II, Hoeks SE, van Gestel YR, Klein J, Bax JJ, Verhaegem HJ, van Domburg RT, Poldermans D. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:482-487.
356. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Homebased center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004017.
357. Mørmann AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestergaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463-474.
358. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-1776.
359. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1284-1286.
360. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-654; discussion 653-644.
361. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276-284.
362. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655-1661.
363. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Riccio JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P et al. Chapter V. Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 Suppl 2:S60-74.
364. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241: 2035-2038.
365. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Alegiani SS, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke* 2007;38:1154-1160.
366. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566.
367. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-1387.
368. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
369. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29-36.
370. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26: 3230-3236.
371. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
372. Tierney S, Mamas M, Woods S, Rutter MK, Gibson M, Neynes L, Deaton C. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. *Heart Fail Rev* 2012;17:107-115.
373. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.
374. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-719.
375. Haynes RB, Acklof E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000011.
376. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
377. Allen JK, Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2010; 25:207-220.